

咖啡因用于早产儿呼吸暂停的给药方案与治疗药物监测研究进展

代浩然^{1,2}, 龙佳奕^{1,2}, 郭宏丽¹, 胡雅慧¹, 丁选胜², 许静¹, 程锐³, 陈峰¹

(1 南京医科大学附属儿童医院药学部药学研究中心, 南京 210008; 2 中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198; 3 南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心, 南京 210008)

[摘要] 咖啡因是治疗早产儿呼吸暂停的首选药物, 尽管已在国外应用了近 50 年, 但近些年才开始在国内广泛使用。目前国内外对于咖啡因的用药时机和停药时间仍未达成共识。咖啡因在标准剂量方案下的疗效与安全性均已被证实, 但对部分早产儿的呼吸暂停症状控制不佳。高剂量方案对早产儿呼吸暂停更有效, 但潜在的不良反应同样令人担忧。此外, 由于有效血药浓度范围还存在争议, 对咖啡因进行治疗药物监测的必要性仍值得讨论。为此, 本文总结了咖啡因在早产儿中的药动学特征及不同给药方案下的疗效、安全性和有效血药浓度范围, 并对咖啡因的治疗药物监测与给药方案优化相关研究进展进行综述。

[关键词] 咖啡因; 早产儿呼吸暂停; 给药方案; 血药浓度; 治疗药物监测

[中图分类号] R974 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)18-1858-08

An updated review on dosage regimen and therapeutic drug monitoring of caffeine for treating apnea of prematurity

DAI Hao-ran^{1,2}, LONG Jia-yi^{1,2}, GUO Hong-li¹, HU Ya-hui¹, DING Xuan-sheng², XU Jing¹,
CHENG Rui³, CHEN Feng¹

(1 *Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China*; 2 *School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China*; 3 *Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China*)

[Abstract] Caffeine is the drug of choice for the treatment of apnea of prematurity. Although it has been used abroad for nearly 50 years, it has only begun to be widely used in China in recent years. There is still no consensus on the timing of caffeine initiation and discontinuation at home and abroad up to now. The efficacy and safety of caffeine under the standard-dose regimen have been confirmed, but the apnea symptoms of some preterm infants are still poorly controlled. The high-dose regimen is more effective, but the potential adverse effects are still worrisome. In addition, the necessity for the therapeutic drug monitoring of caffeine remains debatable since the effective blood concentration range is still controversial. Therefore, the pharmacokinetic characteristics of caffeine in premature infants, as well as the efficacy, safety, and effective blood concentration range under different dosage regimens were summarized. Of note, the research progress of the therapeutic drug monitoring and dose regimen optimization of caffeine were also discussed.

[Key words] caffeine; apnea of prematurity; dosage regimen; blood concentration; therapeutic drug monitoring

[基金项目] 江苏省卫生健康委员会特聘医学专家项目(2019); 吴阶平医学基金会临床研究专项基金资助项目(320.6750.2020-04-07)

[作者简介] 代浩然, 男, 硕士研究生, 主要从事临床药理学研究。联系电话: (025)83117210, E-mail: daihaoran1212@foxmail.com。

[通讯作者] 陈峰, 男, 博士, 研究员, 主要从事临床药理学与儿科精准用药研究。联系电话: (025)83117210, E-mail: cy.chen508@gmail.com。

早产儿呼吸暂停 (apnea of prematurity, AOP) 是新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 最常见的诊断之一^[1], 表现为早产儿呼吸停止 ≥ 20 s 或 < 20 s 但伴有心动过缓 (< 100 次 \cdot min^{-1})、发绀或面色苍白^[2]。据报道, AOP 的发病率与胎龄呈明显负相关, 几乎所有胎龄 28 周以下或出生体重低于 1 000 g 的早产儿均会出现 AOP^[3]。AOP 导致早产儿反复出现呼吸暂停、心动过缓以及氧饱和度下降, 也会引起严重的视网膜病变和神经认知障碍, 严重时还会引起早产儿脑缺氧损伤, 甚至死亡^[3]。

咖啡因是治疗 AOP 的首选药物, 也是 NICU 中最常用的药物之一^[4]。与同类的其他甲基黄嘌呤类药物 (如茶碱、氨茶碱等) 相比, 咖啡因具有更高的治疗指数、更长的半衰期和更高的安全性^[3-4]。咖啡因已经在海外应用了近 50 年, 有新生儿学领域最成功的药物治疗案例之称^[4], 但直到 2013 年才在国内获批用于治疗 AOP。尽管在早产儿中的应用十分广泛, 但咖啡因的最佳给药方案与有效血药浓度范围目前仍存在争议^[5-6], 是否需要给早产儿进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 以及如何进行 TDM 也引起了广泛的讨论^[1,7]。本文介绍了咖啡因在早产儿体内的药动学过程, 并对咖啡因的用药时机和停药时间以及不同给药方案下的疗效、安全性和有效血药浓度范围进行总结, 最后对在早产儿中进行咖啡因 TDM 的必要性、TDM 分析方法以及 TDM 辅助剂量优化等进行讨论, 以期对咖啡因的合理应用提供参考。

