

基于蒙特卡洛模拟探讨卡泊芬净在儿童患者中的给药方案^Δ

刘艳辉^{1*}, 贾丽丽², 丁翔宇^{1#}, 张古英¹ (1. 河北省儿童医院药学部, 河北 石家庄 050031; 2. 石家庄医学高等专科学校基础医学部, 河北 石家庄 050000)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0646-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.002

摘要 目的:应用蒙特卡洛模拟探讨卡泊芬净在儿童患者中的给药方案,为个体化给药提供参考。方法:根据年龄对儿童患者进行分组,结合卡泊芬净对念珠菌和曲霉菌的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)分布情况,以及卡泊芬净在儿童患者中的群体药动学参数,采用 Crystal Ball 11.1.2.2 软件对不同年龄组患儿的不同给药方案应用蒙特卡洛模型进行模拟,以达标概率(probability of target attainment, PTA)和累积反应分数(cumulative fraction of response, CFR)作为评价指标。结果:给予卡泊芬净每日维持剂量 50 mg/m²,最大日剂量为 70 mg,不同年龄组,对于念珠菌感染,当 MIC≤0.06 μg/ml 时,可满足治疗效果;在上述情况下,治疗白色念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌可满足 CFR>90%,对克柔念珠菌的 CFR 为 80%~90%,对近平滑念珠菌的 CFR<20%;而对于曲霉菌感染, MIC≤0.015 μg/ml 时,才可满足治疗效果,但 CFR 均<80%。结论:卡泊芬净对白色念珠菌、光滑念珠菌及热带念珠菌的活性强,CFR 与 MIC 分布有关;结合群体药动学和蒙特卡洛模型,推行个体化给药方案,可最终实现个体患儿的理想治疗效果。

关键词 卡泊芬净;蒙特卡洛模型;念珠菌感染;曲霉菌感染;儿童

Administration of Caspofungin in Children Based on Monte Carlo Simulation^Δ

LIU Yanhui¹, JIA Lili², DING Xiangyu¹, ZHANG Guying¹ (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Hebei Province, Hebei Shijiazhuang 050031, China; 2. Dept. of Basic Medicine, Shijiazhuang Medical College, Hebei Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the administration regimen of caspofungin in children based on Monte Carlo simulation, so as to provide reference for individualized administration. **METHODS:** Pediatric patients were grouped according to age, combined with the distribution of the minimum inhibitory concentration (MIC) of caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* and the population pharmacokinetic parameters of caspofungin in pediatric patients, Crystal Ball 11.1.2.2 software was used to simulate different administration regimens of children in different age groups based on Monte Carlo model. The probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) were used as evaluation indicators. **RESULTS:** The daily maintenance dose of caspofungin was 50 mg/m², and the maximum daily dose was 70 mg. In different age groups, for *Candida* infection, when the MIC value was ≤0.06 μg/ml, the therapeutic effect could be satisfied. In this case, treatment of *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. tropicalis* could meet CFR>90%, while CFR values for *C. krusei* ranged from 80% to 90% and <20% for *C. glabrata*. In contrast, for *Aspergillus* infection, MIC values ≤0.015 μg/ml were required to meet the therapeutic effect, but none of the CFR values reached 80%. **CONCLUSIONS:** Caspofungin had strong activity against *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. tropicalis*, and its CFR value is related to the distribution of MIC. The combination of population pharmacokinetics and Monte Carlo model, and the implementation of individualized dosing regimens can ultimately achieve the desired therapeutic effect in individual children.

KEYWORDS Caspofungin; Monte Carlo simulation; *Candida* infection; *Aspergillus* infection; Children

随着医疗水平的提高,广谱抗菌药物、免疫抑制剂、化疗药及侵袭性操作等在儿科中广泛应用,儿童侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)的发生率逐年升高,已成为临床常见的感染性疾病之一,尤其对于免疫功能低下的患儿,更易

引起感染^[1-2]。目前,儿童 IFI 的主要致病菌仍以念珠菌和曲霉菌为主,其中念珠菌占 70%~90%^[3]。在各年龄段儿童中,新生儿和<1 岁婴儿的念珠菌病发生率最高^[4-5]。蒙特卡洛模拟(Monte Carlo simulation, MCS)从不同变量的函数分布中随机抽取样本,将其代入模型,获得目标问题的近似解。通过达标概率(probability of target attainment, PTA)及累积反应分数(cumulative fraction of response, CFR),计算抗菌药物(抗真菌药)的最佳给药方案和给药剂量,在没有临床治疗效果支持的

Δ 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(No. 20190810)

