

基于群体药动学原理对 1 例新生儿败血症合并脑膜炎的药学监护

叶继锋, 侯齐书, 杨莲华, 吴伟明* (温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院, 浙江 温州 325027)

摘要: 目的 为临床制定万古霉素个体化给药方案提供参考。方法 临床药师运用万古霉素群体药动学模型对 1 例新生儿败血症合并脑膜炎病例开展个体化给药方案调整和实施药学监护。结果 在基于治疗药物的监测和万古霉素群体药动学模型制定的万古霉素静脉注射联合脑室内注射的给药方案下, 患儿感染得到有效控制, 无不良反应发生。结论 临床药师应用群体药动学模型优化万古霉素抗感染治疗方案, 协助临床医师制定个体化给药方案。

关键词: 万古霉素; 群体药动学; 新生儿; 败血症; 脑膜炎; 脑室内注射

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)20-2576-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.018

引用本文: 叶继锋, 侯齐书, 杨莲华, 等. 基于群体药动学原理对 1 例新生儿败血症合并脑膜炎的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2576-2579.

Pharmaceutical Care of A Neonate with Septicemia Complicated with Meningitis Based on Population Pharmacokinetics

YE Jifeng, HOU Qishu, YANG Lianhua, WU Weiming* (*The 2nd Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for physicians to establish individualized treatment of vancomycin. **METHODS** Clinical pharmacists applied the the population pharmacokinetic (PPK) model to adjust the dosage of vancomycin and to provide pharmaceutical care for a neonate with septicemia complicated with meningitis. **RESULTS** The infection in this neonate was effectively controlled following intravenous combined with intraventricular injection of vancomycin based on therapeutic drug monitoring and PPK model, and there were no vancomycin-caused adverse reactions. **CONCLUSION** Pharmacist can optimize the antiinfective treatment of vancomycin and help physicians to establish the individualized treatment with PPK model.

KEYWORDS: vancomycin; population pharmacokinetics; neonate; septicemia; meningitis; intraventricular injection

败血症、化脓性脑膜炎是新生儿时期常见的感染性疾病, 无乳链球菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌是引起上述新生儿感染性疾病的主要致病菌^[1-3]。近年来, 随着抗菌药物的广泛应用和侵袭性医疗操作的日益增多, 新生儿病房中耐甲氧西林葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus, MRS) 检出率逐年攀升。万古霉素作为 MRS 感染治疗的首选药物^[4], 在新生儿抗感染治疗中占有非常重要的地位。但万古霉素治疗窗窄, 药动学存在较大的个体差异, 尤其是对于新生儿这个本身存在肾排泄能力不足的特殊群体, 指南推荐对其进行治疗药物监测和个体化给药^[5]。本研究通过对万古霉素血药浓度监测结果解读, 运用群体药动学 (population pharmacokinetic, PPK) 模型, 调整万古霉素给药方案, 为临床制订万

古霉素个体化给药方案提供参考。

1 病例资料

患儿, 女, G1P1, 胎龄(40+6)周, 顺产出生, 出生时羊水清, 脐带正常, 出生体质量 2 850 g, 生后 Apgar 评分不详。患儿生后 16 d 无明显诱因下晨起后出现发热, 最高体温 40.3 °C, 热高时无寒战、惊厥, 无尖叫、易激惹, 于 2018 年 5 月 20 日收入温州医科大学附属第二医院新生儿科。入院查体: 体温 39 °C, 脉搏每分钟 186 次, 呼吸每分钟 46 次, 血压 88/50 mmHg, 体质量 3 495 g, 患儿神志清, 反应尚可, 前囟平软, 头颅未及肿块, 颅缝无开裂, 发育正常, 营养可, 全身皮肤、巩膜中度黄染, 心、肺、腹及神经系统检查无异常。血常规: 白细胞计数(WBC) $22.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞比例(N%) 68.3%, C 反应蛋白(CRP)

基金项目: 温州市公益性科技计划项目(Y20170688)

作者简介: 叶继锋, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 13858824860
Tel: (0577)88002062 E-mail: 44986559@qq.com

Email: yjf1206@163.com *通信作者: 吴伟明, 男, 硕士, 副主任药

89 mg·L⁻¹。入院诊断：新生儿败血症。

2 诊疗过程及药学监护

患儿入院后完善相关检查，患儿发热且 CRP 升高为 89 mg·L⁻¹，考虑败血症可能，予青霉素(东北制药股份有限公司，国药准字：H13021634；规格：每瓶 80 万 U)28 万 U(8 万 U·kg⁻¹)，q8h 联合头孢哌酮/舒巴坦(1：1，辉瑞制药有限公司，国药准字：H10960113；规格：每瓶 1 g) 0.175 g (50 mg·kg⁻¹)，q8h 抗感染。