1 咖啡因在早产儿体内的药动学过程

临床上应用的咖啡因有枸橼酸咖啡因和苯甲酸钠咖啡因 (安钠咖), 均属于第一类精神药品。由于苯甲酸钠会引起新生儿喘息综合征, 并置换胆红素的蛋白结合位点, 故安钠咖不能用于新生儿^[8]。枸橼酸咖啡因可通过静脉输注或口服给药用于早产儿, 但不可经肌肉、皮下、椎管内或腹腔注射给药^[9]。早期国外有学者尝试制备枸橼酸咖啡因凝胶经早产儿腹部皮肤给药, 但因吸收不完全, 目前已停止使用^[10]。枸橼酸咖啡因的活性成分为咖啡因 (1,3,7-三甲基黄嘌呤), 按照重量比占总药量的 50%^[1]。

1.1 吸收 早产儿口服咖啡因后可经胃肠道快速而完全地吸收, 无首过消除, 口服生物利用度为 100%^[11]。因此, 咖啡因在静脉和口服给药之间切换不需要进行剂量调整^[6]。咖啡因在给药后约

30 min ~ 2 h 可达到峰浓度, 母乳或配方奶喂养均不影响咖啡因的达峰时间或吸收程度^[8]。

1.2 分布 咖啡因具有高度脂溶性, 非常容易透过包括血脑屏障在内的各种生物膜, 因此脑脊液中的咖啡因浓度与血药浓度相似^[11]。咖啡因在体液中均匀分布, 无明显组织蓄积^[1]。早产儿的咖啡因平均分布容积约为 0.6 ~ 1.1 L \cdot kg^{-1} , 略高于健康成人 (0.6 L \cdot kg^{-1}), 可能是咖啡因在细胞外液中停留时间延长所致^[1,11]。

1.3 代谢 咖啡因主要在肝脏代谢, 其代谢转化较复杂。在成人中, 咖啡因在肝脏人细胞色素 P450 家族成员 (CYP) 1A2 和 CYP2E1 的催化下, 经历 1-, 3-和 7-去甲基化, 代谢为活性产物对黄嘌呤 (约占 79.6%)、可可碱 (约占 10.8%) 和茶碱 (约占 3.7%), 然后可进一步去甲基化生成单甲基黄嘌呤^[11]。其中, CYP1A2 负责了 90% 以上的咖啡因代谢^[1]。由于 CYP1A2 在新生儿出生后 30 d 内几乎不表达, 在 1 ~ 3 个月时其活性仅为成人的 10% ~ 15%, 大约在 6 个月时才达到成人水平^[1,11]。因此, 咖啡因在早产儿体内几乎不被代谢, 其半衰期长达约 100 h, 而在成人体内仅为约 5 h^[11]。此外, 也有研究表明肠外营养会引起咖啡因的代谢减慢, 而配方奶可促进早产儿 CYP1A2 的成熟而导致咖啡因的代谢加快^[12-13]。

1.4 排泄 由于咖啡因在早产儿体内几乎不被代谢, 因此主要 (约 85%) 以原形经尿液排出, 而在成人体的尿液排泄比例不到 2%^[13]。另一方面, 由于肾脏排泄功能不成熟, 早产儿对咖啡因的排泄也较成人慢^[1]。早产儿对咖啡因的清除能力随着出生后年龄的增长而逐渐成熟, 大约在出生后 7 ~ 9 个月时, 咖啡因的排泄接近成人水平^[8,11]。

2 咖啡因用于 AOP 的给药方案

2.1 标准剂量方案 1977 年, Aranda 等^[14]首次尝试使用枸橼酸咖啡因负荷剂量 20 mg \cdot kg^{-1} 与维持剂量 5 ~ 10 mg \cdot $\text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 用于治疗 AOP, 结果发现该剂量方案可以明显降低早产儿的呼吸暂停发作频率。1999 年, 一项多中心随机对照临床试验进一步证明了该方案的疗效和安全性^[15]。基于这些数据, 美国 FDA 在 1999 年正式批准了该方案用于治疗 AOP^[15]。随后包括中国在内的多个国家相继批准了该方案, 因此该方案被称为“标准剂量方案”^[6]。

2006 年, 一项名为咖啡因治疗早产儿呼吸暂停 (caffeine for apnea of prematurity, CAP) 的多中心随

机对照临床试验证实了该方案的短期和中、长期疗效与安全性^[16-22]。短期疗效方面,咖啡因可明显降低呼吸暂停、支气管肺发育不良和动脉导管未闭的发生率,还可改善早产儿视网膜病变等^[16]。安全性方面,除了引起短期轻微体重下降外,咖啡因不会增加早产儿的死亡率、脑损伤或坏死性小肠结肠炎的发生率^[16]。就长期疗效与安全性而言,咖啡因可提高早产儿在出生后 18~21 个月的无神经发育障碍的生存率,降低严重视网膜病变、脑性瘫痪和认知延迟的发生率,并且不会增加早产儿的死亡率与体重减轻、癫痫发作、严重听力损失和双目失明等不良事件的发生率^[17]。5~11 年中长期随访发现,咖啡因对早产儿的死亡率、运动功能、行为问题、睡眠习惯、学习表现、神经行为结局和自我报告生活质量等均无明显负面影响^[18-22]。近期还有研究表明咖啡因可降低早产儿急性肾损伤的发病率和严重程度^[23-24]。

