

美罗培南在化脓性脑膜炎新生儿血浆和脑脊液中药动学和药效学的关联研究

邵楠¹, 蒋丽军², 王丹^{1*}

1. 扬州大学附属医院 儿内科, 江苏 扬州 225001

2. 扬州大学附属医院 新生儿科, 江苏 扬州 225001

摘要: **目的** 探讨美罗培南在化脓性脑膜炎的新生儿血浆和脑脊液中的药动学和药效学的关联。**方法** 试验招募2016年5月—2021年5月在扬州大学附属医院诊断为化脓性脑膜炎的58例新生儿患者, 均获得血浆样品, 其中17人获得脑脊液样品。出生后2~4周的新生儿以及4~6周的婴幼儿使用8 h的剂量间隔, 美罗培南使用剂量为 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 输注时间超过30 min。使用带有DIGITAL FORTRAN编译器的NONMEM软件包分析数据。超高效液相色谱联用串联质谱(UHPLC-MS/MS)测定血浆和脑脊液中的美罗培南浓度。使用最终模型估计值的蒙特卡罗模拟($n=1\ 000$)用于生成不同给药方案的游离血药浓度水平维持在目标菌群的最低抑菌浓度(MIC)之上的时间($\text{fT}>\text{MIC}$)占1个给药间隔的百分比($\%\text{fT}>\text{MIC}$)和最小抑菌浓度(MIC)值: 1、2、4、 $8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。**结果** 美罗培南在血浆中的峰浓度(C_{max})、曲线下面积(AUC)、清除率(CL)、表观分布容积(V_d)高于脑脊液中的各项数据, 差异有统计学意义($P<0.05$); 血浆中的半衰期($t_{1/2}$)低于脑脊液, 差异有统计学意义($P<0.05$)。用蒙特卡罗模拟10 000例患者目标获得概率, 随着MIC值增加, 血浆目标获得概率降低; 血浆中40%最低抑菌浓度(MIC)的时间百分比(40%TMIC)、60%TMIC、80%TMIC、100%TMIC目标获得概率逐渐降低。随着MIC值增加, 脑脊液目标获得概率降低; 脑脊液中40%TMIC、60%TMIC、80%TMIC、100%TMIC目标获得概率逐渐降低。**结论** 模拟试验表明, 当MIC为 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 美罗培南在血浆中的目标获得概率可以达标, 其在脑脊液中的目标获得概率不能达标, 治疗时需要增加美罗培南的剂量或缩短给药间隔, 以达到治疗目标。

关键词: 新生儿; 婴幼儿; 美罗培南; 血浆; 脑脊液; 药动学; 药效学

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)06-1134-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.017

Correlation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid of neonates and infants with suppurative meningitis

SHAO Nan¹, JIANG Lijun², WANG Dan¹

1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

2. Department of Neonatal Pediatrics, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid in newborns and infants with suppurative meningitis. **Methods** 58 patients diagnosed with suppurative meningitis in The Affiliated Hospital of Yangzhou University from May 2016 to May 2021 were enrolled. Plasma samples were obtained from all patients, and cerebrospinal fluid samples were obtained from 17 of them. For gestational age < 32 weeks and postnatal age < 2 weeks, a 12 h dose interval was used, and for all other patients an 8h dose interval was used. Meropenem was given at a dose of $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ over 30 min. Data was analyzed using NONMEM software package with DIGITAL FORTRAN compiler. Ultra Performance liquid chromatography coupled with Tandem Mass spectrometry UHPLC-MS/MS) was used to determine meropenem concentration in plasma and cerebrospinal fluid. Monte Carlo simulations ($n = 1\ 000$) using the final model estimates were used to generate $\%\text{fT}>\text{MIC}$ curves and the following Minimal Inhibitory Concentration (MIC) values for different drug administration regimens: 1, 2, 4, $8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. **Results** The peak concentration (C_{max}), area under curve (AUC), clearance rate (CL) and

收稿日期: 2021-12-26

基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目资助(F201858)