5 月 21 日，患儿体温高亢，最高体温 39 °C，血常规：WBC 28.1×10⁹·L⁻¹，N% 70.5%，CRP 106 mg·L⁻¹。临床医师考虑不排除脑膜炎可能，予腰穿确诊。脑脊液常规+生化：WBC 620×10⁶·L⁻¹，蛋白 3.29 g·L⁻¹，糖 0.12 mmol·L⁻¹，氯化物 115.6 mmol·L⁻¹。脑脊液结果支持脑膜炎诊断，调整治疗方案为美罗培南(海正药业股份有限公司，国药准字：H20030331；规格：每瓶 0.5 g)，0.14 g(40 mg·kg⁻¹)，q8h 联合青霉素 70 万 U(20 万 U·kg⁻¹)，q8h 抗感染。

5 月 22 日，患儿发热，最高体温 38.9 °C，CRP 104 mg·L⁻¹。考虑到患儿持续高热，物理降温效果不佳，临床医师准备予退热剂对症治疗，临床药师分析：患儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)筛查结果为 0.86 U·gHb⁻¹，提示患儿 G6PD 酶缺乏，根据 G6PD 缺乏症新生儿筛查、诊断和治疗专家共识^[6]，G6PD 缺乏症患儿应慎用对乙酰氨基酚。而且患儿血生化结果提示胆红素升高，为减少溶血和高胆红素血症风险，建议退热剂选用布洛芬。

5 月 24 日，患儿发热，最高体温 39.1 °C，CRP 153 mg·L⁻¹，血培养和脑脊液培养结果回报，均提示头部葡萄球菌，药敏结果对青霉素、苯唑西林耐药，对万古霉素敏感(MIC≤1 mg·L⁻¹)。患儿败血症和化脓性脑膜炎诊断明确，病原菌明确，调整治疗方案为万古霉素(礼来制药有限公司，国药准字：H20140174；规格：每瓶 0.5 g)0.053 g (15 mg·kg⁻¹)，q8h 抗感染。

5 月 27 日，患儿仍发热，最高体温 38.4 °C。血常规：WBC 19.7×10⁹·L⁻¹，N% 76.5%，CRP 103 mg·L⁻¹。脑脊液常规+生化：WBC 400×10⁶·L⁻¹，蛋白 4.32 g·L⁻¹，糖 0.23 mmol·L⁻¹，氯化物 115.6 mmol·L⁻¹。抗感染治疗效果不佳，临床医师邀请临床药师会诊。

临床药师建议监测万古霉素浓度，并对监测

结果进行解读：该患儿在万古霉素 15 mg·kg⁻¹，q8h 初始给药方案下，万古霉素稳态血清谷浓度 6.78 mg·L⁻¹，脑脊液浓度 1.94 mg·L⁻¹。显然，万古霉素血药浓度未达到 15~20 mg·L⁻¹ 治疗窗，临床药师认为这是目前抗感染治疗效果不佳的原因。临床药师应用万古霉素个体化给药决策辅助系统 SmartDose 中已建立的新生儿万古霉素的 PPK 模型：

$$CL(L \cdot h^{-1}) = 4.6 \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75} \times \frac{1}{1 + \left(\frac{37.6}{PMA}\right)^{5.46}} \times 1.20^{Scr^{30}} ;$$

$$V_d(L) = 61.1 \times \frac{WT}{70} ;$$

其中， V_d 为表观分布容积， CL 为清除率， WT 为患儿体重(kg)， PMA 为矫正孕周， Scr 为血肌酐， ω 为参数个体间变异的方差， $\omega=0.240$ ； σ 为个体内变异方差， $\sigma=0.369$ mg·L⁻¹。将患儿的体重(3 520 g)、 $PMA(44+1)$ 周、 $Scr(19.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ 、初始给药方案、初始血药浓度和目标谷浓度(15~20 mg·L⁻¹)等信息输入，得到该患儿个体药动学参数分别为 $V_d=3.07$ L， $CL=0.46$ L·h⁻¹，万古霉素剂量应调整为 51.9~61.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹。该剂量超过说明书所推荐日剂量，临床药师提出根据 Wiley-Blackwell 新生儿用药手册， $PMA>44$ 周时，万古霉素可用至 15 mg·kg⁻¹，q6h。临床医师采纳药师建议，选择上述剂量范围低限，调整治疗方案为 13 mg·kg⁻¹，q6h。6 月 1 日，调整给药方案后复查万古霉素稳态血清谷浓度 14.99 mg·L⁻¹，脑脊液浓度 2.87 mg·L⁻¹。

