

本文引文格式:刘维,周颖,廖润玲,等.基于蒙特卡罗模拟的持续血液透析患者氟康唑的药代动力学/药效学研究[J].右江民族医学院学报,2025,47(4):640-643,650.

【论著与临床报道】

基于蒙特卡罗模拟的持续血液透析患者 氟康唑的药代动力学/药效学研究

刘维¹,周颖¹,廖润玲¹,何玉芳¹,廖玮²

(1. 中南大学湘雅二医院桂林医院,广西 桂林 541001;
2. 广西桂林市人民医院,广西 桂林 541002)

摘要:目的 优化接受持续性血液透析患者治疗确定念珠菌感染治疗的氟康唑给药方案。方法 根据氟康唑的药代动力学/药效学(PK/PD)模型,采用蒙特卡罗模拟(MCS)对不同给药方案进行评估,确定不同透析模式下肾功能衰竭患者的最佳给药方案。结果 ①基于最低抑菌浓度(MIC)的剂量调整:在持续静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式下 MIC ≤ 0.5 mg/L,推荐 50 mg/d; MIC=1 mg/L,100 mg/d; MIC=2 mg/L,200 mg/d; MIC=4 mg/L,400 mg/d 可满足治疗目标。持续静脉-静脉血液透析滤过(CVVHD)模式下, MIC ≤ 0.5 mg/L,200 mg/d; MIC=1 mg/L,400 mg/d; MIC=2 mg/L,800 mg/d 来满足治疗需求。②针对菌株的剂量调整:对于白色念珠菌, CVVH 模式需 50 mg/d; CVVHD(1 L/h 或 2 L/h)需 200 mg/d 来满足治疗需求;对于近平滑/热带念珠菌 CVVH 需 200 mg/d; CVVHD 1 L/h 需 400 mg/d, 2 L/h 需 800 mg/d 来满足治疗需求。结论 持续血液透析能加快氟康唑的代谢速度,需适当增加氟康唑的给药剂量才能满足这些患者的抗真菌治疗需求,并且还需要综合考虑念珠菌菌株及耐药性等情况,以实现个体化给药。

关键词:蒙特卡罗模拟;药代动力学/药效学;连续性肾替代疗法;念珠菌属;氟康唑

中图分类号:R459.5 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2025)04-0640-05
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.04.015

Pharmacokinetics/pharmacodynamics study of fluconazole in patients undergoing continuous hemodialysis based on Monte Carlo simulation

LIU Wei¹, ZHOU Ying¹, LIAO Runling¹, HE Yufang¹, LIAO Wei²

(1. Guilin Hospital of the Second Xiangya Hospital CSU, Guilin 541001, Guangxi, China;
2. Guilin People's Hospital, Guilin 541002, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To optimize fluconazole dosing regimen for treating confirmed Candida infections in patients undergoing continuous hemodialysis. **Methods** Based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) model of fluconazole, Monte Carlo simulation (MCS) was used to evaluate different dosing regimens and determine the optimal dosing strategies for patients with renal failure under different dialysis modes. **Results** ① MIC(minimum inhibitory concentration)-based dose adjustment: Under continuous venovenous hemofiltration (CVVH), recommended doses were 50 mg/d for MIC ≤ 0.5 mg/L, 100 mg/d for MIC=1 mg/L, 200 mg/d for MIC=2 mg/L, and 400 mg/d for MIC=4 mg/L to achieve the therapeutic target. Under continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHD), doses required to meet therapeutic needs were 200 mg/d for MIC ≤ 0.5 mg/L, 400 mg/d for MIC=1 mg/L, and 800 mg/d for MIC=2 mg/L. ② Strain-specific dose adjustment: For Candida albicans, 50 mg/d under CVVH and 200 mg/d under CVVHD (1 L/h or 2 L/h) were

基金项目:桂林市科学技术局自筹经费科技项目(20220114z)

第一作者:刘维,副主任药师,研究方向:抗感染,E-mail:19149544@qq.com

required. For *Candida parapsilosis*/*Candida tropicalis*, 200 mg/d under CVVH, 400 mg/d under CVVHD (1 L/h), and 800 mg/d under CVVHD (2 L/h) were necessary to achieve therapeutic targets. **Conclusion** Continuous hemodialysis accelerates fluconazole metabolism, necessitating appropriately increased dosing to meet antifungal therapeutic requirements in these patients. Individualized dosing should also consider *Candida* species and drug resistance.