* 副主任药师。研究方向:药学。E-mail: liuyanhu19710106@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: dingxiangyu520@163.com

情况下,为临床医师提供最佳治疗方案^[6-9]。卡泊芬净为首个获批的棘白菌素类抗真菌药,具有毒副作用小、耐受性好的优点,在临床上为治疗侵袭性念珠菌病的一线用药,也被用于治疗其他抗真菌药无效或不能耐受者的侵袭性曲霉菌感染的二线用药^[10]。有研究结果表明,儿童对卡泊芬净的清除率较成人增加^[11]。因此,将卡泊芬净在儿童中的药动学(pharmacokinetics,PK)与药效学(pharmacodynamics,PD)参数相结合,探讨临床疗效有重要意义。本研究以儿童患者为研究对象,通过MCS,模拟卡泊芬净用于念珠菌和曲霉菌的临床给药方案,借助PK/PD理论,实现个体化给药,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 给药方案

参照《中国国家处方集(儿童版)》^[12]及卡泊芬净药品说明书,设定3个月至17岁儿童患者的给药方案:首剂70 mg/m² 负荷剂量,随后给予50 mg/m²,1日1次治疗。

1.2 药物敏感试验

根据文献^[13],汇总卡泊芬净对5种念珠菌(白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌和克柔念珠菌)及3种曲霉菌(烟曲霉、黑曲霉和黄曲霉)的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration,MIC)及分布百分比情况。

表1 卡泊芬净对不同真菌的MIC分布情况

Tab 1 MIC distribution of caspofungin to different fungi												
菌种	菌株数/ 株	不同 MIC(μg/ml)下菌株分布情况/菌株数(%)										
		0.008	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
白色念珠菌	578	5 (0.87)	131 (22.66)	342 (59.17)	89 (15.40)	7 (1.21)	2 (0.35)	0(0)	1 (0.17)	1 (0.17)	0 (0)	0 (0)
光滑念珠菌	266	0 (0)	4 (1.50)	186 (69.92)	60 (22.56)	11 (4.14)	3 (1.13)	1(0.38)	1 (0.38)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
近平滑念珠菌	262	0 (0)	0 (0)	1 (0.38)	6 (2.29)	27 (10.31)	153 (58.40)	66(25.19)	9 (3.44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
热带念珠菌	130	2 (1.54)	26 (20.00)	77 (59.23)	20 (15.38)	3 (2.31)	2 (1.54)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
克柔念珠菌	45	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (35.56)	24 (53.33)	3 (11.11)	0(0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.22)	3 (6.67)
烟曲霉	71	0 (0)	4 (5.63)	44 (61.97)	23 (32.39)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
黑曲霉	11	0 (0)	0 (0)	3 (27.27)	4 (36.36)	4 (36.36)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
黄曲霉	10	0 (0)	0 (0)	6 (60.00)	4 (40.00)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

2.2 PK 参数

根据文献数据^[14],按照患儿年龄(3~24个月、>2~11岁及>11~17岁分组,提取稳态(第4日或第3—14日平均值)的AUC_{0-24 h}与C_{max}数值,具体结果见表2。

表2 不同年龄组患儿卡泊芬净的药代动力学参数
Tab 2 Pharmacokinetic parameters of carpofungin in different age groups

年龄	AUC _{0-24 h} (95%CI)/(μg·h/ml)	C _{max} (95%CI)/(μg/ml)
3~24个月	130.29(105.26~161.26)	17.21(13.76~21.54)
>2~11岁	115.23(94.24~140.89)	15.61(12.64~19.28)
>11~17岁	117.19(94.68~145.04)	12.90(10.31~16.14)

2.3 卡泊芬净对念珠菌和曲霉菌的PTA

给予卡泊芬净每日维持剂量50 mg/m²,最大日剂量为70 mg,对于念珠菌感染,当MIC≤0.06 μg/ml时,可满足3个月至17岁患儿的治疗效果;而对于曲霉菌感染,MIC≤0.015 μg/ml时,才可满足3个月至17岁患儿的治疗效果,见图1。

1.3 PK 参数

根据一项儿童患者多中心、开放性研究^[14],所有儿童患者每日给予卡泊芬净维持剂量50 mg/m²,最大日剂量为70 mg,1日1次,静脉给药,获取卡泊芬净在不同年龄组儿童患者的PK参数。

