

DOI:10.3969/j.issn.1672-7878.2010.01.004

蒙特卡罗模拟法在抗微生物药物药动和药效学研究中的应用

杨帆*

华南农业大学兽医药理实验室, 广东 广州 510642

【摘要】 常见病原微生物对抗微生物药物的耐药性正逐渐增加, 而且研究证实耐药性能够通过质粒介导由 1 种病原微生物转移到另 1 种病原微生物, 这更引起了国内外学者的广泛关注。为达到最佳治疗目的及降低耐药性的发生, 临床用药必须根据药动学(PK)与药效学(PD)原理制定最佳给药方案。蒙特卡洛模拟是 1 种基于“随机数”的计算方法, 该法既考虑了不同患者对同一药物处置过程的差异, 又考虑了同 1 种病原菌的不同菌株对同一药物敏感性的差异, 因此应用该法能够制定出更合理的给药方案。本文就蒙特卡洛模拟及其在抗微生物药物给药方案优化中的应用作一综述。

【关键词】 蒙特卡洛模拟; 抗微生物药物; 优化; 给药方案

【中图分类号】 R 978

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-7878(2010)01-0015-04

Study on Application of Monte Carlo Simulation in Optimization of Antimicrobial Dosage Regimens

YANG Fan*

School of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou Guangdong 510642, China

【ABSTRACT】 The increasing antimicrobial resistance of common pathogens has led to a growing concern both at home and abroad. Moreover, it was shown that the resistance could be transferred from a pathogenic microorganism to another one through the mediation of plasmid. The selection of antimicrobial dosing regimens which could not only obtain the best clinical outcome but also prevent the emergence of a resistant pathogen subpopulation in terms of their pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) principles is becoming very important. Monte Carlo simulation is a term applied to numerous methods with a built-in random process. It involves combining the variability of antimicrobial drug exposure with the variability in pathogen susceptibility according to their distribution. A brief review of literature on the theory of Monte Carlo simulation and the application of this method in optimization of antimicrobial dosage regimens was provided.

【Keywords】 Monte Carlo simulation; antimicrobials; optimize; dosage regimens

[*Anti Infect Pharm*, 2010, 7(1): 15~18]

目前病原微生物的耐药性已成为广泛关注的一个话题, 因此利用药动学(PK)与药效学(PD)原理, 通过抗微生物药物的合理选择及给药方案的优化来提高治疗效果及降低(或防止)耐药性的产生意义重大。试图通过增加实验动物数量来提高实验结果的准确性的话, 不但会增加试验成本, 而且还会引入不同实验动物对同一药物的个体间差异的问题^[1]。早在 1981 年, Ulam 和 Neumann^[2]就提出了 1 种基于“随机数”的计算方法蒙特卡洛模拟(Monte Carlo Simulation, MCS), 该方法充分考虑了各因素间的差异, 并能通过多次(如 5 000 或 10 000)模拟来提高预测结果的准确性。笔者就蒙特卡洛模拟及其在抗微生物药物给药方案优化中的最新应用作一综述。

1 蒙特卡洛模拟法(Monte Carlo simulation, MCS)

1.1 MCS 简介^[3]

MCS 建立在中心极限定理的基础上, 假设某个随机变量(Y)的数学期望值: $\mu = E[Y]$, 那么假设进行了 k 次模拟, 就会产生 k 个 Y 值, 即 $Y_1, Y_2, Y_3, \dots, Y_k$, 那么 k 越大, \bar{Y} 越接近正态分布, 计算出的 \bar{Y} 值就越接近真实值^[4], 这种估计期望值的方法就称为蒙特卡洛模拟。Bonate PL^[5]也认为进行 MCS 时, 所建模型中的相关参数(输入的数据)的样本分布必须给定 1 个范围, 比如均值(μ)和变异系数(s^2), 之后利用 MCS 重复模拟模型, 每次引入一个不同的符合该范围的随机值, 并自动输出一个可能的结果(输出数据), 随着模拟次数的增加, 所得的数据也相应增加, 当模

【作者简介】: 杨帆(1982 -), 男, 硕士研究生

【联系电话】: 020-38294722

E-mail: yfan1022@stu.scau.edu.cn

拟的次数足够多时, 统计输出数据能达到目标范围的概率相对精确。Housand CJ 等^[6]也作了相关研究: MCS 能根据输入模型中数据的概率分布给出操作者所期望得到的相应的输出值的分布情况, 而且随着模拟次数的增多, 计算出的结果会更准确。

1.2 MCS 过程^[5]

第一, 确定 1 个相适应的 PK 或 PD 模型: 该模型可以是结构 PK 模型、剂量模型、顺应性模型 (compliance model)、分布和 PK 协方差参数模型、PK 与 PD 联合模型、PD 模型、分布和 PD 协方差参数模型、疾病进程模型等。