Key words: Monte Carlo simulation; pharmacokinetics/pharmacodynamics; continuous renal replacement therapy; *Candida* species; fluconazole

肾功能衰竭患者由于免疫功能低下和频繁接受透析导管置入等原因,是侵袭性念珠菌病的高危人群^[1]。氟康唑作为三唑类抗真菌药物,对临床常见的致病念珠菌具有显著的抗菌活性,并且能够广泛分布于全身组织。相比其他抗真菌药物,氟康唑的不良反应较少且通常较轻微,药物成本相对较低,使其在治疗中更具安全性、经济性,被广泛用于侵袭性念珠菌病患者的治疗^[2]。在不同的透析模式下氟康唑的消除存在显著差异,对于接受持续血液透析的患者,氟康唑的给药剂量需要特别调整,以确保抗真菌治疗的有效性和安全性。目前针对持续静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)和持续静脉-静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHD)等不同透析方式,相关资料(包括药品说明书)并未明确提供具体的剂量调整建议。因此有必要对给药剂量进行评估,以提高这类患者的治疗成功率,对延缓念珠菌产生耐药也有一定作用^[3]。本研究根据氟康唑在进行不同模式持续血液透析患者的药代动力学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)模型,对临床常见的给药方案、不同透析模式下的总清除率(clearance, CL)、念珠菌的最

低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的分布情况,采用 Crystal Ball(V 11.1.2.4.850, Oracle)软件进行蒙特卡罗模拟(Monte Carlo simulation, MCS)^[4],以 0~24 h 内血药浓度-时间曲线下面积与 MIC 的比值 $AUC > 100$ 的达标概率(probability of target attainment, PTA) $\geq 90\%$ 或累计反应分数(cumulative fraction of response, CFR) $\geq 90\%$ 为评价指标,对肾功能衰竭患者使用氟康唑的剂量进行进一步优化,为持续血液透析患者提供个体化用药方案建议。

1 材料与方法

1.1 药敏试验 氟康唑对目标念珠菌的 MIC 分布数据来自欧洲药敏试验委员会(EUCAST)数据库(<http://www.eucast.org>,检索于 2025 年 2 月 1 日),据中国医院侵袭性真菌病监测网(CHIF-NET)侵袭性念珠菌病 5 年监测研究的菌种分布和三唑类药物敏感性数据显示,我国临床分离的念珠菌对氟康唑的敏感性分布与 EUCAST 数据基本一致^[5]。因此本研究采用的 MIC 分布数据具有较好的替代性,具体各 MIC 值对应的占比见表 1。

表 1 氟康唑对目标念珠菌的 MIC 分布

菌种	菌株数	不同 MIC/(mg · L ⁻¹)下菌株分布/%									
		0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
白色念珠菌	3824	28.16	47.67	19.19	1.78	0.52	0.71	0.81	0.55	0.26	0.34
近平滑念珠菌	1300	3.08	19.77	41.31	22.46	6.77	2.31	1.54	1.15	1.00	0.62
热带念珠菌	723	6.50	34.16	37.21	10.93	5.12	2.21	1.66	0.83	0.83	0.55

1.2 PK/PD 模型 氟康唑为浓度依赖性抗真菌药物且有较长后效应,0~24 h 内血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0~24 h})与 MIC 的比值(AUC)是预测疗效的重要指标,在持续血液透析患者的 PK/PD 参数计算公式^[6]如下:

$$AUC = f \cdot AUC_{0 \sim 24 h} / MIC = f \cdot Dose / (CL \cdot MIC)$$

其中 f 为游离药物分数,氟康唑的血浆蛋白结合率约为 12%, f 值约为 88%; Dose 是 24 h 给药剂量(mg/d); CL 是总清除率(L/d); MIC 是最低抑菌浓度