基于 CAP 试验的结果,美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP)指南、欧洲儿科研究学会(European Society for Paediatric Research, ESPR)指南与英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指南均推荐使用标准剂量方案治疗 AOP^[2,25-26]。近期国内外许多临床研究进一步证实,维持剂量 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的枸橼酸咖啡因与 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 相比,对早产儿呼吸暂停的控制效果更好,且不会增加不良反应的发生率^[27-29],但也有研究发现较高维持剂量的咖啡因会破坏早产儿正常肠道菌群的建立^[30-31]。此外,在标准剂量方案下仍有部分早产儿会出现呼吸暂停频繁发作,这种显著的疗效个体差异仍未得到充分的研究和解释^[32-33]。

2.2 高剂量方案 在标准剂量方案下早产儿仍会频繁发生呼吸暂停,据此,有学者开始尝试将更高剂量的咖啡因用于 AOP 的治疗。1992 年,Scanlon 等^[34]首次尝试使用负荷剂量 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和维持剂量 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗方案,发现高剂量给药相较于标准剂量方案可快速控制早产儿的呼吸暂停发作,且未观察到不良反应的出现。2003 年,Steer 等^[35]在比较了 3 种不同的剂量方案(负荷剂量 3, 15 和 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和维持剂量 1.5, 7.5 和 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)后发现,咖啡因的剂量越高对早产儿呼吸暂停的控制效果越好,且 3 种方案的不良反应发生率相似。2004 年,Steer 等^[36]又发现更高的剂量方

案(负荷剂量 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和维持剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)与标准剂量方案相比,可明显降低 48 h 内的拔管失败率且未对早产儿在出生后第 1 年内造成伤害。长期随访还发现该方案可提高早产儿在 1 岁时的认知能力,并对早产儿的发育、性情和行为等无显著影响^[37]。近期国内的几项研究也证实了高于标准剂量的方案(负荷剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 与维持剂量 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)对 AOP 的控制效果更好,且不良反应发生率并未明显增加^[38-40]。因此,ESPR 指南与 NICE 指南均指出,若早产儿在标准剂量方案下疗效不佳,可考虑将维持剂量升高至 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或更高^[25-26]。

安全性方面, Mohammad 等^[41]发现尽管高剂量方案(负荷剂量 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 与维持剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的疗效更好,但也会导致早产儿心动过速的发生率显著增加。然而, Mohd Kori 等^[42]随后研究却发现这 2 种方案的疗效与不良反应的发生率无明显差异。但 McPherson 等^[43]发现 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的负荷剂量会引起早产儿小脑出血的发生率明显增加,进一步的研究还发现该负荷剂量会引起早产儿癫痫发生率升高^[44]。然而, Firman 等^[45]却认为该负荷剂量与早产儿小脑出血和神经发育结局无关。类似的是,虽然 Ravichandran 等^[46]发现高维持剂量的咖啡因与早产儿神经发育结局较好相关,但 McPherson 等^[47]并未发现这种相关性。

总的来说,尽管大多数研究认为高剂量方案对早产儿有更好的疗效,但也有少量研究并不支持这种观点。此外,高剂量咖啡因引起的心动过速、小脑出血等风险事件同样令人担忧^[48-50]。更关键的是,目前所有研究的证据质量级别都不高,高剂量下咖啡因浓度的监测不够,也缺少对高剂量方案的长期疗效与安全性研究^[5-6]。因此,未来仍需要进行与 CAP 试验类似的大规模随机对照临床研究以证实高剂量方案的疗效和安全性。

2.3 咖啡因的用药时机 2010 年, Davis 等^[51]对 CAP 试验进行亚组分析时首次发现,出生 3 d 内接受咖啡因治疗的早产儿气管插管时间、氧疗时间以及支气管肺发育不良的发生率明显低于出生 3 d 后接受咖啡因治疗的早产儿。随后,国内外进行的多项临床研究均证明早期应用咖啡因可明显改善早产儿的呼吸症状和预后,且并不增加不良反应的发生率^[52-55]。因此,2019 年 ESPR 指南推荐对于需要机械通气的早产儿早期预防性使用咖啡因, NICE 指南

更是推荐对胎龄 < 30 周的早产儿应当尽早使用咖啡因^[25-26]。

然而,也有临床研究发现早期应用咖啡因并不能明显改善早产儿的临床结局,且会导致坏死性结肠炎和死亡率升高^[56-58]。由于目前相关研究中咖啡因的给药时机各不相同,且所有研究均存在较高的偏倚风险和临床异质性,因此,根据现有的证据,有学者认为尚不能得出早期使用咖啡因优于晚期使用的结论,仍需要进行高质量的随机对照临床试验来阐明咖啡因的最佳用药时机^[59]。

