

1 例左氧氟沙星治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎的病例分析及文献回顾

王法琴^a, 倪倩^b, 周素琴^{a*} (兰州大学第二医院, a.药学部, b.小儿呼吸科, 兰州 730030)

摘要: 目的 探讨临床药师在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎抗感染治疗中的作用。方法 回顾性分析临床药师参与 1 例左氧氟沙星治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎抗感染治疗的案例。结果 临床药师通过对喹诺酮类药物用于新生儿感染的风险和益处进行评估, 参与抗感染方案的调整, 并对患儿的治疗过程进行药学监护。结论 在无安全有效的抗感染替代方案时, 儿科患者使用氟喹诺酮类也是安全合理的, 可根据氟喹诺酮类药物在儿科患者体内的药动学和药效学特征, 确定合理的药物治疗方案, 降低儿科患者耐碳青霉烯类革兰阴性菌重症感染的致死率。

关键词: 左氧氟沙星; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 肺炎; 新生儿

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)09-1375-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.023

引用本文: 王法琴, 倪倩, 周素琴. 1 例左氧氟沙星治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎的病例分析及文献回顾[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1375-1378.

A Case Report and Literature Review of Levofloxacin in the Treatment of Neonatal Pneumonia with Carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae*

WANG Faqin^a, NI Qian^b, ZHOU Suqin^{a*} (Lanzhou University Second Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Pediatrics, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the role of clinical pharmacists in anti-infective treatment of neonatal pneumonia with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **METHODS** A retrospective analysis of clinical pharmacists participated in a case of levofloxacin treatment of neonatal pneumonia with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* was studied. **RESULTS** Clinical pharmacists evaluated the risks and benefits of quinolones for neonatal infection, participated in the adjustment of anti-infective regimens, and carried out pharmaceutical care for the treatment of the neonate. **CONCLUSION** In the absence of safe and effective alternative anti-infective regimens, pediatric patients treated with fluoroquinolones may be safe and reasonable. According to pharmacokinetics and pharmacodynamics characteristics of fluoroquinolones in pediatric patients, physician and clinical pharmacists shall determine a reasonable drug therapeutic schedule to reduce the mortality rate of carbapenem-resistant gram-negative bacteria in pediatric patients.

KEY WORDS: levofloxacin; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; pneumonia; neonate

近年来, 新生儿重症监护室发生多重耐药菌株的情况越来越严峻, 新生儿感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌已是临床抗感染治疗的难题之一, 其临床表现与体征无特异性, 在缺乏其他安全有效的可替代方案时, 治疗上是否可以结合药敏结果选用喹诺酮类药物, 是临床治疗中需要解决的问题。由于喹诺酮类药物有明确可使幼犬负重关节中的整合素功能和软骨基质完整性受损、发生慢性损伤的作用, 因而限制了其在儿童及新生儿中的使用。目前国内关于喹诺酮类药物在新生

儿中使用的安全性、有效性、药动学研究很少, 给临床治疗带来了困难。本研究通过对 1 例左氧氟沙星治疗新生儿感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的病例分析, 并对喹诺酮类用于儿童、新生儿感染的最新研究进行文献回顾, 旨在为临床合理用药提供参考。

1 病史摘要

患儿, 男, 1 d, 出生体质量 1.485 kg, 因“孕 30 周, 早产伴呻吟 10 min”于 2016 年 12 月 1 日入院。患儿系 G₂P₁, 孕 30 周+5 d, 剖宫产于兰

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA239)

作者简介: 王法琴, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0931)8942753
主任药师 Tel: (0931)8942924 E-mail: suqinlzd@163.com

E-mail: wangfqpure@163.com *通信作者: 周素琴, 女, 硕士,

州大学第二医院, 无胎膜早破, 羊水清。患儿出生后哭声弱, 呼吸费力, 脱氧后面部发绀, 立即给予气管插管, 接复苏囊, Apgar 评分 5-8-8 分 /1-5-10 min, 入住 NICU。入院查体: 体温 35 °C, P 每分钟 126 次, R 每分钟 40 次, BP 57/30 mm Hg, SPO₂ 68%。早产儿貌, 神志清, 精神反应差, 呼吸浅促, 口唇及鼻根部略发绀, 吸气性三凹征阳性, 听诊双肺呼吸音低, 可闻及湿啰音, 心音低钝, 率齐, 腹略膨隆, 肠鸣音弱, 每分钟 1 次, 四肢末梢循环差, 甲床略发绀。血气分析: pH 7.22, p(CO₂) 36 mm Hg, p(O₂) 68 mm Hg, Lac 8.0 mmol·L⁻¹, HCO₃ 15.3 mmol·L⁻¹。血常规: WBC 10.3×10⁹·L⁻¹, NE% 18%, LY% 76%, CRP<1 mg·L⁻¹。入院诊断: ①早产儿; ②极低体质量出生儿; ③新生儿呼吸窘迫综合征; ④新生儿窒息; ⑤新生儿肺炎。患儿自发病以来, 神志清, 精神欠佳, 小便已解, 胎粪已解。