第一作者: 邵楠(1984—),女,硕士,主治医师,研究方向为小儿内科学。E-mail: 52102231@qq.com

*通信作者: 王丹(1984—),女,本科,主治医师,研究方向为小儿内科学。E-mail: wd_198468@163.com

apparent volume of distribution (V_d) of meropenem in plasma were higher than those in cerebrospinal fluid, with statistical significance ($P < 0.05$). The half-life in plasma ($t_{1/2}$) was lower than that in CSF, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The probability of reaching the standard of 10 000 patients was simulated by Monte Carlo. With the increase of MIC value, the probability of reaching the standard of plasma decreased; The probability of reaching the standard of 40% TMIC, 60% TMIC, 80% TMIC and 100% TMIC in plasma decreased gradually. With the increase of MIC value, the probability of cerebrospinal fluid reaching the standard decreased. The probability of reaching the standard of 40% TMIC, 60% TMIC, 80% TMIC and 100% TMIC in cerebrospinal fluid decreased gradually. **Conclusion** The simulation shows that when the MIC is $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, the probability of reaching the standard of meropenem in plasma can reach the standard, and the probability of reaching the standard in the cerebrospinal fluid cannot reach the standard. It is necessary to increase the dose of meropenem or shorten the dosing interval during treatment to achieve treatment goals.

Key words: neonates; infants; meropenem; plasma; cerebrospinal fluid; pharmacokinetics; pharmacodynamics

急性细菌性脑膜炎是一种危及生命的脑膜细菌感染疾病^[1]。自从引入针对3种最常见脑膜炎病原体(b型流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟菌)的疫苗以及引入针对B族链球菌的产时抗生素预防措施以来,其总体发病率一直在下降^[2]。然而,在世界范围内,细菌性脑膜炎仍然是一种与高死亡率和发病率相关的神经系统急症,是新生儿和婴儿死亡和发病的主要原因^[3]。美罗培南是一种 β -内酰胺类抗生素,可导致严重且危及生命的中性粒细胞减少症^[4],是一种广谱抗生素,抗菌谱包括革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌,临床主要用于新生儿重症革兰阴性菌感染的治疗,包括重症败血症、脑膜炎、腹腔内复杂感染等^[5]。由于其广谱抗菌活性,美罗培南临床上应用较广泛^[6-7]。新生儿和儿童群体生长发育不完善,尤其是其血脑屏障功能不全,药物代谢率异于成人,故影响用药剂量。新生儿或婴儿用药中尤其需要注意其剂量与成人剂量间的不同。从成人剂量到儿童剂量的基于体质量的简单线性外推会导致药物产生毒性或治疗失败。基于生理学的药动学(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)建模是模拟药物暴露和设计剂量指南的重要工具。PBPK模型在预测相关但难以接近的作用部位(例如大脑)中的药物浓度方面显示出前景,并且由于其能够捕捉年龄依赖性生理变化,因此常用于表征儿科人群的药动学。目前,美罗培南已经批准用于新生儿和婴幼儿群体,但使用时的剂量和药动学特征的争议较多。本研究旨在评估美罗培南在新生儿的血浆和脑脊液中药动学和药效学的关联,阐明美罗培南在血浆中的目标获得概率,以更好达到治疗目标。

1 资料

1.1 一般资料

招募2016年5月—2021年5月在扬州大学附属

医院诊断为化脓性脑膜炎的患儿58例,均获得血浆样品,其中17人随机获得脑脊液样品,获得血浆样品和获得脑脊液样品的患者病情程度无显著差异。

1.2 入组标准

出生后2~4周的新生儿以及4~6周的婴幼儿,体质量4.0~8.0 kg,临床症状表明细菌性脑膜炎或细胞增多症,或脑脊液革兰染色阳性。

1.3 排除标准

存在肾功能衰竭、严重的先天性畸形、对美罗培南耐药的病原体(已知或疑似)感染患儿;已知对美罗培南治疗不耐受或存在禁忌症的患儿;在入组前24 h接受了全身抗微生物药物治疗的患儿;非细菌性脑膜炎患儿。

1.4 医学伦理学要求

本研究得到扬州大学附属医院伦理委员会的批准(2022-YKL2-21-007),并按照赫尔辛基宣言的原则进行。所有患儿的父母或法定监护人均签署书面知情同意书。

2 方法

2.1 美罗培南用药剂量

出生后2~4周的新生儿以及4~6周的婴幼儿使用8 h的剂量间隔。美罗培南(国药准字H20010249,生产厂家:深圳海滨制药有限公司,规格:每支0.25 g;批号9171018157)使用剂量为 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[8],输注时间超过30 min。

