早产儿抗感染药物治疗研究进展专题

·综 述·

临床药师参与早产儿抗感染药物治疗的研究进展

陈 娜，谭秋荣
（长沙市妇幼保健院药剂科，湖南长沙 410007）

摘要：合理用药是医疗安全的关键组成部分。参与感染性疾病的会诊是临床药师融入临床治疗工作的首要契机，随着会诊工作的不断深入，临床药师在治疗成人感染性疾病中的作用变得愈发重要。然而，对于新生儿特别是早产儿抗感染方案的制定和调整，临床药师参与度还严重不足。现通过收集目前国内发表的临床药师参与早产儿抗感染治疗的文献报道，总结临床药师参与早产儿抗感染会诊的效果和经验，阐述临床药师从专业特点入手，发挥自身优势及应有作用，融入治疗团队的体会。

关键词：临床药师；早产儿；抗感染
中图分类号：R985 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)12-1521-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.12.001

Research progress on clinical pharmacists participating in anti-infective drug therapy of premature infants

CHEN Na, TAN Qiurong
(*Department of Pharmacy, Changsha Hospital for Maternal & Child Health Care, Changsha 410007, Hunan Province, China*)

Abstract: Rational drug use is a key component of medical safety. Participation in the consultation of infectious diseases is the primary opportunity for clinical pharmacists to integrate into the clinical treatment. With the deepening of the consultation work, clinical pharmacists play an increasingly important role in the treatment of adult infectious diseases. However, there is a serious lack of participation in the formulation and adjustment of anti-infective programs for newborns, especially premature infants. By collecting the literature reports of clinical pharmacists participating in the anti- infective treatment of premature infants published in China, this paper summarized the effect and experience of clinical pharmacists participating in the anti-infective consultation of premature infants, and expounded the experience of clinical pharmacists integrating into the treatment team from the professional characteristics, giving full play to their advantages and due roles.

Key words: clinical pharmacist; premature infant; anti-infective

合理用药是医疗安全的关键组成部分。2011 年，卫生部、国家中医药管理局、总后勤部卫生部联合下发了《医疗机构药事管理规定》[1]，明确了医疗机构应配备临床药师，临床药师应全职参与临床治疗工作。随后，一系列合理用药文件的颁布，日益彰显国家卫生健康委对临床药师工作的支持与重视。

然而，国内临床药学教育目前尚未规范化，医护人员对临床药师的认可度尚有限。如何真正融入治疗团队，赢得其他医护人员的认可，是摆在临床药师面前的重要问题。参与感染性疾病的会诊是临床药师融入临床治疗工作的首要契机，随着会诊工作的不断深入，临床药师在治疗成人感染性疾病中的作用变得愈发重要。然而，对于新生儿特别是早产儿抗感染方案的制定和调整，其参与度还严重不足。

收稿日期：2022-08-08
作者简介：陈娜，副主任药师，硕士，研究方向：临床药学相关研究。

1 血药浓度监测

监测血药浓度是一个动态复查的过程，准确掌握药物剂量、关注早产儿病理生理状态、肾功能发育情况及患儿胎龄、日龄、体质量尤为重要。

1.1 早产儿万古霉素（vancomycin）血药浓度监测的意义与临床现状

以血药浓度监测为切入点，万古霉素是最具代表性的药物。基于万古霉素的耳、肾毒性及药代动力学个体差异，早产儿须进行血药浓度监测。然而目前临床医生对此虽有一定认识，但药物剂量及给药间隔时间的调整、血药浓度检测的采血时间点及检测结果的分析等，尚未达成一致。

1.2 早产儿万古霉素血药浓度监测的参考依据

《万古霉素临床应用中国专家共识（2011 版）》[2] 指出，新生儿抗甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）感染的最佳谷浓度应为 15 ～ 20 μg/ml。国内部分研究亦表明，新生儿经验性给药（10～15 mg/kg，每 8 h 或 12 h 1 次）后血药浓度（10 ～ 20 μg/ml）达标率不足 50%[3-5]，曲线下面积 / 最小抑菌浓度＞ 400 的达标率仅 25%[3]。因此认为，重症感染患儿可给予高剂量万古霉素（日剂量不超过 60 mg/kg），使血药浓度快速达到 15 ～ 20 μg/ml，确保疗效。