1.4 MCS

本研究采用水晶球Crystal Ball(11.1.2.2)软件,设置5 000次运行次数进行MCS模拟。分别以fAUC_{0-24 h}/MIC>20与fC_{max}/MIC>10作为卡泊芬净对念珠菌、曲霉菌治疗有效的目标靶值[f为游离分数(卡泊芬净为3%)],AUC_{0-24 h}为0~24 h内药物浓度-时间曲线下面积,C_{max}为最大血药浓度^[15]。以PTA>90%或CFR>90%为合理推荐方案,其中PTA表示抗菌药物对特定MIC的目标达标概率,CFR则反应对MIC群体达到某一目标的累积反应分数,即MIC水平下细菌数百分率与相应达标概率值乘积之和,两者的计算公式为:CFR=∑_{i=1}ⁿPTA_i×F_i(F_i为菌株各MIC的分布百分率)^[7,16]。

2 结果

2.1 MIC 分布情况

根据文献^[13],卡泊芬净对5种念珠菌、3种曲霉菌的MIC分布情况见表1。

2.4 卡泊芬净对念珠菌与曲霉菌的CFR

给予卡泊芬净每日维持剂量50 mg/m²,最大日剂量为70 mg,对于念珠菌感染,治疗白色念珠菌、光滑念珠菌及热带念珠菌可满足CFR>90%,而对克柔念珠菌的CFR为80~90%,对近平滑念珠菌的CFR<20%;对于曲霉菌感染,不同年龄组CFR均<80%,见图2。

3 讨论

卡泊芬净是美国食品药品监督管理局批准的第一个棘白菌素类药物,最初获批的适应证只有侵袭性曲霉病、念珠菌感染或不能耐受其他抗真菌治疗的真菌感染,直到2008年,卡泊芬净获批可用于治疗儿童(3个月至17岁)念珠菌的感染^[17-18]。2016版美国IDSA指南中提及棘白菌素类药物可作为念珠菌菌血症的首选治疗方案,是ICU非中性粒细胞减少患者疑似侵袭性念珠菌病的经验性治疗的首选药物,是侵袭性曲霉菌补救治疗的有效药物(单用或联合用药),但不推荐其单药初始治疗,卡泊芬净用于预防侵袭性曲霉菌可能有效,但证据级别较低^[19-20]。《热病·桑福德抗微生物治疗指南》(新译第

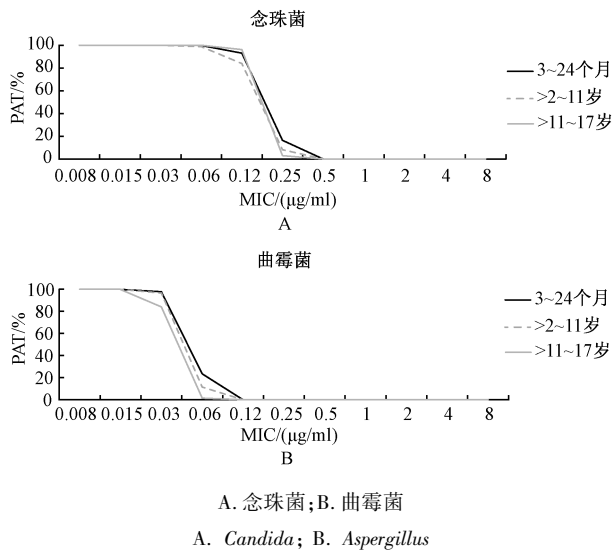


图1 卡泊芬净在儿童患者中对念珠菌与曲霉属的 PTA
Fig 1 PTA values of caspofungin for *Candida* and *Aspergillus* in children

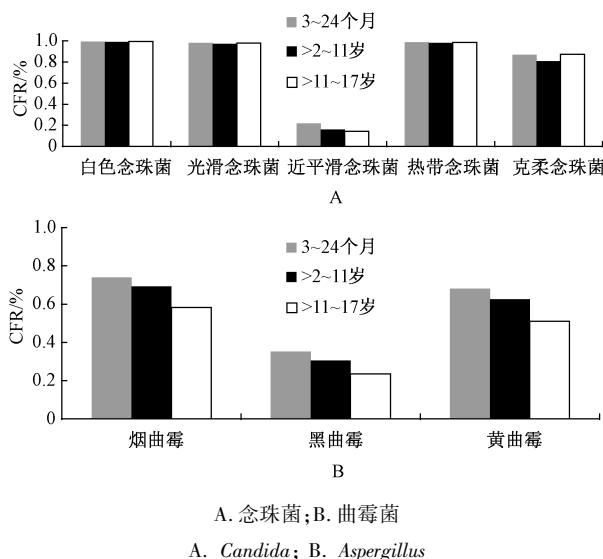


图2 卡泊芬净在儿童患者中对念珠菌与曲霉属的 CFR
Fig 2 CFR values of caspofungin for *Candida* and *Aspergillus* in children

