

# 喹诺酮类药物能否用于儿童重症感染性疾病?

钱素云 杨梅

近年来,儿科耐药形势日趋严峻。多项儿童患者细菌耐药性监测显示, G<sup>-</sup>菌对所测抗菌药物耐药率总体呈上升趋势,对碳青霉烯类药物的耐药率不断增加<sup>[1-3]</sup>。常用抗菌药物经常不能满足抗感染治疗需要,部分病原体感染(尤其是耐碳青霉烯类的 G<sup>-</sup>杆菌如肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌等)仅对喹诺酮类药物敏感,但此类药物说明书中儿童禁用。当面对严重感染患儿,医生处于无药可选的境地时,用还是不用喹诺酮类药物?是儿科医生面临的两难抉择。但儿童甚至新生儿应用喹诺酮类药物的报道屡见不鲜,儿童能否使用喹诺酮类药物仍存在争论。何种情况下使用?如何规范、合理使用?是临床面临的主要问题。

## 1 喹诺酮类药物在儿童中应用受限的原因

喹诺酮类药物的作用机制为抑制细菌拓扑异构酶,干扰细菌 DNA 复制、修复和转录。此类药物具有抗菌谱广,抗菌活性强的特点。自 1962 年合成第一代喹诺酮类药物萘啶酸,至 2016 年第五代药物奈诺沙星上市,此类药物在化学结构上从无氟到有氟再到无氟,抗菌谱从主要针对 G<sup>-</sup>杆菌到广谱抗菌、再到覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。半个多世纪以来,喹诺酮类药物在临床中广泛应用。然而在幼年动物的实验研究中表明,此类药物可诱发不可逆的关节软骨损伤,使其在儿科领域的应用受到限制。

## 2 儿童用药的安全性研究现状

喹诺酮类药物在儿童中使用的安全性是其可否在儿科应用的焦点问题。最早报道喹诺酮类药物导致关节不良反应的是萘啶酸。实验发现,萘啶酸可导致约 25% 的幼犬出现软骨退行性变,该比例在小鼠中稍低,但也可达到 5%<sup>[4]</sup>。随后也有动物实验发现,氟喹诺酮类药物均可导致幼年动物的关节病变,并与剂量和疗程相关<sup>[5]</sup>。但动物与人存在种

属差异,研究结果不能完全照搬用于人类,需进一步探讨药物在儿童中的安全性。

一项有关左氧氟沙星的大样本临床研究中<sup>[6]</sup>, 1 534 例 6 个月至 16 岁的儿童接受了口服和静脉左氧氟沙星治疗。6 个月到 5 岁者给予 10 mg/kg, q12 h, >5 岁者 10 mg/(kg, d) 治疗(最大剂量为 500 mg/d),总疗程为 10 d。对上述研究中的 1 340 例接受左氧氟沙星治疗和 893 例接受非氟喹诺酮类药物治疗的患儿,进行了一项前瞻性长期监测研究,以评估在第一次给药 60 d 和 1 年后的肌肉骨骼疾病(关节痛、关节炎、肌腱病、步态异常)的发生率。结果表明,左氧氟沙星治疗组的肌肉骨骼疾病发生率显著高于非氟喹诺酮类药物治疗组,两组的发生率分别为 2.1% : 0.9%( $P=0.038, 60 d$ )和 3.4% : 1.8%( $P=0.025, 1 年$ )。

上述研究对 1 199 例左氧氟沙星治疗组和 804 例非氟喹诺酮类药物治疗组患儿进行了为期 1 年的随访,两组中关节痛都是最常发生的肌肉骨骼疾病,绝大多数肌肉骨骼疾病涉及多个承重关节。46 例发生肌肉骨骼疾病的左氧氟沙星治疗组患儿中,17% 为中度,76% 为轻度,大多数接受了镇痛剂治疗。左氧氟沙星治疗组的中位缓解时间为 7 d,非氟喹诺酮类药物治疗组中位缓解时间为 9 d(两组中均有约 80% 的患儿在 2 个月内缓解)。未出现严重或重大疾病,所有肌肉骨骼疾病缓解,未遗留后遗症。