王司允等 [6] 报道，对血培养 MRSA 的败血症患儿给予万古霉素（15 mg/kg，每 8 h 1 次）治疗。D13 谷浓度仅 10.85 μg/ml，感染指标提示患儿病情加重，临床药师建议将万古霉素谷浓度提高至 15 μg/ml 以上，剂量调整为 20 mg/kg，每 8 h 1 次；D43 患儿峰浓度高达 58.3 μg/ml 合并肝损伤，立即给予复方甘草酸苷（compound glycyrrhizin）保肝治疗；D45 复查谷浓度高达 24.28 μg/ml，临床药师建议下调日剂量为 15 mg/kg，每 8 h 1 次；D51 谷浓度 14.25 μg/ml，峰浓度 22.11 μg/ml；D55 患儿病情平稳。谢娟等 [7] 总结了此类患儿万古霉素剂量调整原则（表 1），其中给药间隔依次分为 5 级：每 6 h 1 次、每 8 h 1 次、每 12 h 1 次、每 18 h 1 次、每 24 h 1 次。

表 1 万古霉素剂量调整原则

Table 1 Dose-adjusting principles of vancomycin

谷浓度/μg·ml^{-1}	给药间隔
＜5	减1级
5～10	无需调整，考虑中枢/重症感染，减1级
＞10～15	有中枢/重症感染，无需调整；反之，加1级
＞15～20	加1级
＞20	暂停1剂，加2级

祁兢晶等 [8] 认为，早产儿早期体质量下降为生理性表现，适应期过后会持续增加，故应根据体质量及时调整剂量。此外，万古霉素是一种时间依赖性亲水抗生素，重症感染患儿病理生理变化诱导的炎症应激、毛细管血管内皮细胞受损、血管通透性增加、大量补液纠酸等因素均可间接导致万古霉素血药浓度降低。而万古霉素主要经肾脏排泄，新生儿特别是早产儿肾功能发育不全、肾小球滤过率低，致使药物清除能力弱，进而导致万古霉素血药浓度较高，造成药物蓄积；另一方面，新生儿生长发育快，肾功能不断发育成熟，万古霉素在体内清除也随之加快，与此相对的是新生儿细胞外液的减少及万古霉素半衰期的延长，这些均影响着万古霉素的血药浓度 [9-10]。因此，新生儿在应用万古霉素时应结合血肌酐（serum creatinine，Scr）水平和日龄，制定并及时调整给药方案。

2 多重耐药菌

2.1 早产儿多重耐药菌治疗药物的局限性

早产儿感染多涉及多重耐药菌问题，且对抗菌药物的选择较局限。临床药师应结合患儿病情、最新诊疗指南及早产儿用药安全性证据综合考虑。

2.2 早产儿多重耐药菌治疗药物的选择

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（carbapenem resistant *Klebsiella pneumonia*，CRKP）感染的治疗难度较大，致死率高，对新生儿健康构成严重威胁 [11-13]。2018 年，我国新生儿 CRKP 的检出率高达 15.3%，且有逐年上升趋势 [14]。

姚芳等 [15] 报道了 1 例 CRKP 感染新生儿，仅氨曲南（aztreonam）敏感，考虑可能由于该 CRKP 产

金属酶，能水解所有 β- 内酰胺类抗菌药物，结合该院检出氨曲南对肺炎克雷伯菌的敏感度高达 91.7%，最终给予氨曲南单药治疗，感染指标较前恢复。但有研究显示，新生儿 CRKP 感染仍可选择美罗培南（meropenem）作为联合用药之一，较单药疗效佳[16]。另一项研究亦得出，磷霉素（fosfomycin）联合美罗培南治疗新生儿 CRKP 感染效果显著的结论[17]。另有国内 1 例 7 个月龄 CRKP 血流感染患儿，药敏结果显示对亚胺培南（imipenem）耐药，美罗培南中介，予美罗培南联合阿米卡星（amikacin）治疗 2 周，效果欠佳，换用替加环素（tigecycline）治疗有效[18]。替加环素联合氨基糖苷类、环丙沙星（ciprofloxacin）治疗儿童 CRKP 感染效果较佳[19]。另有研究显示，与成人相比，儿童应用多黏菌素（polymyxin）发生肾毒性及神经毒性风险更低，肾功能正常的儿童可酌情应用多黏菌素[20]。