(mg/L)。不同血液透析模式下氟康唑的药代动力学参数^[7],见表 2。

表 2 不同血液透析模式下氟康唑的药代动力学参数

血液透析模式	总清除率/(L · h ⁻¹)
CVVH	0.57 ± 0.16
CVVHD 1 L/h	1.50 ± 0.24
CVVHD 2 L/h	1.85 ± 0.17

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

1.3 给药方案 参考氟康唑药品说明书^[8]、桑福德抗微生物治疗指南^[9]及相关文献报道,分别设定 50 mg/d、100 mg/d、200 mg/d、400 mg/d、800 mg/d 的给药方案。

1.4 蒙特卡罗模拟 使用 Crystal Ball 软件进行 MCS。假设 CL 服从对数正态分布, MIC 服从自定义分布,置信区间为 95%,设置 5 000 例的模拟次数,计算出在特定 MIC 水平下给药方案满足 AUC>100 的 PTA≥90%或指定给药剂量对目标念珠菌达到 AUC>100 的累计反应分数 CFR≥90%。

2 结果

2.1 PTA 值 对于能准确获得目标念珠菌 MIC 的情况,当所检测念珠菌的 MIC≤0.5 mg/L 时,行 CV-

VH 模式透析的患者每日给药 50 mg 可满足 PTA≥90%,对于使用 CVVHD 模式透析的患者每日给药 200 mg 即可满足 PTA≥90%;当 MIC=1 mg/L 时,行 CVVH 模式透析的患者每日给药 100 mg 可满足 PTA≥90%,对于使用 CVVHD 模式透析的患者每日给药 400 mg 才能满足 PTA≥90%;当 MIC=2 mg/L 时,行 CVVH 模式透析的患者每日给药 200 mg 可满足 PTA≥90%,对于接受 CVVHD 模式透析的患者每日给药 800 mg 才能满足 PTA≥90%;当 MIC 分别为 4 mg/L 和 8 mg/L 时,接受 CVVH 模式透析的患者每日给药 400 mg、800 mg 才能满足 PTA≥90%,而对于使用 CVVHD 模式透析的患者没有剂量能满足 PTA≥90%。具体给药方案对应的 PTA 见图 1。

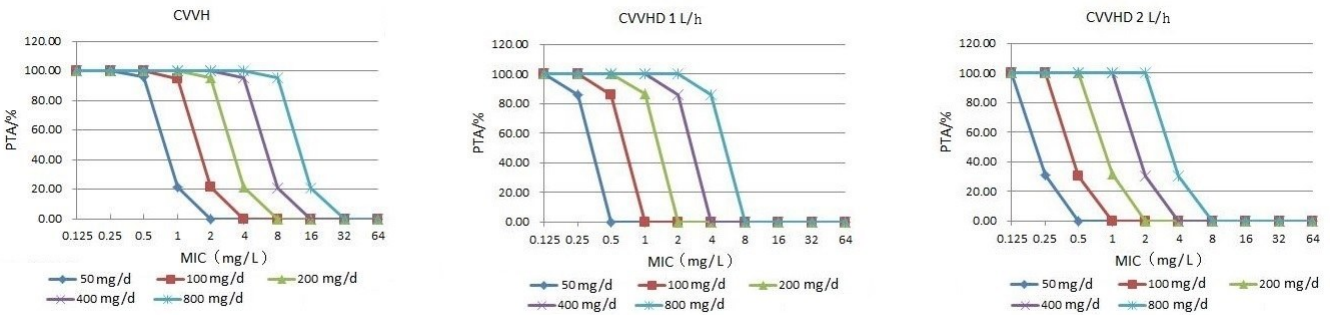


图 1 给药方案应用于不同持续血液透析模式下患者的 PTA

2.2 CFR 值 对于仅能鉴定出菌株,但无法获取准确药敏结果的情况,对于敏感性较高的白色念珠菌,使用 CVVH 模式透析的患者每日给药 50 mg 即可满足 CFR≥90%;对接受 CVVHD 1 L/h 或 CVVHD 2 L/h 透析的患者每日给药 200 mg 即可满足 CFR≥90%。对于敏感性较低的近平滑念珠菌及热带念珠菌,使用