Binz 等<sup>[7]</sup>在回顾分析了现有主要的临床研究后认为,肌肉骨骼不良事件(MAE)与氟喹诺酮类药物之间的相关性仍不明确。但最新的 5 年随访数据表明,MAE 的发生率低且是可以逆转的。根据这一新的证据及囊性纤维化患儿用药后无 MAE 的报告,表明氟喹诺酮类药物的安全性高于既往认知。Rosavona 等<sup>[8]</sup>荟萃分析了 8 个研究的 23 166 例患儿,结果不支持在 <18 岁的儿童中应用氟喹诺酮类药物可导致肌肉骨骼疾病的结论。

其他有关儿童使用喹诺酮类药物的研究也得出了相似结果。谢晓平等<sup>[9]</sup>检索了 1985—2006 年间的文献,系统评价了环丙沙星对儿童骨关节的不良影响,结果显示,与对照组相比,环丙沙星组关节疼痛差异无统计学意义,未发现有关节及软

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.06.001

基金项目:北京市医管局临床医学发展专项(ZYLX201813)

作者单位:100045 北京,国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院儿童重症医学科(钱素云);药理学部(杨梅)

通信作者:钱素云, Email: syqian1211@163.com

骨的改变。Adefurin 等<sup>[10]</sup>进行了环丙沙星在儿童中安全性的系统评价,发现 MAE 是患儿应用环丙沙星后报道最多的不良事件,但停药后 MAE 均可以逆转。刘丽梅等<sup>[11]</sup>针对左氧氟沙星全身用药的系统评价表明,儿童应用左氧氟沙星导致骨关节不良事件的发生率较低,且多数在随访中可以缓解。Principi 和 Esposito<sup>[12]</sup>报道,通过最近的短期和长期评估似乎表明,左氧氟沙星引起儿童 MAE 风险即使存在也是微不足道的。上述研究结论为儿科医生超说明书使用喹诺酮类药物提供了参考。

### 3 儿童用药的有效性

在重症感染治疗中,喹诺酮类药物在儿童各个群体中的系统评价、临床试验和病例报告等均表明,该类药物可提高治疗有效率,改善患儿预后。

Kaguelidou 等<sup>[13]</sup>系统评价了环丙沙星在新生儿中的应用。在队列研究中有效率为 64%~91%,病例报道的中位有效率为 83%。随访几个月后,未观察到 MAE。作者认为现有文献提供的信息支持环丙沙星在新生儿中的应用。

北京儿童医院在 2001 年曾报道环丙沙星在 26 例 PICU 重症感染患儿中应用的有效性和安全性,治疗有效率为 65.4%,仅 1 例患儿出现皮疹<sup>[14]</sup>。该院 2018 年再次回顾性分析了左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星替代治疗的 24 例重症感染患儿,总有效率达 83.3%,用药期间未出现药物不良反应。Sideri 等<sup>[15]</sup>在 18 例中位年龄 23 个月的重症感染患儿中静脉应用环丙沙星,除 3 例因基础疾病死亡外,其余患儿感染好转。Lu 等<sup>[16]</sup>报道了 6 例难治性肺炎支原体肺炎患儿改用环丙沙星联合糖皮质激素治疗后病情明显改善。

Bradley 等<sup>[17]</sup>进行了一项开放标签、多中心、非劣效性研究,入组 738 例 6 个月至 16 岁社区获得性肺炎患儿,按照 3:1 比例随机分为左氧氟沙星治疗组和其他药物(阿莫西林克拉维酸钾、头孢类、红霉素和阿奇霉素)治疗组。其中 539 例(左氧氟沙星 405 例;对照组 134 例)可评估,结果表明左氧氟沙星治疗组耐受性良好且疗效与对照组相当。

另有关于环丙沙星治疗脑膜炎<sup>[18]</sup>和莫西沙星治疗新生儿支原体肺炎<sup>[19]</sup>的报道也均取得较为理想的疗效。

### 4 国内外说明书的差异

我国的药品说明书中,喹诺酮类药物除可用于儿童炭疽治疗外,在 <18 岁患者中均为禁忌,但在欧盟及美国版的药品说明书中,可用于多种儿童疾病的治疗。见表 1、表 2。