笔者参与了 1 例耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染的早产儿肺炎病例会诊，考虑铜绿假单胞菌的耐药机制复杂，不仅包括产生灭活酶，还涉及膜通透性下降、靶位改变、细菌生物被膜形成、整合子接合、转化、转导和转座等，导致药敏结果变化快，在明确其为致病菌的前提下，果断选用敏感的 β- 内酰胺类抗菌药物协同庆大霉素（gentamicin）的经典方案。

2.3 早产儿多重耐药菌药物治疗参考依据

临床药师通过查证国外文献，发现 1 例阴沟肠杆菌败血症（septicemia）并发多发性脑脓肿（brain abscess）的早产儿，经头孢吡肟（cefepime）联合环丙沙星治疗 4 周后痊愈，该患儿 13 个月龄时神经发育正常[21]。1 例柠檬酸杆菌败血症（septicemia）并发脑膜炎（meningitis）早产儿接受头孢噻肟（cefotaxime）联合环丙沙星治疗 21 d 后痊愈，出院后听力筛查正常[22]。在新生儿中使用环丙沙星，在治疗或随访期间均未观察到有临床意义的关节慢性损伤或生长障碍[23-24]。另外，Giapros 等[25] 通过对 30 例接受氨基糖苷类药物治疗的早产儿 Scr 水平进行连续测定，评估肾小球滤过率，发现其中有 22 例早产儿的 Scr 水平较对照组差异无统计学意义，停药后发现，这些患儿 Scr 水平变化是短暂且可逆的。对这类药物在新生儿中的安全性及剂量等进行综合分析，对抗菌药物联合治疗多重耐药菌感染的合理应用具有重要指导意义[26-28]。

3 非常见病原菌

3.1 早产儿非常见病原菌感染风险

新生儿重症监护室（neonatal intensive care unit，NICU）收治的患儿病情大多危重或为早产儿，免疫功能低下，住院时间长，动静脉置管、留置胃管、气管插管等侵入性操作多，广谱抗菌药物的应用广泛，导致 NICU 成为院内感染的高发区。目前大多数 NICU 已将第 3 代头孢菌素作为一线经验性抗感染治疗用药，这虽在一定程度和范围内快速控制或预防了感染，但也诱导细菌对其进行筛选，引起高水平耐药条件致病菌的出现，给临床处理带来了难度。

3.2 早产儿感染非常见病原菌的种类

近年来，NICU 的非常见病原体的多重耐药性亦呈快速增长趋势，如非发酵革兰阴性杆菌中的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌，三者均为条件致病菌。这些菌种中绝大多数对头孢类抗菌药物甚至碳青霉烯类抗菌药物天然耐药，临床医生不熟悉该类细菌的固有属性，在临床选药过程中往往容易犯错。

3.3 早产儿感染嗜麦芽窄食单胞菌的药物选择

王华飞等[29] 报道，1 例早产儿痰培养示嗜麦芽窄食单胞菌，换用头孢哌酮舒巴坦（cefoperazone-sulbactam）后患儿痰多，症状无明显好转。随后，呼吸导管残端培养再次出现嗜麦芽窄食单胞菌，提示对复方磺胺甲噁唑（sulfamethoxazole）、米诺环素（minocycline）及左氧氟沙星（levofloxacin）敏感，对头孢哌酮舒巴坦中敏。临床药师通过查阅国内外文献及循证医学证据，明确左氧氟沙星的体外抗菌活性优于环丙沙星[30]，但在儿童用药的安全性方面劣于环丙沙星。一项纳入 16 184 例接受环丙沙星治疗

患儿的安全性数据分析表明，骨骼肌肉不良事件的发生率为1.6%，其中50%为关节痛，治疗后所有关节相关症状得到缓解和改善，且未发现生长抑制[31]。另一项包括2 523例6个月至16岁儿童的前瞻性研究显示，随访12个月时左氧氟沙星组肌肉关节事件较对照组多，发生肌肉关节事件的207例儿童中有174例被认为存在或可能存在身高低于预期值的情况，且左氧氟沙星组发生率高于对照组[32]。