CVVH 模式的患者每日给药 200 mg 才能满足 CFR≥90%;对接受 CVVHD 1 L/h 模式透析患者的治疗剂量需提高至每日 400 mg、而接受 CVVHD 2 L/h 的患者每日给药 800 mg 才能基本满足 CFR≥90%。不同血液透析模式不同剂量给药方案治疗白色念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌的 CFR 详见图 2。

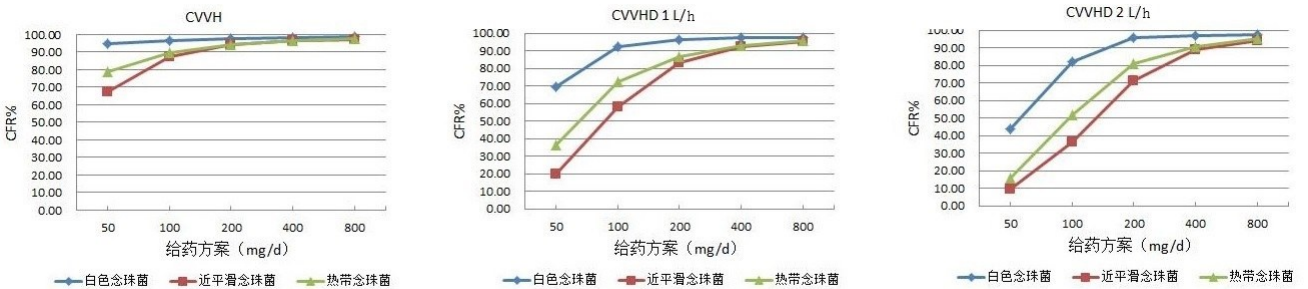


图 2 不同给药方案对各念珠菌的 CFR 值

3 讨论

氟康唑为三唑类抗真菌药,在侵袭性念珠菌感染治疗中有着重要地位,但对于持续血液透析患者的给药方案仍存在一定争议。现行药品说明书^[8]推荐对于进行血液透析的患者每次血液透析后应接受 100% 推

荐剂量治疗,并未针对持续血液透析患者;桑福德抗微生物指南^[9]对于持续血液透析患者的推荐剂量为 200~400 mg/d,且未区分透析模式,对该类患者的用药方案制定有一定影响。MCS 是 20 世纪 40 年代提出的一种以随机数为基础的概率统计方法,自 1998 年开

始应用于抗生素领域以来,在优化抗菌药物的给药方案方面得到了广泛的应用。我国国家药品监督管理局(CFDA)也发布指导原则指导和评价 MCS 对特殊患者群体和特定患者个体给药方案的调整^[6]。本研究借助 Crystal Ball 软件进行 MCS,既考虑了不同透析模式对药物代谢的差异,又考虑了念珠菌耐药性的差异,利用 PK/PD 模型进行综合评估,旨在为肾功能衰竭,需使用持续血液透析患者侵袭性念珠菌病的治疗提供量化方案,以提升临床疗效、减少不良反应的发生及最大程度地降低耐药性风险^[10]。

研究结果显示对于所检测出的 MIC 准确度较高的医疗机构,可根据特定 MIC 水平下的 PTA 来制定治疗方案。在不同 MIC 值下,行不同透析模式(CV-VH、CVVHD)的患者所需氟康唑日给药剂量存在较大差异。如当所检测念珠菌的 MIC \leq 0.5 mg/L 时,行 CVVH 模式透析的患者每日给药 50 mg 可满足治疗需求,对于使用 CVVHD 模式透析的患者每日给药 200 mg 即可满足治疗要求;当 MIC=1 mg/L 时,行 CVVH 模式透析的患者每日给药 100 mg 可满足治疗需求,对于使用 CVVHD 模式透析的患者每日给药 400 mg 才能满足治疗要求。即目标念珠菌对氟康唑的敏感性较高时,使用小剂量的氟康唑即可满足持续血液透析患者的治疗需求,减少了药物在体内的蓄积,从而降低了肝毒性和肾毒性的风险,这对于肾功能严重受损的患者尤为重要。另一方面,血液透析患者往往需要同时服用多种药物进行治疗,因药物相互作用引发的不良反应发生的概率大大增加,小剂量的氟康唑可以在保证治疗效果的同时,降低这种风险。随着 MIC 逐渐增大,念珠菌的耐药性也逐渐增强,为了达到药效学目标,日给药剂量应随之相应增加。当 MIC=2 mg/L 时,对于接受 CVVHD 模式透析的患者每日给药 800 mg 才能满足治疗要求;当 MIC 分别为 4 mg/L 和 8 mg/L 时,接受 CVVH 模式透析的患者每日给药 400 mg、800 mg 才能满足治疗需求,对于使用 CVVHD 模式透析的患者每日给药 800 mg 仍无法满足治疗需求。这些剂量显著高于肾功能正常或接受普通血液透析患者的常规剂量,可能与持续血液透析增加氟康唑的总体清除率有关。持续血液透析通过不断清除使得氟康唑在体内的有效浓度难以维持,因此需要更高的给药剂量来弥补这一损失,以确保在治疗过程中氟康唑能够达到预期的治疗效果。另外需要持续血液透析的患者往往还同时服用多种用于治疗基础疾病、预防并发症等的其他药物。高剂量的氟康唑进入体内后,与其他药物发生相互作用的概率和程度都会显著增加,使得临床对患者整体用药方案的把控变得更为复杂,需要更密切地监测药物浓度和患者反应,增