2.2 药动学样品采集

药动学的血浆采样旨在最大限度地减少侵入性操作,同时最大限度地提高获得的信息量。因此从受试者中抽取最佳时间的药动学样本,均匀分布在以下每个年龄组中:出生后2~4周的新生儿、4~6周的婴幼儿。年龄组分组的意义在于探究不同年龄阶段的新生儿和婴幼儿美罗培南的血浆和脑脊液药动学和药效学的区别,其中每个年龄组取样时

间没有差异。血浆采样时间为第1天的第1次输注开始后立即采样1次,之后每30分钟采样1次,输注结束后7h进行最后1次采样。脑脊液采样时间为第1天的第1次输注开始后立即采样1次,之后每30分钟采样1次,输注结束后7h进行最后1次采样。新生儿采血通过微量采集方法,即将一次性定量采血管用 $62.5\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的肝素液肝素化后接头皮针,穿刺动脉,待血回流到定量采血管中点过后,拔针,将订书针剪成的铁蕊置入采血管内,用磁铁将铁蕊在采血管内来回滑动,以防标本凝固送检,在血气分析仪吸样前将铁蕊取出。新生儿脑脊液采集同样采用微量采集法,每次采集不超过 0.1 mL 脑脊液,同时进行输液补充体液。

2.3 样品处理和美罗培南测定

采集的血液样本立即离心并提取血浆。所有样品在收集后1h内冷冻,并在分析前储存在 -80°C 条件下。采用超高效液相色谱联用串联质谱(UHPLC-MS/MS)方法测定血浆和脑脊液中的美罗培南质量浓度^[9]。为了制备 $50\text{ }\mu\text{L}$ 的血浆和脑脊液样本进行分析,分别使用甲醇沉淀蛋白和微滤(使用 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 过滤器)操作。在这2种情况下,均使用厄他培南为内标。血浆测定的检测限为 $10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,脑脊液测定的检测限 $2\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在整个校准范围内,日间精密度RSD为 $4.1\%\sim 5.0\%$,包括血浆分析的定量限(LOQ)为 $80\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;脑脊液测定日间精密度RSD为 $3.0\%\sim 5.0\%$,LOQ为 $6\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.4 建模策略和群体药动学模型建立

使用带有DIGITAL FORTRAN编译器的NONMEM软件包(VI版,2.0级,ICON Development Solutions公司,美国)分析数据。使用具有交互作用的一阶条件估计方法。使用从前药给药隔室到中央隔室的一级速率常数描述美罗培南酯向美罗培南的转化。具有滞后时间的吸收隔室用于描述口服吸收。未结合的观察包括在与总血浆观察相同的隔室中。美罗培南在脑脊液中的分布用隔室间清除率(QCSF)和脑脊液吸收率(UPTK)来描述的。

2.5 蒙特卡罗模拟患者目标获得概率

美罗培南属时间依赖型抗菌药物,预测其临床和微生物效果的参数是其游离血药浓度水平维持在目标菌群的最低抑菌浓度(MIC)之上的时间($\text{fT}>\text{MIC}$),基于 $\text{fT}>\text{MIC}$ 占1个给药间隔的百分比($\%\text{fT}>\text{MIC}$)值探讨如何选择美罗培南治疗常见细菌感染的给药方案(包括给

药方式)是可行的^[10]。本研究使用最终模型估计值的蒙特卡罗模拟生成美罗培南的 $\%\text{fT}>\text{MIC}$,美罗培南对脑膜炎球菌的MIC值分别设定为 $1, 2, 4, 8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。药效学目标设置为 $\%\text{fT}>\text{MIC}$ 为 61% 。

2.6 统计学处理

采用SPSS 20.0统计分析软件(美国IBM公司)进行数据处理;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 代表差异存在统计学意义。

3 结果

3.1 患儿基线资料

对患儿临床资料进行统计,获得血浆的患儿有58例,其中17例获得脑脊液样本,获得血浆的58例患儿男女比例 $33:25$,平均出生后年龄 $(116.89\pm 15.13)\text{ d}$,平均体质量 $(5\,010.12\pm 350.12)\text{ g}$;获得脑脊液17例患儿男女比例 $10:7$,平均出生后年龄 $(110.34\pm 12.26)\text{ d}$,平均体质量 $(4\,925.32\pm 281.86)\text{ g}$ 。血浆数据组和脑脊液数据组患者的一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 美罗培南在血浆和脑脊液中的药物峰浓度和达峰时间