48 版)^[21]中,卡泊芬净对于念珠菌属中的白色念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌及热带念珠菌为“++”,对近平滑念珠菌为“+”,对曲霉属为“±”(“++”为一线药物,“+”为备选药物,“±”为抗菌活性不佳)。

当卡泊芬净日剂量为 5~100 mg 时,可呈线性 PK 特征,但随着累积剂量逐渐增加而呈非线性特征^[15]。其主要 PK/PD 指数为 $fAUC_{0-24h}/MIC$ 或 fC_{max}/MIC , $fAUC_{0-24h}/MIC$ 是卡泊芬净治疗念珠菌感染的最佳参数, fC_{max}/MIC 是卡泊芬净治疗曲霉感染有效的参数^[22-24]。本研究以 $fAUC_{0-24h}/MIC > 20$ 作为卡泊芬净对念珠菌的靶值,以 $fC_{max}/MIC > 10$ 作为卡泊芬净对曲霉的靶值。应用 MCS 结果发现,给予儿童患者

卡泊芬净 1 日 50 mg/m²,最大日剂量为 70 mg,治疗白色念珠菌、光滑念珠菌与热带念珠菌可满足 CFR>90%,对近平滑念珠菌、曲霉感染的 CFR 并不理想,这与《热病·桑福德抗微生物治疗指南》(新译第 48 版)^[21]中报道的卡泊芬净的抗真菌活性基本一致。

本研究应用的 PK 参数及卡泊芬净对念珠菌与曲霉的 MIC 均来源于文献报道,但是相关报道数量有限。为尽量减少偏倚,在选择文献时,选择了大样本、多中心的研究,并与其他研究结果对比,确保可靠性。其中卡泊芬净对念珠菌与曲霉的 MIC 分布数据来自于 Pfaller 等^[13]的研究,该研究收集了全球 75 个医疗中心(包括北美、欧洲、拉丁美洲及亚太地区)的 1 573 株非重复性真菌菌株,样本量大且为多中心,同时应用临床与实验室标准化研究所与欧洲临床微生物和感染病学药敏委员会的微量肉汤稀释法进行测定,两种方法结果基本一致,数据可靠。本研究也收集了其他关于棘白菌素类药物对念珠菌的 MIC 分布的报道,结果基本一致^[25-27]。卡泊芬净在不同年龄组儿童患者的 PK 参数来源于一项儿童患者多中心、开放性研究^[14],该研究中第 3—14 日的 AUC_{0-24h} 与 C_{max} 后期的研究数据,与 Li 等^[28]汇总的 4 项前瞻性卡泊芬净在儿童患者中 PK 研究的数据以及卡泊芬净药品说明书中的数据均相似,因此,数据是可靠的。选择第 3—14 日的时间平均值,是因为卡泊芬净在 2 周内能保持相对的稳定,使用第 3 日及以后的时间平均参数可以反映卡泊芬净治疗整个过程的平均暴露量,而负荷剂量只影响第 1 日的 AUC_{0-24h} ,而不是影响稳态的 AUC_{0-24h} 。

本研究的局限性在于目前文献报道的 AUC_{0-24h} 与 C_{max} 均来自卡泊芬净每日 50 mg/m²,最大日剂量为 70 mg 给药方案,而缺乏其他给药方案下的 PK 参数。随着参数的完善,模型的效力也可以得到更好的检验。

参考文献

- [1] 董方,周为,甄景慧,等. 儿童侵袭性真菌感染的菌种分布和耐药性特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(16): 1248-1251.
- [2] Ishiwada N, Kitajima H, Morioka I, et al. Nationwide survey of neonatal invasive fungal infection in Japan[J]. Med Mycol, 2018, 56(6): 679-686.
- [3] 刘波,王丽杰. 儿科重症监护病房侵袭性真菌感染临床研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 239-243.
- [4] Mantadakis E, Pana ZD, Zaoutis T. Candidemia in children: epidemiology, prevention and management[J]. Mycoses, 2018, 61(9): 614-622.
- [5] Walsh TJ, Katragkou A, Chen T, et al. Invasive candidiasis in infants and children: recent advances in epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. J Fungi (Basel), 2019, 5(1): 11.
- [6] 王梦妮,李芬芬,李英超,等. 应用蒙特卡罗模拟评价头孢类抗菌药的给药方案[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(9): 725-728.
- [7] 姚欣凯,吴洪文,刘海林,等. 蒙特卡罗模拟法在抗菌药物治疗 ICU 患者大肠埃希菌感染时初始给药方案制订中的应用[J].