加了医疗管理的难度和成本。故临床治疗中针对 MIC \geq 2 mg/L 的念珠菌,应谨慎地使用 400 mg/d、800 mg/d 的治疗方案,必要时可更换棘白霉素类药物或两性霉素 B 来进行治疗。

对于绝大多数基层医疗机构,进行真菌药敏试验的实验室报告结果为定性结果,仅能反映出所检测的念珠菌的 MIC 小于等于敏感折点或是大于等于耐药折点,多以敏感、中介、耐药等定性方式表示,但无法给出准确的 MIC 值,本研究结果对这类医疗机构的临床用药有一定的参考意义,治疗方案制定可参考 CFR 参数。对于敏感性较高的白色念珠菌,使用 CVVH 模式透析的患者每日给药 50 mg 即可满足治疗要求;对接受 CVVHD 1 L/h 或 CVVHD 2 L/h 透析的患者每日给药 200 mg 即可满足治疗要求。对于敏感性较低的近平滑念珠菌及热带念珠菌,使用 CVVH 模式的患者每日给药 200 mg 才能满足治疗需求。而对接受 CVVHD 1 L/h 模式透析患者的治疗剂量需提高至每日 400 mg,而接受 CVVHD 2 L/h 的患者每日给药 800 mg 才能基本满足治疗需求,可见对于 CVVHD 透析模式下的患者出现近平滑念珠菌及热带念珠菌感染时无论流量大小都需要大剂量使用氟康唑,此时仍需要警惕不良反应的发生和与其他药物的相互作用对患者整体治疗产生的影响。氟康唑的药代动力学特征显示,该药物主要排泄途径为肾脏,接近 80% 剂量的药物在尿中以原形排出,这部分药物的代谢途径可以被持续血液透析所替代;而约 11% 的少量药物通过肝脏 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢,VALTONEN M 等^[7]的研究表明,在肾功能衰竭患者中,持续血液透析主要影响药物的肾脏清除途径,而不会显著降低肝脏代谢负担,这一发现与药品说明书所载的“尚未观察到患者使用氟康唑后出现的肝毒性与其每日用药量有关”一致。基于以上证据,本研究建议:对于接受持续血液透析的肝功能正常患者,可按研究结果调整剂量,无需特别考虑肝毒性风险;对于合并肝功能不全的透析患者,需评估肝毒性风险,在密切监测下谨慎使用。为确定最佳给药方案,本模拟研究中选取 AUIC $>$ 100 这一相对激进的药效学靶点。虽然目前有部分临床研究虽将 25 或 50 设定为目标靶值,但经深入分析对比,此较低靶值用于念珠菌感染治疗时仅呈现抑菌作用,致使治疗效果欠佳。在实际临床治疗中,对于 MIC $>$ 4 mg/L 的念珠菌感染患者或危重症患者群体,需要更有效治疗策略。研究与临床实践证实,满足 AUIC $>$ 100 的目标靶点至关重要,能显著提升治疗成功率,有效降低死亡率。此外 EUCAST 亦明确推荐 AUIC $>$ 100 作为蒙特卡罗模拟中的药效学靶点^[11]。