2016年，美国儿科学会对患儿使用氟喹诺酮类药物的风险和益处评估进行了更新，批准环丙沙星注射剂和口服混悬液可用于肺炭疽（pulmonary anthrax）、鼠疫（plague）、复杂性尿路感染（complicated urinary tract infection）及肾盂肾炎（pyelonephritis），而左氧氟沙星仅适用于肺炭疽和鼠疫，最终建议头孢哌酮舒巴坦联合环丙沙星抗感染治疗，44 d后出院。嗜麦芽窄食单胞菌对β-内酰胺类抗菌药物高度耐药，其主要机制是该菌可产生两种β-内酰胺酶：L1金属酶和L2丝氨酸β-内酰胺酶。L1金属酶可水解青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类及β-内酰胺抑制剂；L2丝氨酸β-内酰胺酶为头孢菌素酶，主要水解头孢菌素类、单环类头孢菌素[33]，β-内酰胺酶抑制剂可抑制其活性。

针对嗜麦芽窄食单胞菌，复方磺胺甲噁唑、米诺环素、左氧氟沙星目前仍保持较高敏感性[34]，但以上药物均属新生儿禁用药物。新生儿可使用的头孢哌酮舒巴坦、替卡西林克拉维酸钾（ticarcillin disodium and clavulanate potassium）等，近年来细菌对其敏感性也明显下降，特别是在NICU[35]。因此，新生儿在嗜麦芽窄食单胞菌感染的治疗选择上难度很大，需根据药敏结果和用药安全性，及时、足量、联合用药[36]。

4 正确解读检测结果

新型检测方法如宏基因二代测序是选择抗菌药物的有力证据，但临床医生由于未进行相关知识的系统培训，导致不能正确解读相关结果，此时，临床药师可发挥专长。宏基因二代测序检出的病原体仅能代表标本中存在这些检出微生物，但不能确定是定植菌、背景菌或致病菌；序列数的多少与标本中病原体含量、核酸提取量及人源序列比例有关；不同病原体，具有不同的序列数特点，单个病原体逐个分析至关重要；读取二代测序报告还应结合有无临床感染证据、实验室检查及影像学改变等[38-39]。

5 总结

综上所述，在早产儿抗感染会诊工作中，专业药学和微生物学知识是药学服务的基础，临床医学知识是贯穿其中的桥梁。临床药师可从治疗药物监测、多重耐药菌及不常见病原菌治疗药物选择和调整、检测结果的正确解读、药物使用注意事项、药学监护等方面体现价值。因此，临床药师应努力掌握抗感染药物的抗菌谱及药代动力学和药效学知识，结合不同阶段新生儿病理生理特点，建立临床思维，综合判断患儿病情，为临床提供合适的抗感染治疗方案，同时进行恰当的药学监护。

参考文献：

[1] 吴如成, 姜海云. 《医疗机构药事管理规定》解读[J]. 中国医药科学, 2011, 1(13): 150.

[2] 黄仲义, 肖永红, 张菁, 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): 561-573.

[3] Padari H, Oselin K, Tasa T, *et al*. Coagulase negative *Staphylococcal* sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target[J]. BMC Pediatr, 2016, 16(1): 206.

[4] 李静静, 唐莲, 王三南, 等. 新生儿万古霉素群体药动学模型建立的必要性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(22): 2034-2037.

[5] Mehrotra N, Tang L, Phelps SJ, *et al*. Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(5): 408-419.

[6] 王司允, 李馨, 付秀娟. 1例基于万古霉素治疗药物监测的新生儿败血症药学监护[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(3): 150-154.

[7] 谢娟, 唐喆, 黄新艳, 等. 临床药师参与重症监护室新生儿万古霉素个体化治疗实践[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(11):

27-30.

[8] 祁兢晶, 罗德凤, 邱双凤. 新生儿万古霉素应用中的血药浓度药学监测[J]. 海峡药学, 2020, 32(3): 112-116.

[9] 陶兴茹, 陈海燕. 新生儿万古霉素血药浓度的影响因素分析[J]. 中国药房, 2016, 27(29): 4067-4069.

[10] Frattarelli DA, Ergun H, Lulic-Botica M, *et al*. Vancomycin elimination in human infants with intrauterine growth retardation[J]. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24(11): 979-983.