2.4 咖啡因的停药时间 目前关于咖啡因的停药时间同样存在争议。药品说明书建议咖啡因治疗通常需要持续到早产儿矫正胎龄达到 37 周,但如果早产儿持续 5 ~ 7 d 无明显呼吸暂停事件发生,则建议停药^[60]。AAP 指南则建议早产儿矫正胎龄达到 33 ~ 34 周或持续 5 ~ 7 d 无明显呼吸暂停发作可考虑停药,ESPR 指南也推荐若早产儿状态稳定可在矫正胎龄 33 ~ 35 周时停药^[2,25]。

2014 年,一项随机对照临床试验表明早产儿在咖啡因停药后仍会出现间歇性缺氧,延长咖啡因治疗时间可改善间歇性缺氧^[61]。国内临床研究也表明延长咖啡因停药时间可改善早产儿的近期临床结局^[62-63]。然而,也有研究发现延长咖啡因的治疗时间并不能降低早产儿的呼吸暂停复发风险,且对 3 岁时的神经发育无影响^[64-65]。有研究发现早产儿在停药 5 ~ 7 d 后才会出现呼吸暂停复发,因此,应监测早产儿的呼吸暂停发作情况至少 5 d^[66]。

3 咖啡因的有效血药浓度范围

3.1 标准剂量方案下的浓度范围 在 CAP 试验中,研究者仅评估了早产儿的临床治疗终点,并未监测咖啡因的血药浓度^[16]。然而,早在 1977 年 Aranda 等^[14]尝试使用咖啡因治疗 AOP 时,就通过参考茶碱的治疗浓度,首次将咖啡因的目标浓度范围确定为 5 ~ 20 mg·L⁻¹。随后的研究发现,当咖啡因谷浓度达到 3 ~ 4 mg·L⁻¹时开始起效,> 8 mg·L⁻¹时早产儿的通气反应较好,达到 20 mg·L⁻¹时通气反应已达到平台期,超过 50 mg·L⁻¹时开始出现轻微毒性^[67]。因此,Aranda 等^[67]随后又提出咖啡因的最佳治疗浓度应为 8 ~ 20 mg·L⁻¹,该浓度范围既能有效控制呼吸暂停,又能避免不良反应。在随后的标准剂量方案研究中,研究者们发现早产儿的咖啡因谷浓度几乎都处于上述范围内^[7,15,68],其中大多数研究也指出该浓度范围对应的疗效和安全

性良好^[15,68]。因此,目前比较公认的咖啡因在标准剂量方案下的有效血药浓度范围为 5 ~ 20 或 8 ~ 20 mg·L⁻¹^[1]。

然而,也有研究发现尽管早产儿的血药浓度在上述范围内,但部分早产儿仍然疗效不佳^[7,32]。因此,该参考范围的合理性引起了广泛讨论,Gal 等^[69]认为更高的咖啡因血药浓度可以产生更显著的临床反应,如降低呼吸暂停、心动过缓和氧饱和度下降的发生率。Natarajan 等^[70]甚至提出咖啡因的目标谷浓度范围应为 8 ~ 40 mg·L⁻¹。因此,基于目前的证据尚不能确定咖啡因在标准剂量方案下的有效浓度范围,应当进行更多的研究来确定咖啡因的目标浓度。

3.2 高剂量方案下的浓度范围 仅有的几项研究报道了咖啡因在高剂量方案下的有效血药浓度范围^[34-35,71-73]。1982 年,Gorodischer 等^[71]首次发现早产儿在接受 15 mg·kg⁻¹枸橼酸咖啡因单次给药后的谷浓度范围为 12 ~ 36 mg·L⁻¹。1992 年,Scanlon 等^[34]报道了在负荷剂量 50 mg·kg⁻¹和维持剂量 12 mg·kg⁻¹·d⁻¹长期给药后,73%的早产儿血浆咖啡因谷浓度在 26 ~ 40 mg·L⁻¹ 范围内。1997 年,Lee 等^[72]发现在 2 种高剂量方案(负荷剂量 30 或 60 mg·kg⁻¹与维持剂量 15 或 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹)下,早产儿的血清谷浓度分别在 15 ~ 50 和 30 ~ 90 mg·L⁻¹ 范围内。该研究同时提出为了有效预防拔管后的呼吸暂停,咖啡因的有效治疗浓度应高于 35 mg·L⁻¹^[72]。Steer 等^[35]报道了在这 2 种方案下,早产儿的平均血清谷浓度分别为 31.4 和 59.9 mg·L⁻¹。2008 年,Charles 等^[73]也报道了在负荷剂量 80 mg·kg⁻¹与维持剂量 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹给药后,早产儿血清咖啡因谷浓度在 20 ~ 80 mg·L⁻¹ 范围内。

总的来说,由于给药剂量增加,高剂量方案下的咖啡因血药浓度明显高于标准剂量方案。然而,由于缺少高质量证据的支持,目前仍难以确定高剂量方案下咖啡因的有效治疗浓度范围。但可以确定的是,标准剂量方案下的有效血药浓度范围显然已不适用于高剂量方案。