表 1 环丙沙星欧盟版说明书中的儿童用药

适应证	剂量(口服,最大量)	频次	疗程
囊性纤维化	20 mg/kg(750 mg)	q12 h	10~14 d
复杂尿路感染和肾盂肾炎	10~20 mg/kg(750 mg)	q12 h	10~21 d
吸入性炭疽	10~15 mg/kg(500 mg)	q12 h	60 d
其他严重感染	20 mg/kg(750 mg)	q12 h	根据感染类型

表 2 环丙沙星美国版说明书中的儿童用药

适应证	剂量(静脉滴注)	频次	疗程
复杂尿路感染和肾盂肾炎(1~17岁)	6~10 mg/kg(最大量 400 mg)	q8 h	10~21 d
吸入性炭疽	10 mg/kg(最大量 400 mg)	q12 h	60 d
鼠疫	10 mg/kg(最大量 400 mg)	q8~12 h	10~21 d

### 5 国内外权威书籍与指南共识的观点

国内有关药物应用的权威书籍如《中国药典临床用药须知(2015)》、《中国国家处方集(儿童版,2013)》、《抗菌药物临床应用指导原则(2015)》、《新编药理学(17版)》中均阐明 18 岁以下患者避免或禁忌使用喹诺酮类药物。但在《儿科药物治疗学(第 2 版)》、《实用儿科学(第 8 版)》中描述了喹诺酮类药物在儿童中的应用。相比之下,国外对喹诺酮类药物在儿童应用的限制相对宽松。在《马丁代尔药物大典(37 版)》、《英国国家处方集(BNF)儿童版(2016-2017)》、美国《Pediatric and Neonatal Dosage Handbook(23 版)》、《热病(46 版)》书籍中描述了喹诺酮类药物在儿童社区获得性肺炎、复杂尿路感染、囊性纤维化、手术预防用药、严重感染等情况下的应用。

随着儿科耐药菌感染尤其是多药耐药(MDR)、耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)等感染日趋增多的形势,多个权威学术组织近年相继发布指南或共识,为临床医生超说明书用药提供了依据。如《儿童肺炎支原体肺炎诊治中国专家共识(2015)》推荐,儿童可在进行风险利益分析基础上,选择性使用喹诺酮类药物治疗肺炎支原体肺炎。《中国耐药结核病化学治疗指南(2015)》在儿童耐药结核病的治疗中指出:对于儿童耐药结核病,通常认为氟喹诺酮类药物治疗利大于弊。原则上不推荐氟喹诺酮类药物用于体质量 <10 kg 的儿童,病情危重且无其他有效药选择时可谨慎使用。《美国感染病学会指南:脑炎的管理(2008)》中指出,肺炎支原体引起的脑炎多见于儿童,推荐的药物有阿奇霉素、多西环素和氟喹诺酮类。美国感染病学会和儿科感染病学会联合发布的《>3 m 婴儿及儿童社区获得性肺炎处理指南(2011)》推荐,对于骨骼发育成熟者,肺炎支原体肺炎的替代治疗可选择左氧氟沙星(500 mg/d, qd)或莫西沙星(400 mg/d, qd)。

《中华儿科杂志》组织全国专家讨论,认为儿童不应禁用喹诺酮类药物,但必需严格掌握适应证,剂量不应超过 10~15 mg/(kg·d),疗程不超过 7 d,并注意观察药物毒不良反应<sup>[20]</sup>。药学专家制订了《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》<sup>[21]</sup>,规范其在儿科中的应用。

在 uptodate 循证医学数据库中可查阅到临床应用的主要喹诺酮类药物:环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星,用于泌尿生殖道感染、呼吸道感染、手术预防用药、MDR 结核等多种疾病的儿童用药资料,包括药物疗程及不同年龄人群的用法用量。