- 中国药房,2019,30(17):2394-2398.
- [8] 展冠军,战群芳,顾宗华,等. β -内酰胺类药物治疗大肠埃希菌所致血流感染的疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(24):5584-5587.
 - [9] 刘峰,邓贵新,李雪芹,等. 蒙特卡洛模拟评价和优化 ICU 鲍曼不动杆菌感染给药方案[J]. 中国新药杂志,2019,28(22):2790-2794.
 - [10] Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, et al. Effect of caspofungin vs fluconazole prophylaxis on invasive fungal disease among children and young adults with acute myeloid leukemia[J]. JAMA,2019,322(17):1673-1681.
 - [11] Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents[J]. Antimicrob Agents Chemother,2005,49(11):4536-4545.
 - [12] 《国家处方集》编委会. 中国国家处方集·化学药品与生物制品卷:儿童版[M]. 北京:人民军医出版社,2013:445.
 - [13] Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, et al. In vitro activity of isavuconazole and comparator antifungal agents tested against a global collection of opportunistic yeasts and moulds[J]. J Clin Microbiol, 2013,51(8):2608-2616.
 - [14] Neely M, Jafri HS, Seibel N, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers[J]. Antimicrob Agents Chemother,2009,53(4):1450-1456.
 - [15] 邸秀珍,王睿. 棘白菌素类抗真菌药物的药代动力学/药效动力学与优化治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(7):545-548.
 - [16] 刘峰,邓贵新,李雪芹,等. PK/PD 模型结合蒙特卡洛模拟评价和优化耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌抗菌药物给药方案[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(20):2126-2131.
 - [17] Aguilar-Zapata D, Petraitienė R, Petraitis V. Echinocandins: the expanding antifungal armamentarium[J]. Clin Infect Dis,2015,61(suppl 6):e604-e611.
 - [18] Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. Caspofungin: a review of its characteristics, activity, and use in intensive care units[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2020,18(12):1213-1220.
 - [19] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis,2016,62(4):e1-e50.
 - [20] Patterson TF, Thompson Iii GR, Denning DW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis,2016,63(4):e1-e60.
 - [21] Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. 热病·桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟主译. 新译第 48 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2019:83.
 - [22] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,41(6):409-446.
 - [23] Louie A, Deziel M, Liu W, et al. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of systemic candidiasis: importance of persistence of caspofungin in tissues to understanding drug activity[J]. Antimicrob Agents Chemother,2005,49(12):5058-5068.
 - [24] Wiederhold NP, Kontoyiannis DP, Chi J, et al. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis: evidence of concentration-dependent[J]. J Infect Dis, 2004, 190(15):1464-1471.
 - [25] Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance[J]. J Clin Microbiol,2013,51(8):2571-2581.
 - [26] Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and Candida spp[J]. J Clin Microbiol,2010,48(1):52-56.
 - [27] Cantón E, Pemán J, Hervás D, et al. Comparison of three statistical methods for establishing tentative wild-type population and epidemiological cutoff values for echinocandins, amphotericin B, flucytosine, and six Candida species as determined by the colorimetric Sensititre YeastOne method[J]. J Clin Microbiol,2012,50(12):3921-3926.
 - [28] Li CC, Sun P, Dong Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in pediatric patients[J]. Antimicrob Agents Chemother,2011,55(5):2098-2105.

(收稿日期:2020-12-11)

(上接第 645 页)

- [16] 徐丹丹,唐彦君,王桂华,等. Akt 基因的研究进展[J]. 生物技术世界,2014(1):8.
- [17] 王嘉,吕艳超,许浩然,等. 非小细胞肺癌组织中 AKT1、PDCD4 蛋白表达变化及意义[J]. 山东医药,2016,56(6):16-18.
- [18] Wang Y, Wang Z, Piha-Paul S, et al. Outcome analysis of Phase I trial patients with metastatic KRAS and/or TP53 mutant non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget,2018,9(70):33258-33270.
- [19] 林国享,李龄,曲颂,等. c-jun 基因沉默对放射抗拒鼻咽癌裸鼠移植瘤生长及血管生成的影响[J]. 中国癌症防治杂志,2018,10(2):90-94.
- [20] 董宏超,翟校枫. VEGFA-VEGFR2 相关信号蛋白作用机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(9):2231-2233.
- [21] 王铁军,彭卫,刘佳. 抑制血清淀粉样蛋白 A 对肺癌细胞增殖、迁移、侵袭及 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国临床研究,2020,33(5):597-602.
- [22] 钱晓涛,赵腊梅,范俊求,等. 晚期非小细胞肺癌 VEGF/VEGFR 通路抗血管生成治疗的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2017,9(6):506-511.

(收稿日期:2021-03-25)