患儿入院后给予气管插管呼吸机辅助呼吸, 7 d 后改持续正压通气, 静脉营养支持, 枸橼酸咖啡因兴奋呼吸中枢治疗 26 d。同时给予青霉素 15 万 U, ivgtt, q12h, 联合头孢他啶 45 mg, ivgtt, q12h, 抗感染治疗 8 d 后, 患儿感染加重, 体温最高 39.2 °C, 复查血常规示 WBC 28.4×10⁹·L⁻¹, 改用美罗培南 30 mg, ivgtt, q8h, 治疗 3 d 后, 患儿病情加重, 血气分析示呼吸衰竭, 重新给予呼吸机辅助呼吸。气管分泌物培养示: 嗜麦芽窄食单胞菌, 仅对喹诺酮类、复方新诺明敏感; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌, 仅对氨基糖苷类及环丙沙星、左氧氟沙星敏感。遂改用阿米卡星 20 mg, ivgtt, qd, 治疗 48 h 后评估抗感染效果, 患儿仍有大量气管分泌物和黄黏痰, 血氧饱和度及代谢性酸中毒无明显改善, 遂加用左氧氟沙星 14 mg, ivgtt, qd, 两药联合治疗 3 d 后, 停用阿米卡星, 单用左氧氟沙星继续治疗 20 d 后拔除气管插管, 逐渐好转后出院。

2 分析讨论

2.1 儿科患者感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)的危险因素

儿科患者感染 CRE 的危险因素包括入住 PICU 或 NICU、住院时间、早产儿、极低体质量儿、免疫系统功能不成熟、侵入性操作、抗

菌药物暴露、静脉营养及肠道优势菌的延迟建立或数量减少等^[1]。儿童感染 CRE 的持续时间和抗菌治疗时间均高于定植者, 肿瘤/免疫抑制状态与 CRE 感染儿童的致命结局显著相关^[2]。

患者感染 CRE 的途径有: 内源性(肠道微生物群的抗菌药物选择压力); 外源性(通过水平传播)。感染 CRE 的横向传播途径主要有: 医务人员传播; 环境或装置污物; 碳青霉烯酶编码基因通过可动遗传因子(转座因子)在细菌之间, 包括不同种甚至不同属的细菌之间转移^[3]。预防 CRE 的关键在于早期诊断及发现, 其次是遏制传播。感染控制策略包括患者接触筛查, 适当的手卫生, 隔离携带者, 主动监测, 环境表面消毒, 去定植, 抗菌药物临床应用管理等^[4]。

2.2 多重耐药革兰阴性菌新生儿肺炎的抗菌药物选择

对于耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染, 抗菌药物的敏感性依次为多黏菌素、阿米卡星、替加环素。多黏菌素不推荐用于儿童, 因其可导致肾功能的损伤^[3]。即使碳青霉烯类在体外有耐药性, 成人产 KPC 酶肺炎克雷伯菌^[5]血流感染时常采用 2 药或多药联合方案, 联合方案中包括碳青霉烯类, 这比有活性的单药治疗更有效, 且可降低死亡率^[2]。嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物天然耐药, 不推荐使用氨基糖苷类抗菌药物单药治疗, 联合治疗适用于严重脓毒症, 中性粒细胞缺乏, 混合感染患者, 或无法应用或不能耐受 SMZ-TMP 的患者。推荐氟喹诺酮类和氨基糖苷类可用于成人重症感染的联合治疗^[6-7]。

但应注意, 嗜麦芽窄食单胞菌甚至耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌也有可能为定植菌, 与感染并非明确相关。本例患儿使用美罗培南静脉泵治疗 3 d 后, 病情加重, 出现呼吸衰竭, 重新予呼吸机辅助呼吸。此时气管分泌物培养示嗜麦芽窄食单胞菌和耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌, 提示可能为导致患儿肺部感染加重的致病菌, 但致病菌为两者中的某一种菌或是均为致病菌尚不能确定。