第二, 进行模拟: 模型多以计算机语言来建立, 早期所使用的编程语言多使用 BASIC 或者 FORTRAN, 现在更多使用的是高级程序语言, 如 MATLAB 或 GAUSS, 而 MATLAB Simulink 和 Pharsight Trial Designer 则更专业一些。此外 Crystal Ball Software (水晶球软件) 是专门进行 MCS 的软件, 该软件由美国 Decisioneering 公司开发。翻译之后要进行比对, 确证该翻译的道德程序确实可行。进行模拟时要考虑 3 个问题: 模拟重复的次数, 当操作者目标是获得输出数据的估计均值时, 通常 100 次以内为佳; 如果目标是获得输出数据的变异性, 模拟次数就要上千次, 只有这样才能使小概率“事件”得以“发生”; 计算机配置, 这与需要模拟的次数密切相关; 是关于随机数字生成器 (random number generator, RNG) 有关内容将在下面作一详细介绍。

第三, 随机数字的产生: MCS 的理论基础就是利用计算机软件产生的独立的随机变量 (这些变量按给定的均值和变异系数分布) 来进行模拟, 这些软件即为以上提到的 RNG。在 MCS 中 RNG 的选择是很关键的, 所有的 RNG 的有效运行时间都是有限的, 在超过该时间以后所产生的随机数发生重复的概率将大大增加, 从而影响最终模拟的准确性。1 个好的 RNG 其有效运行时间至少应在 2^{50} s, 有人甚至认为应达到 2^{100} s。

第四, 数据的输出: 一旦模型确定, 利用给定范围的随机变量进行模拟后, 就会自动输出结果, 大多数的模拟报告都会给出相应的图表。利用这些图表, 操作者即能直观地得出达到期望目标的概率分布, 同样, 也能根据期望目标的概率分布得出相应的输入数据所在的理想范围。

2 MCS 在药动学和药效学研究中的应用

2.1 细菌对药物敏感性折点的估计

MCS 最早由 Drusano G 博士引入该领域, 之后 Ambrose PG 于 1998 年将其具体应用于加替沙星测定了肺炎球菌对该药的敏感性折点, 所得到的数据 2 $\mu\text{g/mL}$ 的数据虽最终未被临床和试验标准协会 (CLSI) 所采纳, 但从那以后应用 MCS 来研究细菌的敏感性折点则日益受到关注。

Burgess DS 等^[7]则利用 MCS 和 PK-PD 模型结合测定了 15 种抗微生物药物针对脑膜炎球菌的敏感性折点, 试验中对每种药物都建立了血浆和脑脊液 2 种模型。实验具体如下:

2.1.1 材料与方法

研究者收集了所研究的 15 种抗微生物药物对 441 株脑膜炎球菌临床分离菌株的 MIC 情况, 这些菌株及数据来源于美国 CDC、美国众多州立健康中心以及国际其他实验室。所研究的这 15 种抗微生物药物 (包括氨苄西林、阿奇霉素、头孢噻肟、头孢曲松、氯霉素、环丙沙星、多西环素、左氧氟沙星、美洛培南、米诺环素、青霉素 G、利福平、磺胺异噁唑、四环素以及甲氧苄啶/磺胺甲基异噁唑) 均对脑膜炎球菌有治疗或预防作用, 每种药物的 PK 参数 (包括 V_d 、 $t_{1/2\beta}$ 、AUC)、蛋白非结合分数 (unbound fraction, f_u)、药物进入脑脊液百分率 (CSF %) 以及这些数据的变异系数均由相关文献中获得。研究者利用 Crystal Ball Software 进行了 10 000 次 MCS (相当于对 10 000 个患者进行治疗)。MCS 过程中研究者依据所收集到的 MIC 数据 (变化范围 0.03~64 mg/L 之间, 概率不一) 对“患者”所“感染”的脑膜炎球菌的 MIC 分布进行了限定, 其他 PK 参数、蛋白非结合分数和药物进入脑脊液百分率等也规定了变化范围, 而考察的 PD 指标有 $t_{> \text{MIC}}$ (游离药物浓度高于 MIC 的时间) 和 $f\text{AUC}/\text{MIC}$ (游离药物的 AUC 与该药 MIC 比值)。此外, 所有模拟中受试对象的体质量均固定为 70 kg。脑脊液模型则以相应的血清模型乘以药物进入脑脊液百分率来得出。对 β -内酰胺类药物、氯霉素、磺胺异噁唑以及复合磺胺等来说最终的考察指标是 $t_{> \text{MIC}}$ 达给药间隔的 50%, 对四环素和大环内脂类药物的考察指标则是 $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 25 \text{ h}$, 对氟喹诺酮类药物的考察指标则是 $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 125 \text{ h}$ 。最后 PK/PD 敏感性折