美罗培南在患儿第一次输注过程中血浆中的峰浓度(C_{max})为 $(17.68\pm 1.24)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,达峰时间(t_{max})为 $(1.63\pm 0.22)\text{ h}$;脑脊液中美罗培南 C_{max} 为 $(5.59\pm 0.32)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, t_{max} 为 $(5.58\pm 0.16)\text{ h}$ 。脑脊液/血浆药物浓度比值与时间呈正相关($P<0.05$)。美罗培南第一次输注给药的血浆及脑脊液药物浓度-时间曲线见图1,脑脊液/血浆药物浓度比值与时间相关性分析结果见图2。

3.3 美罗培南在血浆和脑脊液中的药动学参数

血浆美罗培南消除半衰期($t_{1/2}$)为 $(2.25\pm 0.24)\text{ h}$, C_{max} 为 $(17.68\pm 1.24)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,药时曲线下面积(AUC)为 $(48.33\pm 4.25)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$,清除率(CL)为 $(21.25\pm 2.23)\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$,表观分布容积(V_d)为 $(64.70\pm 7.56)\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$;美罗培南在脑脊液中的 $t_{1/2}$ 为 $(3.42\pm 0.34)\text{ h}$, C_{max} 为 $(5.59\pm 0.32)\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,AUC为 $(25.42\pm 2.23)\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$,CL为 $(15.34\pm 1.26)\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, V_d 为 $(46.55\pm 3.45)\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。美罗培南在血浆中的 C_{max} 、AUC、CL、 V_d 均高于其在脑脊液中的对应数据,差异有统计学意义($P<0.05$);在血浆中的 $t_{1/2}$ 显著低于在脑脊液中的 $t_{1/2}$,差异有统计学意义($P<0.05$)。药动学参数见表1。血浆和脑脊液

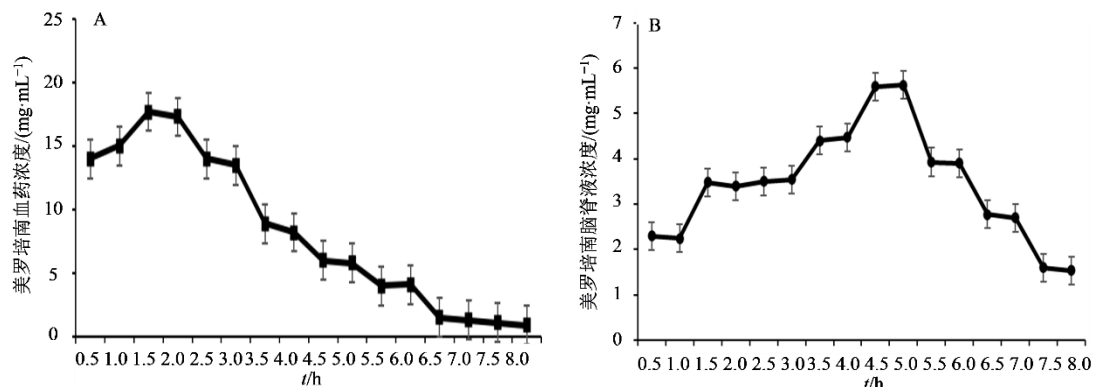


图1 婴幼儿血浆(A)和脑脊液(B)美罗培南药物浓度-时间曲线

Fig. 1 Concentration-time curves of meropenem in plasma (A) and cerebrospinal fluid (B) of infants