本例患儿为新生儿、早产儿及低出生体质量儿, 存在重症肺部感染, 且于 12 月 9 日出现高热, 具有使用呼吸机辅助呼吸、全肠外静脉营养支持、长期使用广谱抗菌药物、入住 NICU 等感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的高危因素。给予美罗培南

治疗 3 d 后,药敏试验示嗜麦芽窄食单胞菌仅对复方新诺明和左氧氟沙星敏感,耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌仅对氨基糖苷类和喹诺酮类敏感。根据药敏实验结果选择抗菌药物,如采用 2 药或多药联合治疗时,可以碳青霉烯类为基础,联合氟喹诺酮类或氨基糖苷类^[2]。考虑到新生儿禁用磺胺类药物,因此停用美罗培南后,选择了单用阿米卡星抗感染治疗。使用阿米卡星治疗 48 h 后,患儿感染情况和全身症状无明显改善,临床药师考虑到嗜麦芽窄食单胞菌也可能为致病菌,但对阿米卡星耐药,且患儿病情危重,因此临床药师建议加用左氧氟沙星,其抗菌谱可同时覆盖 2 种可能的泛耐药革兰阴性菌。在 2 药联合使用 3 d 后,患儿体温逐渐正常,血常规示 WBC 基本正常,改为持续正压无创通气辅助呼吸,提示肺部情况改善,考虑到阿米卡星的耳毒性与肾毒性,临床药师建议单用左氧氟沙星,因此,停用了阿米卡星,继续左氧氟沙星抗感染治疗 20 d 后好转出院。

2.3 喹诺酮类药物在患儿中的安全性

喹诺酮类药物的毒性是由于喹诺酮类药物在软骨中浓度高,与二价阳离子,特别是镁离子形成螯合物,导致负重关节中整合素的功能和软骨基质完整性受损,发生慢性损伤^[7]。

一项包括 16 184 例儿童使用环丙沙星的安全性数据系统评价表明,肌肉骨骼不良事件发生率为 1.6%,其中 50%是关节痛。所有关节病经过治疗后得到缓解和改善,而且没有发现生长抑制^[8]。另一项纳入 2 523 例 6 月至 16 岁儿童的前瞻性、随机、双盲、临床疗效长期随访的研究表明,尽管随访 12 个月时左氧氟沙星组的肌肉关节事件较对照组多,但是 5 年后的随访结果表明左氧氟沙星治疗组和对照组的肌肉骨骼不良反应发生率无差异。发生肌肉关节事件的 207 例中有 174 例儿童被认为存在或可能存在身高低于预期的情况,左氧氟沙星组的比例高于对照组(6% vs 4%),但药物安全监察委员会认为与药物使用无关^[9]。氟喹诺酮类药物的其他潜在不良反应,包括中枢神经系统不良反应、外周神经病等,在儿童中少见。100 169 例儿童研究表明,环丙沙星组与对照组的外周神经疾病的发生比例相似^[10]。

2016 年美国儿科学会(AAP)更新了儿科患者使用氟喹诺酮类药物的风险和益处评估,在儿科

患者,批准环丙沙星静脉和口服混悬液适用于吸入性炭疽、鼠疫、复杂性尿路感染、肾盂肾炎。左氧氟沙星适用于吸入性炭疽热和鼠疫。该类药用于 <18 岁的儿童时,更容易出现骨、关节或肌腱的问题,因此喹诺酮类不作为 <18 岁人群的一线抗菌药物,在儿童中应仅限于无安全有效的抗感染替代方案或胃肠外抗感染治疗转口服氟喹诺酮类序贯治疗。FDA 对环丙沙星安全性数据分析表明肌肉骨骼不良事件的可能性增加,但可恢复,虽然研究是非盲的,有偏见的可能性,但目前尚无儿童发生与氟喹诺酮类药物使用相关的跟腱断裂的报告,且没有证据证明氟喹诺酮类药物存在持续进展的骨骼或关节损伤。因此,与其他所有抗菌药物一样,儿童使用氟喹诺酮类药物可能是适合的,临床医师应该监测常见的、预期的、潜在的不良事件,如皮疹、腹泻和潜在的肌肉骨骼或神经系统事件^[11]。