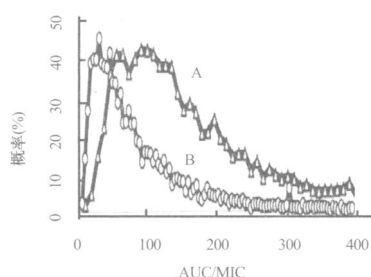
点则定义为以上所考察的指标达到 95% 以上时的 MIC 值, 而脑膜炎球菌分离株的敏感性则建立在药物的 PK/PD 敏感性折点之上。

2.1.2 结果

Burgess DS 等^[7]利用该法最终确定脑膜炎球菌对这 15 种抗微生物药物的敏感性折点, 对临床更好的预防和治疗由该菌引起的脑膜炎制定了最佳的治疗方案提供了理论依据。

2.2 药动力学参数比较与最优药物选择

Ambrosea PG 等^[8]利用 MCS 比较了加替沙星和左氧氟沙星对肺炎球菌的抗菌作用, 分别模拟预测了二者的 AUC/MIC 值(AUC)达 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 和 120 的概率, 模拟时使用的 AUC 和 MIC 也均从文献报道中获得。最终从 5 000 次模拟得到的 AUC 概率分布曲线中得到: 加替沙星的 AUC 值为 30, 50, 70 和 100 的概率分别为 94%, 86%, 78% 和 62%; 左氧氟沙星的 AUC 值为 30, 50, 70 和 100 的概率则分别为 80%, 51%, 31% 和 17%, 而根据已有的相关报道可知氟喹诺酮类药物 AUC 值为 30 时, 其抗肺炎球菌效果最佳, 因此可以得出结论: 加替沙星较左氧氟沙星对肺炎球菌有更好的抗菌作用。模拟结果, 见图 1。



A. 加替沙星 B. 左氧氟沙星
图 1 加替沙星与左氧氟沙星模拟概率

Noreddin 等^[9]也利用 MCS 比较了加雷沙星、吉米沙星和莫西沙星对肺炎链球菌引起的肺炎的治疗效果。模拟中使用的 AUC 来源于群体药动力学分析, 而 MIC 值来源于加拿大呼吸器官敏感性研究中心。该研究得出以上 3 种药物 AUC 值居于 30~40 之间的概率均大于 90%。说明这 3 种药物对肺炎球菌的抗菌作用都较强。

3 MCS 与群体药动力学结合确定给药剂量

不同患者因生理及病理上(如年龄、性别、体

重、疾病状况等)的差异对同一药物的处置过程存在差异, 而且感染性疾病大多并非是由某一单株致病菌引起的, 而是由对药物敏感性不一的致病菌菌群引起的。因此推荐剂量并不能保证对所有患者都有效, 对无效患者体内未被杀灭的耐药菌很可能会将耐药性转移给其他病原菌, 最终有可能导致其他患者也被耐药菌感染, 并进一步出现治疗失败现象。临床中确定最佳给药方案时要保证该方案对尽可能多的患者都有效。如果将 MCS 与群体药动力学(population pharmacokinetic, PPK)结合起来会产生较好效果。PPK 研究药动力学特性中存在的变异性, 即给予标准剂量药物时患者个体之间血药浓度的变异性, 定量考察患者群体中药物浓度的决定因素, 即群体药动力学参数, 包括群体典型值、固定效应、个体间变异、个体自身变异等参数^[10]。

De Gatta 等^[11]将 PPK 与 MCS 结合, 对万古霉素的不同给药方案治疗恶性血液病人效果进行了研究。该研究的目的是分析提高万古霉素的给药剂量是否能够增加某些葡萄球菌感染的治愈率, 并进一步预测恶性血液病患者对万古霉素的最低日需要量。该研究利用恶性血液病患者的 PPK 数据及万古霉素对一些常见葡萄球菌(万古霉素敏感及中介金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌)的 MIC 数据, 结合 MCS 计算了不同给药方案下的响应累积分数(cumulative fraction of response, CFR)来确定给药方案能够获得最佳治疗效果。实验结果显示万古霉素的治疗效果与患者的肾功能状况及病原菌种类有关: 万古霉素在推荐剂量下(200 mg/d), 仅对肌酐清除率(creatinine clearance, CL_{CR})小于 60 mL/min 的患者有效(万古霉素中介金黄色葡萄菌感染除外); 万古霉素在推荐剂量下, 对 CL_{CR} 处于 < 60 mL/min, 60~120 mL/min 和 > 120 mL/min 的万古霉素敏感金黄色葡萄球菌感染患者的治愈率分别为 90.6%, 47.3% 和 31.2%, 而对万古霉素中介金黄色葡萄球菌感染的以上患者的相应治愈率则分别为 14%, 0.3% 和 0.0%。该研究最终确定在对万古霉素敏感的金黄色葡萄菌感染患者中, 如果其 CL_{CR} 分别为 < 60 mL/min, 60~120 mL/min 和 > 120 mL/min, 则这些患者的最佳给药剂量应分别为 1 500, 3 000 和 4 000 mg/d。