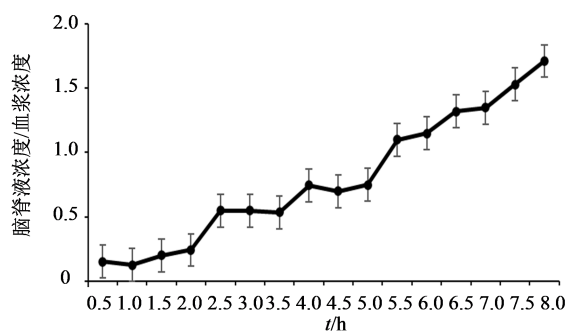


图2 美罗培南脑脊液浓度/血浆浓度与时间的关系

Fig. 2 Relationship between CSF/plasma concentration ratio of meropenem and time

中的药动学参数结果比较说明美罗培南在治疗中容易透过血脑屏障并容易进到脑组织,在脑中的消除较慢。

3.4 美罗培南药动学模型模拟

参数估计值、标准误差和非参数置信区间(95%CI)由NONMEM软件包和引导程序直接估计,结果见表2。

表2 模型的药动学参数估计

Table 2 Pharmacokinetic parameter estimation of the model

参数	估计值	标准误	95% CI
静脉注射吸收速率常数(K_{12})/ h^{-1}	30.26	0.56	15.56~75.87
血浆清除率 $\text{CL}(\text{L}\cdot\text{h}^{-1}) \times (\text{WT}/70)^{0.75}$	0.98	0.05	0.72~1.13
隔室间清除率/ $(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	0.15	0.06	0.08~0.24
脑脊液吸收率(UPTK)	6.95	0.08	5.89~7.64

4 讨论

根据国家药品监督管理局(NMPA)指导原则2017第127号文件,%fT>MIC属于PK/PD指数,表示游离的药物浓度高于MIC的时间占给药期间的百分比。通过PK/PD指数的研究应可以指导制订

表1 美罗培南在婴幼儿血浆和脑脊液中的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of meropenem in infantile plasma and cerebrospinal fluid

参数	单位	血浆($n=58$)	脑脊液($n=17$)	P值
$t_{1/2}$	h	2.25 ± 0.24	3.42 ± 0.34	<0.001
$C_{\max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	17.68 ± 1.24	5.59 ± 0.32	<0.001
AUC	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$	48.33 ± 4.25	25.42 ± 2.23	<0.001
CL	$\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	21.25 ± 2.23	15.34 ± 1.26	<0.001
V_d	$\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	64.70 ± 7.56	46.55 ± 3.45	<0.001

3.5 血浆目标获得概率

用蒙特卡罗模拟10 000例患者目标获得概率,随着MIC值增加,血浆目标获得概率降低;血浆中40%TMIC、60%TMIC、80%TMIC、100%TMIC目标获得概率逐渐降低。见表3。

3.6 脑脊液目标获得概率

随着MIC值增加,脑脊液目标获得概率降低;脑脊液中40%TMIC、60%TMIC、80%TMIC、100%TMIC目标获得概率逐渐降低。见表4。

达到最佳临床和细菌学疗效时抗菌药物的给药方案,包括给药剂量、间隔和给药方式。美罗培南药效学通常用浓度高于MIC(%fT>MIC)的时间百分比来描述^[10]。大约40%fT>MIC被认为足以产生杀菌作用;然而,对于免疫功能低下的患者,包括新

表3 血浆目标获得概率

Table 3 Plasma target acquisition probability

MIC/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	目标获得概率/%			
	40%TMIC	60%TMIC	80%TMIC	100%TMIC
1	100.00	95.64	9.57	0
2	100.00	6.37	0	0
4	3.28	0	0	0
8	0	0	0	0

表4 脑脊液目标获得概率

Table 4 Probability of CSF target acquisition

MIC/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	目标获得概率/%			
	40%TMIC	60%TMIC	80%TMIC	100%TMIC
1	95.33	78.30	56.38	31.25
2	28.64	19.23	8.53	2.14
4	1.24	0.55	0.21	0
8	0	0	0	0

生儿,需要更高的参考指标,最近1项研究美罗培南药效学指数的研究确定新生儿的药效学目标为 $61\%fT > MIC$ ^[11]。对于下呼吸道感染,建议最低抑菌浓度(MIC)的时间百分比(%TMIC) $> 5 \times MIC$ 。美罗培南主要通过肾脏清除,大约75%以原形从尿液中排出。作为极性亲水分子,美罗培南在正常、健康的条件下,通过血脑屏障渗透到脑脊液中是有限的,但当脑膜发炎时,这种情况可能会增加^[12]。 $fT > MIC$ 的计算应与其给药方式相符,即静脉滴注给药时应依据其静滴公式,静注给药时应依据其静注公式。依据 $\%fT > MIC$ 值来选择美罗培南的给药方案,即使对同一目标菌群,美罗培南要想获得良好的抗菌效果,除给药剂量和给药间隔合理外,还应选择正确的给药方式。