6 月 3 日，患儿仍有低热，体温 38.1 °C。血常规：WBC 13.1×10⁹·L⁻¹，N% 65.3%，CRP 53 mg·L⁻¹。脑脊液常规+生化：WBC 260×10⁶·L⁻¹，蛋白 7.61 g·L⁻¹，糖 0.24 mmol·L⁻¹，氯化物 108.6 mmol·L⁻¹。患儿体温峰值和血象较前有所下降，但仍未正常，脑脊液常规回报结果不理想，提示目前治疗效果欠佳。临床医师再次邀请临床药师会诊。

临床药师分析：尽管万古霉素血清谷浓度已达 14.99 mg·L⁻¹，但脑脊液浓度为 2.87 mg·L⁻¹，患儿万古霉素剂量已用至 52 mg·kg⁻¹·d⁻¹，若再增加静脉给药剂量，则会增加不良反应的风险。在目前万古霉素静脉用药疗效不佳情况下，建议联合脑室内给药，根据 IDSA 和热病指南，推荐给药剂

量 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，每 24 h 监测脑脊液浓度并根据监测结果进行调整以使万古霉素脑脊液浓度在 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

6 月 4 日患儿万古霉素脑脊液浓度为 $98.98 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，临床药师询问后得知临床医师脑室内给药剂量为 10 mg ，qd，剂量调整为 5 mg ，qd 后脑脊液浓度为 $87.11 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，继续调整剂量为 3 mg ，qd 后脑脊液浓度为 $47.82 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，再次调整为 3 mg ，qod，万古霉素脑脊液浓度波动在 $16.28 \sim 22.35 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，维持万古霉素 $13 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，q6h 静脉给药联合 3 mg ，qod 脑室内给药的治疗方案。

6 月 10 日，患儿体温正常，血常规复查正常，血培养和脑脊液培养结果复查均示无菌生长。脑脊液常规+生化：WBC $120 \times 10^6 \cdot \text{L}^{-1}$ ，蛋白 $3.68 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，糖 $1.55 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，氯化物 $110.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。考虑目前抗感染治疗方案有效，继续原治疗，定期腰穿复查脑脊液常规及生化结果。6 月 17 日，脑脊液常规+生化：WBC $60 \times 10^6 \cdot \text{L}^{-1}$ ，蛋白 $1.47 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，糖 $1.87 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，氯化物 $123.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

在上述抗感染治疗方案干预下，6 月 24 日和 7 月 1 日患儿脑脊液、血常规、血生化复查结果正常，颅脑 MRI 平扫结果未见异常，患儿抗感染疗程足，一般情况良好，准予出院。

3 讨论

3.1 新生儿万古霉素群体药动学

万古霉素治疗革兰阳性菌引起的新生儿感染疗效确切，但目前国内外的研究表明经验性用药后血药谷浓度达标率低^[7-8]，未达标者临床疗效差，这可能导致耐药菌产生和耳肾毒性增加，因此有必要针对这一特殊人群建立万古霉素群体药动学模型以实现个体化给药治疗。目前，国内外已有一些软件可进行万古霉素个体化给药方案的设计，如 BestDose^[9]、MwPharm^[10]、JPKD、SmartDose 等。BestDose、MwPharm 采用的 PPK 参数来源于欧美人，并不适用于中国人群，JPKD 仅适用于成年人，无新生儿数据，SmartDose 采用了中国人的 PPK 模型和参数，覆盖了新生儿。本研究中，临床药师应用 SmartDose 软件对患儿万古霉素治疗方案进行干预。

近些年来，PK-PD 研究发现万古霉素的抗菌疗效与其谷浓度及 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 密切相关，为提高疗效和避免耐药的发生，万古霉素稳态谷浓度

应维持在 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，对于脑膜炎、败血症等严重感染，万古霉素谷浓度应提高到 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 也应 $\geq 400 \text{ h}^{[11-12]}$ 。

本例患儿在 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，q8h 初始给药方案下监测万古霉素稳态血清谷浓度为 $6.78 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，采用 SmartDose 软件给出的初始给药方案的 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 只有 346.1 h ，上述指标均提示给药剂量不足是造成初始治疗效果不佳的原因。根据软件预测，为达到 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的目标谷浓度至少需调整剂量至 $13 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，q6h，调整后万古霉素稳态血清谷浓度为 $14.99 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}=400 \text{ h}$ ，软件预测误差为 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，预测权重残差(WRES)为 0.067% 。