此外, MCS 还能够确定给药剂量, 制定更合理

的给药方案, 这时考察的 PD 指标多为 AUC/MIC, 不过 $AUC = \text{剂量}/Cl$, 而 Cl (体清除率) 可以通过试验得出, 可以推出剂量与 AUC 的相关性, De Gatta 等^[11]的研究即与此相似。Filho 等^[12]还报道 MCS 在细菌耐药性进化中的研究。总之, MCS 将抗微生物药物的 PK 和 PD 紧密结合起来, 为临床优化抗菌药物的给药方案提供了 1 种新的研究方法。

参考文献

- [1] Dudley MN, Ambrose PG. Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing *in vitro* susceptibility breakpoints: ready for prime time[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2000, 3(5): 515-521.
- [2] Rubinstein RY. Simulation and the Monte Carlo method[M]. New York: John Wiley and Sons, Inc, 1981.
- [3] 杨帆. 基于蒙特卡洛模拟法优化米诺环素的给药方案[J]. *抗感染药学*, 2009, 6(2): 96-100.
- [4] 冯文滔. 基于 Excel 的随机决策模型: 蒙特卡洛模拟[J]. *中国管理信息化*, 2007, 10(1): 56-57.
- [5] Bonate PL. A brief introduction to Monte Carlo Simulation[J]. *clinical pharmacokinetics*, 2001, 40(1): 15-22.
- [6] Housand CJ, Kovach CK, Schaefer P. Modeling and simulation software enables integrated parallel processing for Monte Carlo Analysis[M]. 2004: 21.
- [7] Burgess D S, Frei CR, Lewis J S. The contribution of pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling with Monte Carlo simulation to the development of susceptibility breakpoints for *Neisseria meningitidis*[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2007, 13(1): 33-38.
- [8] Ambrose PG, Grasela DM. The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2000, 38(3): 151-157.
- [9] Noreddin AM, Reese AA. Comparative pharmacodynamics of garenoxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*: A Monte Carlo Simulation Analysis[J]. *Clinical Therapeutics*, 2007, 29(12): 2685-2689.
- [10] Minto C, T Schnider. Expanding clinical applications of population pharmacodynamic modelling[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46(4): 321-333.
- [11] De Gatta, MDF. Vancomycin dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2009, 48(4): 273-280.
- [12] Filho LS, Eagye KJ. Addressing resistance evolution in *Pseudomonas aeruginosa* using pharmacodynamic modelling: application to meropenem dosage and combination therapy[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2007, 13(6): 579-585.

(收稿日期: 2009-02-22 修回日期: 2010-01-10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-7878.2010.01.005

盐酸川芎嗪注射液致不良反应 1 例

柳艳平, 孙术红, 赵俊

青岛大学医学院附属医院, 山东 青岛 266003

【关键词】 川芎嗪; 川青; 药物不良反应

【中图分类号】 R 969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-7878(2010)01-0018-01

病例: 患者, 男, 67 岁。因患缺血性脑血管病给予盐酸川芎嗪注射液(商品名: 川青, 哈尔滨三联药业有限公司, 批号: 090703B1) 0.12 g 加入 9.0 mg/mL 氯化钠注射液 250 mL 中, 静脉滴注。滴注约 20 min 患者突发寒颤, 体温 39℃, 遵医嘱即刻停止输液。更换输液管及 9.0 mg/mL 氯化钠注射液 250 mL, 静脉滴注地塞米松 5 mg, 肌注盐酸异丙嗪 25 mg, 吸氧, 保暖, 及时对症处理, 2 h 后体温逐渐恢复正常, 自述无不舒服感觉。

讨论: 盐酸川芎嗪是 1 种新型的钙离子拮抗剂和自由基清除剂, 对二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸

及血小板活化因子(PAF)诱导的人血小板聚集有抑制作用。本品可抑制内皮细胞生长及血管平滑肌细胞对 3H-TDR 的摄取和增长, 阻止钙离子内流和减少自由基的产生, 并对已聚集的血小板有解聚作用, 改善血流及微循环并增加脑血流量, 调节机体免疫。该药品说明书中提到本品无明显 ADR, 个别病例偶有口干、嗜睡等。追问病史, 该患者无药物过敏史。盐酸川芎嗪注射液与该 ADR 有时间上的关联, 故怀疑该 ADR 是由盐酸川芎嗪注射液所致, 建议临床医师在使用盐酸川芎嗪注射液时加于关注。

(收稿日期: 2009-12-31)