

· 指南解读 ·

《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》解读

周鹏翔^{1a,2,7}, 周薇^{1b}, 王晓玲^{3a}, 张相林⁴, 徐保平^{3b,5,6}, 童笑梅^{1b}, 申昆玲^{3b,5,6*}, 翟所迪^{1a,7*}

(1. 北京大学第三医院 a. 药剂科; b. 儿科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 a. 药理学部; b. 呼吸科, 北京 100045; 4. 中日友好医院 药学部, 北京 100029; 5. 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 北京 100045; 6. 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 北京 100045; 7. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191)

【摘要】《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》共形成了 4 个部分 18 条推荐意见。适应证方面：注射用阿奇霉素 (azithromycin, AZM) 在治疗儿童支原体肺炎、衣原体肺炎、军团菌肺炎、细菌性肺炎和支气管炎的使用推荐；用法用量方面：注射用 AZM 的使用时机、配置浓度和输注时间、序贯疗程以及分年龄段剂量推荐；不良反应及护理方面：发生胃肠道、心律失常、输注部位疼痛或静脉炎以及急性严重过敏反应不良反应的应对措施；特殊人群用药方面：对肝功能损害、肾功能损害、先天性心脏病和肥胖患儿的使用推荐。本文对指南形成的推荐意见进行总结和解读，以期为我国儿科医务工作者临床合理使用注射用 AZM 提供证据参考和指导。

【关键词】阿奇霉素；儿科；快速建议指南；解读

【中图分类号】R978.15；R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)07-0039-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.010

Expert consensus on Rapid Advice Guideline for Intravenous Azithromycin in Children

ZHOU Peng-xiang^{1a,2,7}, ZHOU Wei^{1b}, WANG Xiao-ling^{3a}, ZHANG Xiang-lin⁴, XU Bao-ping^{3b,5,6}, TONG Xiao-mei^{1b}, SHEN Kun-ling^{3b,5,6*}, ZHAI Suo-di^{1a,7*}

(1. a. Department of Pharmacy; b. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. a. Department of Pharmacy; b. Department of Respiration, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 4. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 5. National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Beijing 100045, China; 6. Respiratory Branch of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association, Beijing 100045, China; 7. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

【Abstract】Eighteen recommendations in four aspects were developed in Rapid Advice Guideline for Intravenous Azithromycin in Children, including. Indications: the treatment of pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella pneumophila* or *bacterium*, and bronchitis. Usage and dosage; administration route, infusion concentrations, time, the course of sequential treatment and dosage stratified by age. Adverse reaction and treatment; the solutions of gastrointestinal reaction, arrhythmias, infusion site pain or phlebitis and anaphylaxis. Special population: children with liver or renal insufficiency, congenital heart disease and obesity. This article aims to show expert consensus on recommendations of the guideline, providing evidence and guidance for rational use of intravenous AZM in children.

【Key words】azithromycin; children; rapid advice guideline; expert consensus

阿奇霉素 (azithromycin, AZM) 具有疗程短、易耐受、不良反应少和儿童使用无明显禁忌等特

点，被广泛应用于治疗敏感菌，特别是非典型病原体所致的儿科呼吸系统疾病^[1]。注射用 AZM 在我

【收稿日期】2019-03-20

【作者简介】周鹏翔，男，硕士；研究方向：临床药学与循证药物评价；Tel: (010)82266675；E-mail: pxzhou0427@163.com

【通信作者】*翟所迪，男，教授，主任医师，博士生导师；研究方向：临床药学与循证药物评价；Tel: (010)82266686；E-mail: zhaisuodi@163.com

*申昆玲，女，教授，博士生导师，主任医师；研究方向：儿童呼吸系统及病毒感染疾病的研究；E-mail: kunlingshen1717@163.com

国儿科被广泛应用,但其在儿童中使用的有效性和安全性尚未被证实^[2],使临床医务工作开展和患儿用药存在一定风险,因此注射用 AZM 在儿科临床的使用亟需规范。中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会、国家儿童医学中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心和中华医学会儿科学分会呼吸学组共同发起,北京大学第三医院和首都医科大学附属北京儿童医院为共同秘书组单位,严格参照《世界卫生组织指南制订手册》的相关方法学指导^[3],制订了《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》(以下简称指南)。指南制订组现将指南形成的推荐意见总结成文并附解读,以期为我国儿科医务工作者合理使用注射用 AZM 提供证据参考和指导。

1 指南概述

指南的制订参照《世界卫生组织指南制订手册》进行,相关内容与过程总结请参考项目组前期发表的指南实施方案和方法学实践^[4-8]。指南最终形成了18条推荐意见,包括注射用 AZM 在儿童人群中应用的适应证、用法用量、不良反应及护理和特殊人群用药4个部分。证据质量采用 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 推荐强度系统表示,即 A 为高质量, B 为中等质量, C 为低质量, D 为极低质量。推荐强度采用1或2表示,1表示强推荐,2表示弱推荐。本文对指南形成的18条推荐意见进行总结和解读,依次按照临床问题、推荐意见、推荐强度、证据质量和具体解读5部分进行逐条梳理。