[11] 代强, 郑波. 2012美国疾病预防控制中心耐碳青霉烯类肠杆菌控制指南简介[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8): 74-75.

[12] May CC, Erwin BL, Childress M, *et al*. Assessment of acute kidney injury in neurologically and traumatically injured intensive care patients receiving large vancomycin doses[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2018, 8(4): 194-200.

[13] Micozzi A, Gentile G, Minotti C, *et al*. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 203.

[14] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2018年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1): 1-10.

[15] 姚芳, 张晓东, 阿日贡高娃. 1例新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌合并金黄色葡萄球菌感染的药学监护[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(2): 93-95.

[16] 王俊芳, 龚小慧, 裘刚, 等. 美罗培南治疗新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌败血症27例分析[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(7): 812-815.

[17] Yin D, Zhang L, Wang A, *et al*. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization among neonates in China[J]. J Hosp Infect, 2018, 100(1): 21-28.

[18] 宋婷, 俞蕙. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌感染并药物热1例病例报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(6): 475-477.

[19] Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, *et al*. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 69(4): 357-362.

[20] Ceccarelli G, Oliva A, d'Ettorre G, *et al*. The role of vancomycin in addition with colistin and meropenem against colistin-sensitive multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* causing severe infections in a paediatric intensive care unit[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 393.

[21] Traoré P, Coquery S, Zupan-Simunek V, *et al*. Multiple brain abscesses complicating *Enterobacter cloacae* sepsis in a premature infant[J]. Arch Pediatr, 2010, 17(Suppl 4): S184-S187.

[22] McPherson C, Gal P, Ransom JL. Treatment of *Citrobacter koseri* infection with ciprofloxacin and cefotaxime in a preterm infant[J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(7): 1134-1138.

[23] Ahmed AS, Khan NZ, Saha SK, *et al*. Ciprofloxacin treatment in preterm neonates in Bangladesh: lack of effects on growth and development[J]. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(12): 1137-1141.

[24] Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouska P, *et al*. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(4): 346-349.

[25] Giapros VI, Andronikou S, Cholevas VI, *et al*. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy[J]. Pediatr Nephrol, 1995, 9(2): 163-166.

[26] Feldman H, Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life[J]. Arch Dis Child, 1982, 57(2): 123-126.

[27] Arant BS Jr. Estimating glomerular filtration rate in infants[J]. J Pediatr, 1984, 104(6): 890-893.

[28] Arant BS Jr. Nonrenal factors influencing renal function during the perinatal period[J]. Clin Perinatol, 1981, 8(2): 225-240.

[29] 王华飞, 贾萍, 龙方懿, 等. 临床药师参与1例早产儿嗜麦芽窄食单胞菌感染抗菌药物治疗[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(11): 34-37.

[30] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(16): 1203-1213.

[31] 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.

[32] Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, *et al*. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin[J]. Pediatrics, 2014, 134(1): e146-e153.

[33] Avison MB, Higgins CS, Ford PJ, *et al*. Differential regulation of L1 and L2 β-lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia*[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49(2): 387-389.

[34] 方莉萍, 应华永, 吴俊琪. 嗜麦芽窄食单胞菌临床分布与耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(22): 3328-3329.

[35] García-León G, Hernández A, Hernando-Amado S, *et al*.

A function of SmeDEF, the major quinolone resistance determinant of *Stenotrophomonas maltophilia*, is the colonization of plant roots[J]. Appl Environ Microbiol, 2014, 80(15): 4559-4565.

[36] 陶海峰, 何念海. 嗜麦芽窄食单胞菌致超早产儿肺部感染1例并文献复习[J]. 重庆医学, 2015, 44(33): 4751-4752.

[37] 李慧, 张连红, 熊丽, 等. 产单核李斯特菌致新生儿败血症诊断学特征并文献复习[J]. 中华诊断学电子杂志, 2021, 9(4): 251-254.

[38] 上官丽娟, 王海龙, 尚晶, 等. 宏基因二代测序在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用[J]. 武警医学, 2022, 33(6): 472-475.

[39] 张益萌. 宏基因二代测序技术在某三甲医院PICU对感染性疾病患儿的应用[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2021.

（编辑：虞　瑛）