4 咖啡因的 TDM 与剂量优化

4.1 TDM 的必要性 综上所述,研究发现早产儿在标准剂量方案下的咖啡因谷浓度几乎都在 5 ~ 20 或 8 ~ 20 mg·L⁻¹ 范围内^[7,15,68],其中大多数研究也指出咖啡因在该浓度范围内的疗效与安全性良好^[15,68]。因此,AAP 指南与 ESPR 指南均不推荐在

标准剂量方案下对咖啡因进行 TDM^[2,26]。

然而,一些学者并不认同这种观点^[69-70,74]。一方面,上述有效血药浓度范围已经受到普遍质疑,目前广泛使用的高剂量方案更挑战了该范围的适用性^[1]。另一方面,有研究发现较高的咖啡因浓度与较好的临床反应有关,进行 TDM 对于确保维持预期的临床反应至关重要^[69,74]。还有研究指出早产儿的血清咖啡因水平与心动过速和促炎细胞因子水平的升高有关,TDM 可以有效预防这些不良反应^[7,75]。此外,由于咖啡因在早产儿体内的半衰期较长,因此在停药 5~10 d 时仍能在早产儿体内监测到治疗水平的咖啡因浓度,因此有必要在停药后进行 TDM 以判断早产儿呼吸暂停复发情况^[66]。基于此,NICE 指南提出明确建议:当使用高剂量方案(维持剂量高于 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)时,有必要进行咖啡因的 TDM 以确保安全性^[25]。因此,目前普遍认为当使用高剂量方案、早产儿疗效不佳或怀疑咖啡因中毒时,应当对咖啡因进行 TDM^[7,69-70,74]。

4.2 TDM 分析方法 对早产儿体内的咖啡因进行定量分析并不困难。目前,国内外已经报道了利用不同的技术测定早产儿血清或血浆中咖啡因浓度的方法,还可对茶碱等代谢产物进行同时检测^[76-78]。由于在日常生活中极易摄入咖啡因,获取不含咖啡因的空白人源基质用于检测较为困难,因此有研究尝试使用胎牛血清等作为替代基质,同样可以进行咖啡因浓度的准确测定^[79-80]。最近也有研究报道使用超纯水作为替代基质用于测定早产儿血浆中的咖啡因及其代谢产物,更便于早产儿咖啡因 TDM 的实施^[81]。

另一方面,出于伦理和保护早产儿的考虑,传统的静脉采血技术由于采样量大,显然不适合用于早产儿,一些新型的微创和非侵入性采样技术正逐渐应用到临床^[82]。国外已有研究报道利用干血斑(dried blood spots, DBS)或体积吸收微量采样(volumetric absorptive microsampling, VAMS)技术用于早产儿咖啡因的 TDM^[83-84]。此外,由于早产儿唾液中的咖啡因浓度与血液浓度明显相关,因此也可采集早产儿的唾液用于 TDM^[85]。

4.3 TDM 辅助剂量方案优化 得益于检测技术的快速发展,对早产儿进行咖啡因的 TDM 已不存在技术障碍。对早产儿进行 TDM 的动态监测,可以最大化咖啡因的疗效并防止不良反应出现^[69-70,74]。更重要的是,在目前尚无高质量研究证据支持的背

景下,如何确定咖啡因的最佳剂量方案仍是一个令人困扰的难题^[1]。尽管有研究证明高剂量的咖啡因似乎更有效,但贸然将高剂量方案用于疗效不佳的早产儿仍存在较高的风险。在国内临床普遍倾向于使用较高剂量咖啡因(维持剂量 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或者更高)的背景下,TDM 可以支持临床医生对早产儿进行更准确的剂量调整,以促进高剂量方案的合理应用,确保早产儿获得最大的临床收益^[25,69]。

此外,还可以利用 TDM 获取的血药浓度数据进行群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)等精准用药研究,以助力咖啡因的剂量方案优化。例如,Koch 等^[86]通过建立咖啡因的 PPK 模型提出了一种新的剂量方案,证明该方案可以维持稳定的血药浓度。因此,开展必要的 TDM 为咖啡因的剂量优化提供了助力,促进其更加合理地应用于 AOP 的临床治疗实践。

5 结语

作为治疗 AOP 的首选药物,已有大量研究证实了咖啡因的疗效和安全性。然而,目前对于咖啡因的用药时机、停药时间、最佳剂量方案和有效血药浓度范围依然存在争议,是否有必要对早产儿进行常规的咖啡因 TDM 也未形成共识,仍需要开展更多的大规模随机对照临床研究进行深入探讨。现有的研究证据表明,早期、长疗程、高剂量的咖啡因给药方案对 AOP 的控制效果更好,但应用时需注意监测不良反应。在使用高剂量方案、早产儿疗效不佳或怀疑咖啡因中毒等情况下进行 TDM 仍十分必要。咖啡因在标准剂量方案下的有效血药浓度范围可为 5~20 mg·L⁻¹,在高剂量方案下的血药浓度更高,但超过 50 mg·L⁻¹ 时应当警惕不良反应发生。尽管被称为新生儿学中最成功的药物治疗手段之一,咖啡因治疗 AOP 的最佳给药方案和有效血药浓度范围仍需继续研究。