3.2 万古霉素脑室内给药

由于万古霉素的亲水性，导致其血脑屏障通透性差^[13]。Jorgenson 等^[14]在儿科患者单次静脉给药后($15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)， $>40\%$ 的 CSF 样品未检测到万古霉素药物浓度。由此可见，万古霉素单纯静脉给药，颅内往往难以达到较高药物浓度，影响治疗效果，若提高静脉给药剂量，则会增加不良反应的风险。而脑室内给药可不通过血脑屏障而直接进入蛛网膜下腔，快速提高感染灶药物浓度，有效地治疗颅内感染。国内外指南均提到当患者对万古霉素静脉给药无临床反应时可考虑脑室内给药，万古霉素脑室内注射的推荐剂量为 $5 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，抑菌指数(脑脊液谷浓度与致病菌 MIC 比值)应达到 $10 \sim 20$ 以保障有效的抗菌作用^[15-17]。国内外 2 个 meta 分析结果均显示，脑室内注射万古霉素用于颅内感染患者，治疗有效且无严重不良反应^[18-19]。由此可见，万古霉素脑室内给药虽未获得 FDA、NMPA 批准，属于经验性治疗，但从目前的临床研究来看是安全有效的。

本病例中脑脊液培养到的头状葡萄球菌对万古霉素 $\text{MIC} \leq 1$ ，脑脊液中万古霉素的浓度需达到 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 才能保障良好的治疗效果。患儿在 $13 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，q6h 静脉给药方案下脑脊液浓度仅 $2.87 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，考虑到万古霉素静脉给药剂量已用至 $52 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，在静脉给药基础上联合脑室内给药，根据脑脊液浓度监测结果调整剂量和给药频次，最终在 3 mg ，qod 脑室内给药方案下，患儿的颅内感染得到有效控制，未观察到不良反应。

4 小结

在本例新生儿败血症合并脑膜炎的治疗过程

中, 临床药师利用 PPK 模型对万古霉素静脉给药方案进行调整, 在单纯静脉给药治疗效果不佳的基础上, 联合脑室内注射万古霉素, 通过对患儿脑脊液万古霉素的浓度监测, 不断调整给药剂量和给药频次, 为患儿提供了个体化的药物治疗方案。总之, 临床药师利用自身专长, 结合药物浓度监测和 PPK 原理, 为万古霉素的个体化用药提供了重要的数据理论支持。

REFERENCES

- [1] GRIFFIN M P, MOORMAN J R. Toward the early diagnosis of neonatal Sepsis and Sepsis-like illness using novel heart rate analysis [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(1): 97-104.
- [2] QUIAMBAO B P, SIMOES E A, LADESMA E A, et al. Serious community-acquired neonatal infections in rural Southeast Asia (Bohol Island, Philippines) [J]. *J Perinatol*, 2007, 27(2): 112-119.
- [3] 曹云, 程国强, 侯新琳, 等. 新生儿细菌性脑膜炎病因、诊断与治疗[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(12): 881-884.
- [4] 李家泰. 临床药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [5] CEN H J, DU W Y, HE Y L. Analysis of influential factors for vancomycin blood concentration of children [J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2019, 29(4): 251-254.
- [6] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症新生儿筛查、诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 411-414.
- [7] MEHROTRA N, TANG L S, PHELPS S J, et al. Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(5): 408-419.
- [8] WEI B N, LU H, CHENG D H. Trough concentrations and clinical efficacy of vancomycin on neonatal infections [J]. *Her Med(医院导报)*, 2019, 38(5): 576-579.
- [9] JELLIFFE R W. The USC*PACK PC programs for population pharmacokinetic modeling, modeling of large kinetic/dynamic systems, and adaptive control of drug dosage regimens [J]. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*, 1991: 922-924.
- [10] PROOST J H, MEIJER D K. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring [J]. *Comput Biol Med*, 1992, 22(3): 155-163.
- [11] 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版) [J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(8): 561-572.
- [12] FRYMOYER A, HERSH A L, EL-KOMY M H, et al. Association between vancomycin trough concentration and Area under the concentration-time curve in neonates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6454-6461.
- [13] PFAUSLER B, SPISS H, BEER R, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(5): 1040-1044.
- [14] JORGENSON L, REITER P D, FREEMAN J E, et al. Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2007, 43(6): 449-455.
- [15] TUNKEL A R, HARTMAN B J, KAPLAN S L, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [16] 中华医学会神经外科分会. 神经外科医院感染抗菌药物应用专家共识(2012)[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(5): 322-331.
- [17] 桑福德. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 46版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017: 8.
- [18] CHEN D, HUANG J Q, ZHAO M, et al. meta-analysis of efficacy and safety of intraventricular or intrathecal injection of vancomycin for intracranial infection [J]. *Clin Med J(临床药物治疗杂志)*, 2017, 15(12): 35-40.
- [19] NG K, MABASA V, CHOW I, et al. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(1): 158-171

收稿日期: 2019-02-20

(本文责编: 李艳芳)