

儿科患者氟喹诺酮类药物使用

The use of systemic fluoroquinolones in children

一、背景

由于多数氟喹诺酮类药物在其研发过程中,发现能影响幼年动物的软骨组织,导致关节病,并且病变不可逆,所以限制了氟喹诺酮类在儿科患者中的应用。经美国 FDA 批准用于 18 岁以下患者的适应证为:复杂性泌尿道感染,肾盂肾炎和暴露吸入性炭疽后预防。

二、氟喹诺酮类药物的耐药情况

尽管适应证很少,但事实上,仅 2002 年,美国有约 520 000 张氟喹诺酮类药的处方是给予 18 岁以下患者的。

氟喹诺酮类药物在各年龄段患者中的使用普遍增多,细菌对其耐药的现象也相应增加。一项研究中,经过 14 年的治疗后,成人肺囊性纤维化患者中分离的铜绿假单胞菌对氟喹诺酮类药物的敏感率从 100% 降至 45%。很多地区发现空肠弯曲菌,志贺菌属,沙门菌属和产志贺毒素大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物的耐药株。

氟喹诺酮类药物用于癌症化疗患者的经验性和预防性治疗,是耐药性进一步增加的原因。另外,肺炎链球菌对氟喹诺酮类药物的耐药株在各国也不断增加。细菌如果对一种氟喹诺酮药物耐药,就可能对所有的氟喹诺酮类药物耐药。所以,氟喹诺酮类药物的广泛使用,可能导致肺炎链球菌对所有氟喹诺酮类药物耐药。其他医院常见病原菌,如铜绿假单胞菌,大肠埃希菌等随着氟喹诺酮类药物使用增加,耐药现象也持续增加。

三、儿科患者中的临床试验

(一) 癌症患儿中性粒细胞减少发热的经验性治疗 有研究表明,门诊中性粒细胞减少伴发热患儿,如发生严重细菌感染的可能性较小,给予经验性口服氟喹诺酮类是有益的,且很少引起不良反应。

(二) 肠道感染的治疗

1. 伤寒沙门菌感染的治疗:越南的一项随机开放临床试验中,比较口服头孢吡肟 7 d 和口服氧氟沙星 5 d,治疗 82 例经培养证实伤寒患儿的疗效。氧氟沙星治疗组中,治疗失败者明显较少,发热、纳差和卧床时间明显较短。

2. 志贺痢疾杆菌感染的治疗:南非的一项多中心、随机、双盲对照临床试验中,253 例 1~12 岁的患儿,其中 66 例接受口服环丙沙星 3 d,62 例口服 5 d。所有患儿 5 d 后均达到微生物学治愈。治疗第 5 天时,短程疗法组 65% 的患儿获临床治愈,标准疗法组 69% 患儿获临床治愈。

(三) 细菌性肠炎的经验治疗 一项随机双盲对照临床试验中,临床诊断为侵袭性腹泻的 6 个月到 11 岁患儿接受

头孢曲松肌肉注射或环丙沙星口服治疗。环丙沙星组和头孢曲松组的临床治愈或改善率分别为 100% 和 99%。但多数国家并不推荐侵袭性腹泻患儿经验性给予抗菌药物治疗,而且抗菌药物的使用可能增加产志贺毒素大肠埃希菌感染患者溶血尿毒综合征的发生。

(四) 土拉菌感染的治疗 一项回顾性研究,12 例溃疡淋巴腺型土拉菌病患者口服环丙沙星治疗后,均获康复并且无并发症。

(五) 脑膜炎的治疗 一项国际多中心临床试验,比较曲伐沙星与头孢曲松联合(或不联合)万古霉素,治疗 203 例确诊为细菌性脑膜炎患者的安全性和疗效。结果显示,治疗结束后 5~7 周,两组病死率、发生癫痫或严重后遗症者的差异无统计学意义。由于应用曲伐沙星后出现严重肝功能损害和死亡的不良反应,所以 FDA 限制其用于严重疾病。

(六) 中耳炎的治疗 2 项开放、非对照临床试验研究代替沙星治疗急性中耳炎疗效。两项研究均未对中耳炎进行严格的定义,也未设对照组,但研究结果均建议氟喹诺酮类药物应仅用于对通常推荐的抗菌药物治疗无效的中耳炎患者。

(七) 儿科患者的关节病 氟喹诺酮类药物在儿童中可能发生肌肉和骨骼不良反应。培氟沙星可在成人和儿童中引起关节痛或关节炎。用环丙沙星治疗 1~17 岁患儿,6 周内肌肉和骨骼不良反应发生率为 9.3% (31/335),而对照组为 6.0% (21/349)。多数为中度 and 暂时的。一项大样本的研究未发现环丙沙星、氧氟沙星和阿奇霉素的肌肉和骨骼毒性差异有统计学意义。成人氟喹诺酮类药物相关肌腱病多见于老年患者、接受全身皮质激素治疗患者和肾脏疾病患者。

四、儿科患者应用氟喹诺酮类药物的推荐意见

根据现有临床资料,推荐意见的质量分级见下表。

依据至少 1 个严格随机对照的临床试验
-1 依据非随机但设计良好的对照临床试验
-2 依据设计良好的队列或病例对照研究,最好来自 > 1 个中心或研究小组
-3 依据有或无干预措施的非对照试验所获的突出性结果(如 1940 年代引入的青霉素治疗)
权威专家的意见,基于临床经验、描述性研究、病例报道或专家委员会的报道