[参 考 文 献]

- [1] LONG JY, GUO HL, HE X, *et al.* Caffeine for the pharmacological treatment of apnea of prematurity in the NICU: dose selection conundrum, therapeutic drug monitoring and genetic factors [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681842.
- [2] EICHENWALD EC, WATTERBERG KL, AUCOTT S, *et al.* Apnea of Prematurity [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(1): e20153757.
- [3] ERICKSON G, DOBSON NR, HUNT CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown [J]. *J Perinatol*, 2021, 41(9): 2111-2123.
- [4] DAI HR, GUO HL, HU YH, *et al.* Precision caffeine therapy for apnea of prematurity and circadian rhythms: new possibilities

- open up[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1053210.
- [5] CHAVEZ L, BANGALARI E. Caffeine: some of the evidence behind its use and abuse in the preterm infant[J]. *Neonatology*, 2022, 119(4): 428–432.
- [6] SAROHA V, PATEL RM. Caffeine for preterm infants: fixed standard dose, adjustments for age or high dose? [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2020, 25(6): 101178.
- [7] YU T, BALCH AH, WARD RM, *et al.* Incorporating pharmacodynamic considerations into caffeine therapeutic drug monitoring in preterm neonates[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2016, 17(1): 22.
- [8] 卢金森, 朱琳, 李静, 等. 枸橼酸咖啡因在早产儿和足月新生儿中的药理学及其在呼吸暂停治疗中的应用进展[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(21): 1884–1888.
- [9] EICHENWALD EC. National and international guidelines for neonatal caffeine use: are they evidenced-based? [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2020, 25(6): 101177.
- [10] AMATO M, ISENSCHMID M, HÜPPI P. Percutaneous caffeine application in the treatment of neonatal apnoea[J]. *Eur J Pediatr*, 1991, 150(8): 592–594.
- [11] JACOB V, ARANDA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2020, 25(6): 101183.
- [12] CHAPRON BD, CHAPRON A, LEEDER JS. Recent advances in the ontogeny of drug disposition[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(10): 4267–4284.
- [13] DAI HR, LIU Y, LU KY, *et al.* Population pharmacokinetic modeling of caffeine in preterm infants with apnea of prematurity: new findings from concomitant erythromycin and AHR genetic polymorphisms[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 184: 106416.
- [14] ARANDA JV, GORMAN W, BERGSTEINSSON H, *et al.* Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant[J]. *J Pediatr*, 1977, 90(3): 467–472.
- [15] ERENBERG A, LEFF RD, HAACK DG, *et al.* Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(6): 644–652.
- [16] SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20): 2112–2121.
- [17] SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 1893–1902.
- [18] SCHMIDT B, ANDERSON PJ, DOYLE LW, *et al.* Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *JAMA*, 2012, 307(3): 275–282.
- [19] MARCUS CL, MELTZER LJ, ROBERTS RS, *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(7): 791–799.
- [20] SCHMIDT B, ROBERTS RS, ANDERSON PJ, *et al.* Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(6): 564–572.
- [21] MÜRNER-LAVANCHY IM, DOYLE LW, SCHMIDT B, *et al.* Neurobehavioral outcomes 11 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. *Pediatrics*, 2018, 141(5): e20174047.
- [22] SCHMIDT B, ANDERSON PJ, ASZTALOS EV, *et al.* Self-reported quality of life at middle school age in survivors of very preterm birth: results from the caffeine for apnea of prematurity trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(5): 487–489.
- [23] AVILES-OTERO N, KUMAR R, KHALSA DD, *et al.* Caffeine exposure and acute kidney injury in premature infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(4): 729–736.
- [24] HARER MW, ASKENAZI DJ, BOOHAKER LJ, *et al.* Association between early caffeine citrate administration and risk of acute kidney injury in preterm neonates: results from the AWAKEN study[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(6): e180322.
- [25] RODGERS A, SINGH C. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm (NICE guideline 124): a review [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2020, 105(6): 355–357.
- [26] SWEET DG, CARNIELLI V, GREISEN G, *et al.* European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 432–450.
- [27] 杨洋, 卢刻羽, 程锐, 等. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因对辅助通气早产儿的疗效评估: 一项初步多中心研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(3): 240–248.
- [28] 黎小兰, 蔡岳鞠, 张喆, 等. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因对极早产儿呼吸窘迫综合征撤机影响: 前瞻性随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(11): 1097–1102.
- [29] WAN LJ, HUANG L, CHEN PY. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(10): 2635–2640.
- [30] 于梅, 温晓红. 不同剂量枸橼酸咖啡因对呼吸暂停新生儿肠道菌群的影响研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(2): 147–150.
- [31] 肖建佳. 不同剂量枸橼酸咖啡因对呼吸暂停早产儿肠道菌群影响的观察[J]. *北方药学*, 2021, 18(8): 82–84.
- [32] HE X, QIU JC, LU KY, *et al.* Therapy for apnoea of prematurity: a retrospective study on effects of standard dose and genetic variability on clinical response to caffeine citrate in Chinese preterm infants[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 607–626.
- [33] BAIRAM A, LAFLAMME N, DROLET C, *et al.* Sex-based differences in apnoea of prematurity: a retrospective cohort study [J]. *Exp Physiol*, 2018, 103(10): 1403–1411.
- [34] SCANLON JE, CHIN KC, MORGAN ME, *et al.* Caffeine or theophylline for neonatal apnoea? [J]. *Arch Dis Child*, 1992, 67(4): 425–428.
- [35] STEER PA, FLENADY VJ, SHEARMAN A, *et al.* Periextubation caffeine in preterm neonates: a randomized dose response trial[J]. *J Paediatr Child Health*, 2003, 39(7): 511–515.
- [36] STEER P, FLENADY V, SHEARMAN A, *et al.* High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89(6): F499–F503.
- [37] GRAY PH, FLENADY VJ, CHARLES BG, *et al.* Caffeine citrate for very preterm infants: effects on development, temperament and behaviour [J]. *J Paediatr Child Health*, 2011, 47(4): 167–172.
- [38] 程雪莲, 李德亮, 朱萍. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效及不良反应观察[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(2): 81–87.
- [39] 张小荣. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停临床疗效的比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(3): 118–