因此,虽然国家药品监督管理局并未批准氟喹诺酮类用于 <18 岁儿童,但在无安全有效的抗感染替代方案时,儿童患者使用氟喹诺酮类也是安全合理的,可以根据患儿年龄、特殊的解剖结构和生理生化功能、药动学和药效学特征,确定合适的药物治疗方案,降低儿科包括新生儿患者耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌感染的致死率。因此,本例患儿出院后应定期行骨关节的 X 线片或 MRI 检查,以发现肌肉骨骼的不良反应。

2.4 左氧氟沙星的剂量

喹诺酮类药物对幼犬关节软骨的损害程度与暴露的剂量有关,且每种喹诺酮类药物对软骨的破坏程度可能是不同的。幼犬暴露在 $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 14 d 的环丙沙星时,所有幼犬动物模型均发生了改变。 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 14 d 时,组织病理学检查观察到有软骨损伤的证据,不到一半的动物身上发生炎症并持续至治疗后 5 个月骨骼完全成熟,该剂量为儿童目前推荐的剂量。 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 14 d 时,没有观察到不良事件,然而该剂量太低难以获得良好的治疗效果^[12]。

美国儿科和新生儿剂量手册^[13]推荐对于 6 个月至 5 岁的儿童,左氧氟沙星 $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q12h,口服或静脉给药。没有 <6 个月儿童的推荐剂量。药动学研究表明,≥6 个月的儿童,年龄越大,左氧氟沙星的半衰期越长。然而新生儿的肾功能与

较大婴儿或儿童不同,肾小球滤过率和肾小管分泌率低,可能使左氧氟沙星的清除较慢,需要减少剂量或延长给药时间间隔。由于目前没有左氧氟沙星在新生儿的药动学研究,因此临床药师建议给予本例患儿左氧氟沙星 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd, 静脉泵注,取得了较好的治疗效果,治疗期间肝、肾功能正常,未出现消化道不适、皮疹、中枢神经系统反应等不良反应。

3 总结

临床药师参与了本例早产儿、极低出生体重新生儿重症肺炎的抗菌药物选择和剂量推荐,在临床合理用药中发挥了一定的作用。在选用抗菌药物时,考虑到新生儿在药动学和药效学特征与不同年龄组小儿之间的差异,以确定最佳的抗感染方案。本研究通过对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌和嗜麦芽窄食单胞菌感染的危险因素、抗菌药物选择,喹诺酮类药物在儿科患者中的安全性、剂量确定等进行分析,对临床抗菌药物的合理应用有一定指导意义。

REFERENCES

- [1] CAI B C H, GU Q, SHEN R H, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in ICU patients [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2015, 25(21): 4847-4849.
- [2] MONTAGNANI C, PRATO M, SCOLFARO C, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in children: An Italian retrospective multicenter study [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(8): 862-868.
- [3] GOODMAN K E, SIMNER P J, TAMMA P D, et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [J]. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016, 14(1): 95-108.
- [4] WILSON A P R, LIVERMORE D M, OTTER J A, et al. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party [J]. J Hosp Infect, 2016, 92(Suppl 1): S1-S44.
- [5] LI S X, ZHOU P, YU S F. Analysis of carbapenemase genotypes in *Enterobacteriaceae* species with reduced susceptibility to carbapenems [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(7): 850-853.
- [6] 周华, 李光辉, 陈佰艺, 等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.
- [7] SENDZIK J, LODE H, STAHLMANN R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(3): 194-200.
- [8] ADEFURIN A, SAMMONS H, JACQZ-AIGRAIN E, et al. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review [J]. Arch Dis Child, 2011, 96(9): 874-880.
- [9] BRADLEY J S, KAUFFMAN R E, BALIS D A, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin [J]. Pediatrics, 2014, 134(1): 134-146.
- [10] US Food and Drug Administration, Division of Special Pathogen and Immunologic Drug Products. Summary of clinical review of studies submitted in a response to a pediatric written request: ciprofloxacin [EB/OL]. 2016, January 13.
- [11] Mary Anne Jackson, Gordon E. Schutze, Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones [J]. Pediatric, 2016, 138(5): e1-e13.
- [12] VON KEUTZ E, RÜHL-FEHLERT C, DROMMER W, et al. Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period [J]. Arch Toxicol, 2004, 78(7): 418-424.
- [13] CAROL K T, JANE H H, DONNA M K. American Pharmacist Association. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook [M]. 24th ed. USA: Lexicomp, 2016.

收稿日期: 2017-12-24

(本文责编: 李艳芳)