迄今为止,只有1个使用儿科数据进行建模的人类脑脊液或脑细胞外液样本评估模型^[13]。该模型的优势在于它们通过结合各种子隔室(包括脑血)来预测不同脑区的浓度、脊髓脑脊液和脑室脑脊液空间,并使用来自多种药物的成人数据进行了成功评估^[14]。使用成人血浆数据开发了一个额外的布美他尼PBPK模型,并扩展到各种儿科人群^[15-16]。本研究的模型是使用来自新生儿和婴幼儿的血浆和脑脊液样本开发的。

血浆和脑脊液观察到的浓度可以被模型很好地模拟^[17]。PBPK模型是隔室动力学模型,其中生理参数和药物特异性参数尽可能分开。生理参数描述生物学价值和过程,如果有足够的描述发育生

物学的可用数据,它们可用于预测儿科人群的血浆药物浓度^[18-19]。儿科PBPK模型在药物开发过程中的成功应用有多个例子。PBPK模型还允许预测靶组织中的药物浓度,这通常与临床效果更好地相关。对于像大脑这样的器官来说尤其如此,这些器官的特点是各种药物的渗透性受限,导致其血浆和组织峰值浓度之间存在明显的滞后时间^[20-21]。对于作用于大脑的药物,血液和脑脊液动力学、血脑屏障和脑脊液屏障通透性、大脑和脑脊液隔室容积以及疾病介导的变化的差异可能会影响药物的分布。最近,开发了成人脑PBPK模型以预测脑实质和脑脊液中的药物浓度^[22-23]。1项研究开发了一个由4个隔室组成的成人脑PBPK模型,该模型使用测量的扑热息痛脑脊液浓度进行了验证。此外,还应建立一个包含多个大脑和脑脊液隔室的大鼠模型,依次调整生理参数以开发人类版本,将这个成人模型扩展为小儿脑PBPK模型,该模型允许模拟6名2岁以上儿童在创伤性脑损伤后细胞外液的浓度^[24]。为了得到更广泛的接受,儿科脑PBPK模型应该通过不同药物的观察数据和更多儿科年龄范围的个体进行验证。除了为相对健康的儿科人群验证脑PBPK模型外,与已知影响脑药物浓度的条件相关的病理生理变化对于证明模型在患病儿童中的表现也很重要。脑膜炎是一种严重的疾病,会导致血脑屏障受损和药物对大脑和脑脊液的渗透增强,尤其是在新生儿和幼儿中^[25]。

本研究的目的是通过开发和验证基于通过被动转运进入大脑的不同药物的通用儿科大脑PBPK模型来描述药物脑脊液浓度,并描述对儿童脑膜炎的影响。本研究的模型提供了1种新的计算工具来预测接受被动转运的药物儿童的脑脊液浓度,它可以作为一个很好的模板,进一步扩展到中枢神经系统不同区域的载体介导的转运和处置。该群体药动学模型描述了年龄 < 90 d的细菌性脑膜炎婴儿中美罗培南的血浆和脑脊液分布。模拟结果显示,对于 $MIC \leq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的微生物,90%的患者应达到 $61\%fT > MIC$ 。本研究结果可以得出,对于美罗培南敏感的微生物, $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的输注是足够的剂量。在连续输注时给予的相同剂量可实现更高的游离峰值血浆浓度与MIC的比值($fC_{\max}/MIC$)。本研究基于 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 折点的模型模拟表明,标准 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量将在90%的患者中实现 $61\%fT > MIC$ 的体外衍生目标,但如果生物体变得中等抗性时,有必要将剂量增加到 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。需要使用8 h

剂量为 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (即 24 h 为 $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的连续输注, 以实现 $C_{\min}:\text{MIC}$ 比率 >5 , MIC 约为 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和连续输注确实明显增加了血浆 $\% \text{fT} > \text{MIC}$ 。本研究阐明了美罗培南脑脊液药动学, 有利于模拟给药方案能够更好地平衡循环和脑脊液浓度。