2 指南推荐意见的总结与解读

2.1 适应证

临床问题1——注射用 AZM 用于儿童肺炎支原体肺炎的有效性与安全性

推荐意见 推荐注射用 AZM 用于治疗儿童肺炎支原体肺炎(1B)

解读 肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP)占住院患儿社区获得性肺炎(communitary-acquired pneumonia, CAP)的10%~40%^[9-10]。我国指南推荐大环内酯类抗生素为目标治疗儿童 MPP 的首选抗菌药物^[11-13];英国胸科学会(British Thoracic Society, BTS)^[14]和美国感染病协

会(the Infectious Diseases Society of America, IDSA)与美国儿科感染病协会(the Pediatric Infectious Diseases Society, PIDS)指南^[15]指出,对于怀疑 MPP 的住院患儿、CAP 经验性一线治疗无效或病情严重时,可考虑经验性使用注射用或口服 AZM 联合 β -内酰胺类抗生素,并推荐 AZM 序贯治疗(即先采用胃肠道外途径,后转换为口服途径的给药方式^[11])作为目标治疗的首选方案。基于我国人群研究的系统评价(systematic review, SR)和 Meta 分析提示^[16],注射用 AZM 相比于注射用红霉素(erythromycin, ERY)有效性和安全性更佳。目前,尚无专门针对儿童 MPP 的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究。

临床问题2——注射用 AZM 用于儿童衣原体肺炎的有效性与安全性

推荐意见 注射用 AZM 可用于治疗儿童肺炎衣原体或沙眼衣原体肺炎(2C)

解读 我国指南推荐大环内酯类药物,可联合 β -内酰胺类药物经验性治疗重症衣原体 CAP 感染,或为目标治疗衣原体感染的首选方案^[11]。IDSA 和 PIDS 指南推荐 AZM 序贯治疗作为肺炎衣原体或沙眼衣原体感染目标治疗的首选方案^[15]。专家组认为儿童肺炎衣原体、沙眼衣原体与肺炎支原体肺炎的治疗方案基本一致。

临床问题3——注射用 AZM 用于儿童军团菌肺炎的有效性和安全性

推荐意见 注射用 AZM 可用于治疗儿童军团菌肺炎(2C)

解读 军团菌肺炎(*Legionella pneumophila* pneumonia, LPP)由嗜肺军团菌引起,可能是重症 CAP 的独立病原或混合病原之一。我国指南推荐,大环内酯类药物作为 LPP 的首选目标治疗方案^[11]。已有非对照研究证实 AZM 对 LPP 有效,但缺乏应用于儿童的高质量研究证据^[17]。来自成人的研究提示,重症 LPP 住院患者可接受注射用 AZM,然后序贯完成治疗^[18]。

临床问题4——注射用 AZM 用于由细菌引起的儿童社区获得性肺炎的有效性和安全性

推荐意见 注射用 AZM 可作为儿童细菌性社区获得性肺炎的选择之一(2D)

解读 我国指南推荐,对于轻度 CAP 患儿,考虑肺炎链球菌对大环内酯类药物耐药突出, AZM 仅

作为经验性治疗的替代选择之一;对于重症CAP住院患儿,目标治疗流感嗜血杆菌或卡他莫拉菌感染时,AZM可作为 β -内酰胺类药物治疗无效的备选方案之一^[11]。静脉或口服AZM可用于治疗百日咳杆菌感染^[11,19-20]。

临床问题5——注射用AZM用于儿童支气管炎的有效性和安全性

推荐意见 不推荐注射用AZM作为儿童支气管炎治疗的常规用药(1B)

解读 未检索到解决该问题的SR/Meta分析。1项基于RCT的SR/Meta分析^[21]结果显示,口服AZM在住院时间、退热时间和减少症状持续时间方面与安慰剂差异不具有统计学意义。另1项SR/Meta分析提示AZM对于儿童或成人支气管炎无明显的治疗优势^[22]。

2.2 用法用量

临床问题6——AZM序贯治疗与连续口服治疗的差异

推荐意见 对于轻症且需要使用AZM治疗时,推荐优先选择口服的给药方式(1C)

解读 病情严重程度的分级参考各呼吸道感染诊疗指南进行判断。有研究提示,连续口服与AZM序贯在治疗有效率、胃肠道不良反应和皮疹发生率方面的差异均无统计学意义^[23]。患者意愿调查结果显示绝大部分(90.63%)的患儿家长倾向于在患儿轻症时使用口服的给药方式。另外,国内外指南也强调,相比静脉给药,口服给药途径无创,具有更好的患儿依从性和经济优势,只有在病情严重或胃肠吸收障碍时考虑静脉给药途径^[11,14,24]。尽管支持该推荐意见的证据匮乏且质量为低级,但专家组仍强烈优先推荐口服的给药途径。