## 6 问题与展望

综上所述,尚无明确证据显示喹诺酮类药物影响儿童骨关节生长发育,也无证据表明造成负重关节的软骨损害。但仍有必要进一步研究此类药物在不同年龄、不同剂量、不同疗程下对儿童骨关节及软骨的长期影响。根据现有循证依据,喹诺酮类药物仍不推荐作为儿童患者的一线治疗,但在充分评估风险获益后,在一定条件下,如重症感染、MDR 感染、CRE 感染等可酌情使用。为保证用药安全,应严格掌握适应证、剂量和疗程,密切监测不良反应。同时也迫切需要在不同儿童群体中开展大规模、前瞻性的随机对照临床试验,研究药物的代谢、疗效和长期安全性,为儿童安全、合理用药提供循证医学依据。

目前我国儿童应用喹诺酮类药物仍为超说明书用药,故用药前应与患儿家长充分沟通,告知其治疗的获益与风险,并签署超说明书用药知情同意书,医生、药师、患者三方共同签字,风险共担。同时做好超说明书用药的医院及上级主管部门备案工作,将医疗风险最小化。

### 参 考 文 献

- [1] 祝俊英,王春,张泓,等. 2005-2014 年 CHINET 儿童患者分离革兰阴性菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16 (4): 437-448. DOI:10.16718/j.1009-7708.2016.04.011.
- [2] 董方,王艳,刘锡青,等. 2009-2015 年北京儿童医院临床分离细菌的分布及耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17 (1):61-70. DOI:10.16718/j.1009-7708.2017.01.012.
- [3] 王传清,王爱敏,俞蕙,等. 2016 年儿童细菌耐药监测 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56 (1): 29-33. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.01.008.
- [4] Schluter G. Ciprofloxacin: review of potential toxicologic effects[J]. Am J Med, 1987, 82 (Suppl 4A):91-93.
- [5] Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, et al. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs[J]. Hum Exp Toxicol, 1999, 18(6): 392-399. DOI: 10.1191/096032799678840237.
- [6] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s034lbl.pdf).
- [7] Binz J, Adler CK, So TY, et al. The risk of musculoskeletal adverse events with fluoroquinolones in children: what is the verdict now[J]? Clin Pediatr (Phila), 2016, 55(2):107-110. DOI: 10.1177/0009922815599959.
- [8] Rosanova MT, Lede R, Capurro H, et al. Assessing fluoroquinolones as risk factor for musculoskeletal disorders in children: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Argent Pediatr, 2010, 108(6): 524-531. DOI: 10.1590/S0325-00752010000600008.
- [9] 谢晓平,朱渝,万朝敏. 环丙沙星对小儿骨关节不良影响的评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(8): 605-608. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.01.008.
- [10] Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, et al. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review[J]. Arch Dis Child, 2011, 96(9): 874-80. DOI: 10.1136/adc.2010.208843.
- [11] 刘丽梅,袁拥华,谢梦瑶,等. 左氧氟沙星全身给药儿童骨关节不良事件的系统评价 [J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(3): 193-197. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2015.03.007.
- [12] Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(4):341-346. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2015.01.004.
- [13] Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, et al. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(2):e29-37. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181fe353d.
- [14] 钱素云,陈贤楠,樊寻梅,等. 环丙沙星在 PICU 重症感染中的应用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(3): 161-163. DOI:10.3760/j.issn.1671-0282.2001.03.005.
- [15] Sideri G, Kafetzis DA, Vouloumanou EK, et al. Ciprofloxacin in critically ill children[J]. Anaesth Intensi Care, 2011, 39(4):635-639.
- [16] Lu A, Wang L, Zhang X, et al. Combined treatment for child refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(11): 1093-1097. DOI:10.1002/ppul.21481.
- [17] Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia[J]. Pediatr Infect Dis J, 2007, 26(10):868-878. DOI: 10.1097/INF.0b013e3180cbd2c7.
- [18] Krcmery V Jr, Filka J, Uher J, et al. Ciprofloxacin in treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 35(1):75-80.
- [19] Wildenbeest JG, Said I, Jaeger B, et al. Neonate with Mycoplasma hominis meningoencephalitis given moxifloxacin[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(11): e261-266. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30162-1.
- [20] 中华儿科杂志编辑委员会. 关于喹诺酮类药物在儿童的应用 [J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(5): 358-359.
- [21] 广东省药学会. 氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识 [Z]. 粤药会〔2017〕124 号, 2017.

(收稿日期: 2018-04-09)

(本文编辑: 何小军)