蒙特卡洛模拟是近年兴起的一种利用少量的数据作为基准数据, 来模拟大量的实例, 通过模拟可以推测该药物大量应用时药物的有效率, 称为模拟 PK-PD 模型, 其关键指标为目标获得概率 (PTA)。本研究药动学模型描述了新生儿脑膜炎患儿血浆和脑脊液美罗培南药动学特征, 当 MIC 为 $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 美罗培南在血浆中的目标获得概率可以达标, 其在脑脊液中的目标获得概率不能达标, 治疗时需要增加美罗培南的剂量或缩短给药间隔, 以达到治疗目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mulubwa M, Griesel H A, Mugabo P, et al. Assessment of vancomycin pharmacokinetics and dose regimen optimisation in preterm neonates [J]. *Drugs R D*, 2020, 20 (2): 105-113.
- [2] Durrani N U R, Dutta S, Rochow N, et al. C-reactive protein as a predictor of meningitis in early onset neonatal Sepsis: A single unit experience [J]. *J Perinat Med*, 2020, 48(8): 845-851.
- [3] Ramos J T, Romero C A, Belda S, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32(5): 410-425.
- [4] Barg A A, Livnat T, Budnik I, et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: Real-world data [J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(2): 282-290.
- [5] Olsen G M, Hansen L M, Stefanko N S, et al. Evaluating the safety of oral propranolol therapy in patients with PHACE syndrome [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(2): 186-190.
- [6] Agrawal M, Rattan A. How to treat sepsis in the background of resistance? : Role of pharmacodynamics/pharmacokinetics in treating sepsis [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(2): 111-116.[PubMed]
- [7] Norman E, Kindblom J M, Rane A, et al. Individual variations in fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(8): 1441-1446.[PubMed]
- [8] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童社区获得性细菌性脑膜炎诊断与治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(8): 584-591.
- [9] Zander J, Maier B, Suhr A, et al. Quantification of piperacillin, tazobactam, cefepime, meropenem, ciprofloxacin and linezolid in serum using an isotope dilution UHPLC-MS/MS method with semi-automated sample preparation [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(5): 781-791.
- [10] Jang Y E, Lee J H, Seo Y S, et al. Lumbosacral and thoracolumbosacral cerebrospinal fluid volume changes in neonates, infants, children, and adolescents: A retrospective magnetic resonance imaging study [J]. *Paediatr Anaesth*, 2019, 29(1): 92-97.
- [11] Thigpen J C, Odle B L, Harirforoosh S. Opioids: A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates, infants, and children [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(5): 591-609.
- [12] Temrikar Z H, Suryawanshi S, Meibohm B. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of monoclonal antibodies in pediatric patients [J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(2): 199-216.
- [13] Salman F T, DiCristina C, Chain A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in pediatric subjects [J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(7): 1384-1390.
- [14] van Hoogdalem M W, McPhail B T, Hahn D, et al. Pharmacotherapy of neonatal opioid withdrawal syndrome: A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(1): 87-103.
- [15] Favié L M A, Groenendaal F, van den Broek M P H, et al. Phenobarbital, midazolam pharmacokinetics, effectiveness, and drug-drug interaction in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia [J]. *Neonatology*, 2019, 116(2): 154-162.
- [16] Gerhart J G, Watt K M, Edginton A, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of fluconazole using plasma and cerebrospinal fluid samples from preterm and term infants [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(7): 500-510.
- [17] Germovsek E, Lutsar I, Kipper K, et al. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: Results from the NeoMero studies [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(7): 1908-1916.
- [18] Hallik M, Ilmoja M L, Standing J F, et al. Population

- pharmacokinetics and pharmacodynamics of dobutamine in neonates on the first days of life [J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(2): 318-328.
- [19] Wang J, Li S C, Ye Q, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of norvancomycin in children with malignant hematological disease [J]. J Clin Pharmacol, 2020, 60(9): 1220-1230.
- [20] Palatnik A, Liu L Y, Lee A, et al. Predictors of early-onset neonatal *Sepsis* or death among newborns born at 32 weeks of gestation [J]. J Perinatol, 2019, 39(7): 949-955.
- [21] Eschborn S, Weitkamp J H. Procalcitonin versus C-reactive protein: Review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal *Sepsis* [J]. J Perinatol, 2019, 39(7): 893-903.
- [22] Viscardi R M, Terrin M L, Magder L S, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* in preterm infants [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2020, 105(6): 615-622.
- [23] Young G, Lensing A W A, Monagle P, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(7): 1672-1685.
- [24] El-Lahony D M, Saleh N Y, Habib M S, et al. The role of recombinant human erythropoietin in neonatal *Anemia* [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2020, 13(3): 147-151.
- [25] Nakwan N, Chokephaibulkit K, Imberti R. The use of colistin for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in neonates and infants: A review of the literature [J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(11): 1107-1112.

[责任编辑 刘东博]