- 120.
- [40] 蒲荣玲, 罗树荣, 陈娟, 等. 不同剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效及安全性分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(11): 102-105.
- [41] MOHAMMED S, NOUR I, SHABAAN AE, *et al.* High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 949-956.
- [42] MOHD KORI AM, VAN ROSTENBERGHE H, IBRAHIM NR, *et al.* A randomized controlled trial comparing two doses of caffeine for apnoea in prematurity[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9): 4509.
- [43] MCPHERSON C, NEIL JJ, TJOENG TH, *et al.* A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(2): 198-204.
- [44] VESOULIS ZA, MCPHERSON C, NEIL JJ, *et al.* Early high-dose caffeine increases seizure burden in extremely preterm neonates: a preliminary study[J]. *J Caffeine Res*, 2016, 6(3): 101-107.
- [45] FIRMAN B, MOLNAR A, GRAY PH. Early high-dose caffeine citrate for extremely preterm infants: Neonatal and neurodevelopmental outcomes[J]. *J Paediatr Child Health*, 2019, 55(12): 1451-1457.
- [46] RAVICHANDRAN S, CHOUTHAI NS, PATEL B, *et al.* Higher daily doses of caffeine lowered the incidence of moderate to severe neurodevelopmental disabilities in very low birth weight infants[J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(3): 430-435.
- [47] MCPHERSON C, LEAN RE, CYR PEP, *et al.* Five-year outcomes of premature infants randomized to high or standard loading dose caffeine[J]. *J Perinatol*, 2022, 42(5): 631-635.
- [48] BRATTSTRÖM P, RUSSO C, LEY D, *et al.* High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(3): 401-410.
- [49] 王家玉, 肖磊, 胡亚澜, 等. 高剂量与常规剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停症的系统评价[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(11): 728-732.
- [50] 崔娜娜, 娄丹. 不同剂量咖啡因防治早产儿呼吸暂停的 Meta 分析[J]. 医学综述, 2019, 25(11): 2268-2274.
- [51] DAVIS PG, SCHMIDT B, ROBERTS RS, *et al.* Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3): 382-387.
- [52] 张泽佳, 王向平, 王秀娟, 等. 不同时期应用咖啡因对早产儿支气管肺发育不良发生率的影响研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(15): 2679-2681.
- [53] 杨洋, 程锐, 吴琦, 等. 不同起始时间应用咖啡因对早产儿安全性及有效性的评估: 一项江苏省多中心研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 130-135.
- [54] SAJJADIAN N, TAHERI PA, JABBARI M. Is early preventive caffeine safe and effective in premature neonates? A clinical trial[J]. *Int J Pediatr*, 2022, 2022: 8701598.
- [55] ELMOWAFI M, MOHSEN N, NOUR I, *et al.* Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 6053-6061.
- [56] OZKAN H, CETINKAYA M, CAKIR SC, *et al.* Effects of different onset times of early caffeine treatment on mesenteric tissue oxygenation and necrotizing enterocolitis: a prospective, randomized study[J]. *Am J Perinatol*, 2023, 40(1): 28-34.
- [57] YUN WZ, KASSAB YW, YAO LM, *et al.* Effectiveness and safety of early versus late caffeine therapy in managing apnoea of prematurity among preterm infants: a retrospective cohort study[J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(5): 1140-1148.
- [58] AMARO CM, BELLO JA, JAIN D, *et al.* Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Pediatr*, 2018, 196: 52-57.
- [59] NYLANDER VUJOVIC S, NAVA C, JOHANSSON M, *et al.* Confounding biases in studies on early-versus late-caffeine in preterm infants: a systematic review[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(3): 357-364.
- [60] 郝萌萌, 张书梅, 秦红梅. 枸橼酸咖啡因对极低出生体质量早产儿支气管肺发育不良预防作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 31(2): 156-160.
- [61] RHEIN LM, DOBSON NR, DARNALL RA, *et al.* Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(3): 250-257.
- [62] 张雪菲, 贺晓日, 李雯, 等. 极早早产儿枸橼酸咖啡因停用时机的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(12): 1228-1233.
- [63] 谢若欣, 姜文飞, 梁玉梅. 不同疗程枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效对比研究[J]. 中外医疗, 2021, 40(26): 85-87, 99.
- [64] PRAKASH R, POURNAMI F, PRABHAKAR J, *et al.* Duration of caffeine for apnea of prematurity-a randomized controlled trial[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(12): 1174-1179.
- [65] LODHA A, RABI Y, SORAISHAM A, *et al.* Does duration of caffeine therapy in preterm infants born ≤ 1250 g at birth influence neurodevelopmental (ND) outcomes at 3 years of age? [J]. *J Perinatol*, 2018, 38(7): 889-899.
- [66] CHUNG J, TRAN LOPEZ K, AMENDOLIA B, *et al.* Stopping caffeine in premature neonates: how long does it take for the level of caffeine to fall below the therapeutic range? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(3): 551-555.
- [67] ARANDA JV, TURMEN T. Methylxanthines in apnea of prematurity[J]. *Clin Perinatol*, 1979, 6(1): 87-108.
- [68] ALUR P, BOLLAMPALLI V, BELL T, *et al.* Serum caffeine concentrations and short-term outcomes in premature infants of ≤ 29 weeks of gestation[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(6): 434-438.
- [69] GAL P. Caffeine therapeutic drug monitoring is necessary and cost-effective[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2007, 12(4): 212-215.
- [70] NATARAJAN G, LULIC-BOTICA M, ARANDA JV. Pharmacology review[J]. *NeoReviews*, 2007, 8(5): e214-e221.
- [71] GORODISCHER R, KARPLUS M. Pharmacokinetic aspects of caffeine in premature infants with apnoea[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, 22(1): 47-52.
- [72] LEE TC, CHARLES B, STEER P, *et al.* Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61(6): 628-640.
- [73] CHARLES BG, TOWNSEND SR, STEER PA, *et al.* Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6): 709-716.
- [74] KAHN DJ, GODIN R. Is it time to embrace the caffeine level? [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(5): e20160403A.
- [75] CHAVEZ VALDEZ R, AHLAWAT R, WILLS-KARP M, *et al.*

- Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(1): 57–64, 64. e1.
- [76] 乐娟, 彭锐, 何琪, 等. 超高效液相色谱-串联质谱检测血浆咖啡因浓度方法的建立和临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(8): 703–708.
- [77] 余莉, 叶朝辉, 姜林燕, 等. LC-MS/MS 检测早产儿咖啡因血清浓度及其临床应用[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(13): 1107–1111.
- [78] JIANG ZH, GAO XB, LIANG JF, *et al.* Simultaneous quantitation of serum caffeine and its metabolites by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for CYP1A2 activity prediction in premature infants[J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(9): e5141.
- [79] MENDES VM, COELHO M, TOMÉ AR, *et al.* Validation of an LC-MS/MS method for the quantification of caffeine and theobromine using non-matched matrix calibration curve[J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2863.
- [80] LOPEZ-SANCHEZ RDC, LARA-DIAZ VJ, ARANDA-GUTIERREZ A, *et al.* HPLC method for quantification of caffeine and its three major metabolites in human plasma using fetal bovine serum matrix to evaluate prenatal drug exposure[J]. *J Anal Methods Chem*, 2018, 2018: 2085059.
- [81] LONG JY, HU YH, XIA Y, *et al.* Therapeutic drug monitoring of caffeine and its primary metabolites in plasma using LC-ESI-MS/MS for apnea of prematurity treatment: evaluation of ultrapure water as a surrogate matrix[J]. *Biomed Chromatogr*, 2022, 36(11): e5462.
- [82] DE ROSE DU, CAIROLI S, DIONISI M, *et al.* Therapeutic drug monitoring is a feasible tool to personalize drug administration in neonates using new techniques: an overview on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonatal age[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5898.
- [83] BRUSCHETTINI M, BARCO S, ROMANTSIK O, *et al.* DBS-LC-MS/MS assay for caffeine: validation and neonatal application[J]. *Bioanalysis*, 2016, 8(18): 1893–1902.
- [84] DE KESEL PM, LAMBERT WE, STOVE CP. Does volumetric absorptive microsampling eliminate the hematocrit bias for caffeine and paraxanthine in dried blood samples? A comparative study[J]. *Anal Chimica Acta*, 2015, 881: 65–73.
- [85] GARCÍA-ROBLES A, SOLAZ-GARCÍA Á, VERDÚ-ANDRÉS J, *et al.* The association of salivary caffeine levels with serum concentrations in premature infants with apnea of prematurity[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(12): 4175–4182.
- [86] KOCH G, DATTA AN, JOST K, *et al.* Caffeine citrate dosing adjustments to assure stable caffeine concentrations in preterm neonates[J]. *J Pediatr*, 2017, 191: 50–56. e1.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-12-26