(下转第 650 页)

- [20] VANDERBEEK B L, YU Y X, CARDILLO S, et al. Twenty-year trends in prevalence and incidence of diabetic retinal disease[J]. *Ophthalmology*, 2025, 132(7): 767-774.
- [21] ZHANG J Y, REN Z Y, ZHANG Q, et al. Lower hydration status increased diabetic retinopathy among middle-aged adults and older adults; Results from NHANES 2005-2008[J]. *Front Public Health*, 2022, 10:1023747
- [22] VISION LOSS EXPERT GROUP OF THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY; GBD 2019 BLINDNESS AND VISION IMPAIRMENT COLLABORATORS. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 2000 to 2020[J]. *Eye (Lond)*, 2024, 38(11): 2047-2057.
- [23] WONG N D, SATTAR N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(10): 685-695.
- [24] RODRÍGUEZ R M, COLOM-PELLICER M, BLANCO J, et al. Grape-seed procyanidin extract (GSPE) seasonal-dependent modulation of glucose and lipid metabolism in the liver of healthy F344 rats[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 839.
- [25] 董艺薇, 杨智超, 姜维佳, 等. 原花青素 B2 通过调节 PI3K/Akt 和 Nrf2/HO-1 信号通路保护 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞氧化损伤[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(9): 1654-1661.
- [26] 代阿秋, 魏淑凤, 代合炎. 益气化痰通痹方治疗气阴两虚夹瘀型糖尿病周围神经病变疗效及对患者血流动力学的影响[J]. *陕西中医*, 2020, 41(7): 914-916.
- 收稿日期: 2025-02-26; 修回日期: 2025-03-26
(本文编辑 覃洪含)

(上接第 643 页)

本研究通过模拟分析为肾功能衰竭接受不同模式持续血液透析的患者提供了氟康唑给药剂量参考, 主要针对持续血液透析(CVVH/CVVHD)患者, 其透析过程是连续进行的, 药物清除相对稳定, 因此未分透析日与非透析日而采用每日固定剂量方案^[12], 对于接受间歇性透析的患者给药方案的设计有待进一步研究。另外目前念珠菌耐药性监测难以做到实时、动态地追踪其变化, 基于现有 MIC 数据所做出的决策可能存在一定的局限性, 未来还需开展长期用药的有效性及其安全性方面的评估, 为临床长期用药提供更准确的参考依据。

参考文献:

- [1] MCCARTY T P, WHITE C M, PAPPAS P G. Candidemia and invasive candidiasis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(2): 389-413.
- [2] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 35-50.
- [3] HOPE W W, DRUSANO G L. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics: bridging from the bench to bedside[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(7): 602-612.
- [4] 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组, 中国药学会医院药专业委员会, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 等. 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识(2024 年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2024, 40(2): 158-174.
- [5] XIAO M, SUN Z Y, KANG M, et al. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China hospital invasive fungal surveillance net (CHIF-NET) study[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(7): e00577-18.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则[EB/OL]. (2017-09-29) [2025-02-07]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gg/gtg/qtgg/gtg/20170929102401290.html>.
- [7] VALTONEN M, TIULA E, NEUVONEN P J. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40(5): 695-700.
- [8] 辉瑞制药有限公司. 大扶康(氟康唑)注射液说明书[Z]. 北京: 辉瑞制药有限公司, 2023: 1-8.
- [9] GILBERT D N, CHAMBERS H F, SAAG M S, 等. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 王辰, 主译. 54 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024: 222.
- [10] BELLMANN R, SMUSZKIEWICZ P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients[J]. *Infection*, 2017, 45(6): 737-779.
- [11] CAVLING ARENDRUP M, CUENCA-ESTRELLA M, LASS-FLÖRL C, et al. EUCAST Technical Note on Candida and micafungin, anidulafungin and fluconazole[J]. *Mycoses*, 2014, 57(6): 377-379.
- [12] TROTMAN R L, WILLIAMSON J C, SHOEMAKER D M, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(8): 1159-1166.
- 收稿日期: 2025-04-10; 修回日期: 2025-05-19
(本文编辑 覃洪含)