适用氟喹诺酮类药物的情况有:多重耐药菌感染,没有安全和有效的药物可选择;胃肠外治疗不可行,且没有

其他安全有效的口服制剂。治疗应限于以下情况。

暴露于吸入性炭疽芽孢杆菌后的预防用药 (FDA 批准) (, 证据分级见上表)。

铜绿假单胞菌或其他多重耐药革兰阴性菌引起的泌尿道感染 (FDA 批准用于 1~17 岁, 大肠埃希菌引起的复杂性泌尿道感染和肾盂肾炎) (-2)。

铜绿假单胞菌引起的慢性化脓性中耳炎或恶性外耳道炎 (-3)。

铜绿假单胞菌引起的慢性或急性骨髓炎或骨软骨炎 (不用于足部钉刺伤感染的预防) ()。

肺囊性纤维化伴有铜绿假单胞菌定植的患者, 肺部疾病恶化, 可以在流动诊所接受治疗 (-2)。

氟喹诺酮类药物敏感的分枝杆菌感染 ()。

免疫缺陷患者革兰阴性菌感染, 合用口服治疗, 或对现用药物耐药者 (-1)。

多重耐药志贺菌属、沙门菌属、霍乱弧菌或空肠弯曲菌引起的胃肠道感染 (-2)。

确诊的菌血症或脑膜炎, 病原体体外对首选药物耐药, 或免疫缺陷的婴儿和儿童采用抗菌药物治疗失败者 ()。

氟喹诺酮类药物敏感菌严重感染, 患儿对其他可替代药物过敏 ()。

Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. Pediatrics, 2006, 118:1287-1292.

周颖杰摘译 汪 复审校

收稿日期: 2008-01-29

· 医师问答 ·

问:患者痰或尿标本中培养出真菌, 需要使用抗真菌药进行治疗吗?

答:只有痰、清洁中段尿涂片镜检真菌菌丝阳性, 才能认为存在真菌感染的可能。同时存在其他情况, 如症状、体征和影像学检查相应的发现, 才有必要进行抗真菌治疗。如果只是痰或尿培养真菌阳性, 大多为真菌在呼吸道、泌尿道的定植, 不需要进行治疗。

问:临床上真菌感染难以诊断, 有何较新的诊断方法?

答:下列两项试验已被欧美批准用于血液、肿瘤等免疫受损患者中的侵袭性真菌感染的诊断。

曲霉半乳糖甘露聚糖检测 (GM 试验):检测曲霉细胞壁上的半乳糖甘露聚糖成分。判定标准: > 0.8 或 2 次 > 0.5 为阳性。使用半合成青霉素、食用牛奶制品等可出现假阳性, 隐球菌感染也可出现假阳性。

1,3-β-D 葡聚糖检测 (G 试验):1,3-β-D 葡聚糖存在于念珠菌、曲霉等真菌细胞壁中, 能特异性激活鲎成分中的凝血因子 G, 故也称为 G 试验。连续 2 次阳性才可以作为诊断依据。使用 Fungitec G 试剂盒, > 20 pg/μL 为阳性; Fungitell 试剂盒, > 80 pg/μL 为阳性。口咽部念珠菌病或真菌定植时, 呈现阴性, 因此其阳性具有临床意义。静脉使用白蛋白或丙种球蛋白可呈假阳性, 隐球菌感染、接合菌感染呈假阴性。

问:什么情况下可对侵袭性真菌感染的发生采用预防用药?

答:侵袭性真菌感染预防用药是指在真菌感染高危的患者中, 尚未发生侵袭性真菌感染时抗真菌药的预防应用。潜

在发生侵袭性真菌感染的高危人群有指征进行预防用药, 包括急性白血病诱导阶段采用细胞毒药物; 长时间的中性粒细胞减少症患者; 同种异体造血干细胞移植、肝、肺等器官移植已发生严重移植抗宿主病 (GVHD) 的受者; 接受长程高剂量肾上腺皮质激素 (泼尼松每日 > 1 mg/kg, 疗程 2~3 周) 的器官移植受者。

问:侵袭性真菌感染的预防用药该选用什么抗真菌药?

答:虽然两性霉素 B 是侵袭性真菌感染的标准治疗用药, 但由于其毒性, 并不适合在预防阶段应用。氟胞嘧啶的抗菌谱相对较窄, 同时它具有明显的不良反应, 且单药使用易出现耐药。预防侵袭性念珠菌感染, 可选用氟康唑, 最佳用药周期尚不清楚, 对器官移植者, 一般自移植前开始持续应用 3 个月; 预防侵袭性曲霉感染, 可选用泊沙康唑 (国内尚未上市), 临床研究已证实其有效。此外也有选用伊曲康唑静脉制剂和口服液、两性霉素 B 含脂复合物等预防应用者, 但其临床研究资料尚有限。

问:临床上对于危重患者可以开始使用经验性抗真菌治疗吗?

答:经验性治疗是指中性粒细胞减少伴发热患者, 经广谱抗菌药治疗 4~7 d 无效者, 有侵袭性真菌感染可能时的抗真菌治疗。在非粒细胞减少发热患者中疑为侵袭性真菌感染的经验性抗真菌治疗的有效性尚未确立, 不恰当应用抗真菌治疗将导致真菌耐药性增长, 因此并非危重病患者均需使用抗真菌经验治疗, 只有在各种原因引起的中性粒细胞减少症发热患者, 在除外细菌学感染以及其他引起发热原因后方可有指征进行抗真菌经验治疗。