临床问题7——AZM序贯治疗与连续静脉治疗的差异

推荐意见 对于重症且需要使用AZM治疗时,推荐序贯的给药方式,即先使用静脉注射,待临床感染征象明显改善且基本稳定后,及时改为口服完成治疗(1B)

解读 基于国内儿童人群研究的SR结果显示^[25],相比连续静脉注射,AZM序贯治疗在有效性和安全性的差异无统计学意义;经济学分析结果显示,序贯治疗与连续静脉注射的疗效相似,但治疗成本更低^[26]。序贯治疗有助于降低注射带来的一

系列风险和减少医院病原菌的暴露机会^[15]。患者意愿调查结果显示,大部分(62.50%)的患儿家长倾向于在患儿重症时使用序贯的给药方式。由静脉转换为口服给药方式的时机应为患儿病情减轻、临床症状改善、生命体征稳定且口服给药可以耐受时^[14,24],专家组不推荐持续或反复静脉使用AZM。

临床问题8——AZM输注的浓度和速度

推荐意见 儿童AZM输注浓度可为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,不少于1h完成输液(2C)

解读 尚未有高质量临床研究证实AZM输注的最佳浓度和时间,参考国内权威书籍中的推荐,即输注浓度为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,滴注时间不少于1h^[27]。基于国内儿童人群的研究结果显示^[28-29],延长输液时间可提高治疗有效率,但胃肠道不良反应发生率增加,缩短输液时间可提高患儿治疗依从性。专家组认为,若输液速度过快,可能导致短时间内患儿血容量增加,增加心脏负担;适当缩短输液时间可提高依从性,同时降低输液部位疼痛及静脉炎的发生风险。

临床问题9——AZM序贯使用的疗程

推荐意见 对于AZM序贯给药,可先静脉滴注,待临床感染征象明显改善且基本稳定后改为口服,每个序贯疗程一般不超过10d(2D)

解读 患者意愿调查结果显示,绝大部分(90.63%)的患儿家长能接受的最大疗程为14d。AZM说明书中提示,静脉及口服疗程 $7 \sim 10 \text{ d}$ ^[2]。通常重症CAP患儿的病情将在 $2 \sim 3 \text{ d}$ 内稳定,CAP抗菌药物一般用至热退且平稳、全身症状明显改善、呼吸道症状部分改善后 $3 \sim 5 \text{ d}$ ^[11,15],序贯转换治疗的节点取决于临床症状的严重程度和改善情况。尽管AZM具有独特的药动学特点,有指南推荐疗程为 5 d ^[15],另有研究证实口服AZM 3 d 和 5 d 疗程的疗效和耐受性相当^[30],但目前尚无高质量研究探讨注射用AZM序贯治疗儿童CAP的疗程问题,尚未有临床试验证实AZM间歇用药的临床获益。专家组认为AZM使用疗程具有较大的个体差异,因此需要根据患儿病情严重程度和临床体征改善的情况具体判断,但一般不超过10d。

临床问题10——根据儿科年龄范围确定推荐剂量

推荐意见 新生儿使用AZM,应首选口服,若口服不适宜,可谨慎采用静脉途径,剂量为 $10 \text{ mg} \cdot$

kg^{-1} 、每日 1 次；年龄不小于 28 d 的患儿，可采用 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、每日 1 次的方式给药（2D）

解读 尽管注射用 AZM 在说明书中尚未被批准用于儿童，但有多部权威著作对其使用剂量进行了推荐：对于新生儿敏感菌感染的治疗，如口服不适宜，可慎重选择静脉途径，常规用法用量可为每日静脉使用 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[31-32]；对于年龄不小于 28 d 的患儿，AZM 可以每日 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药，但未对给药途径进行限制^[33]；轻中度感染无需使用注射用 AZM，严重感染的 CAP 患儿可每日静脉使用 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，至少 2 d，然后转为每日口服 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 完成治疗^[15]。由于尚无 AZM 用于不同年龄段儿童的剂量差异研究，专家组认为注射用 AZM 在不同年龄段的用法相同，即每日 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.3 不良反应及护理

临床问题 11——AZM 导致胃肠道不良反应的应对措施

推荐意见 儿童使用注射用 AZM 时发生胃肠道不良反应，若能耐受，则不进行干预；若不能耐受，可通过降低输注速度或延长输注时间缓解（1D）

解读 有研究表明，大环内酯类抗生素的胃肠道不良反应可能与其促进胃动素的内源性释放从而兴奋肠道蠕动有关，且发生率随着输注时间的增加而降低，输注速度过快可能会加重胃肠道不良反应的程度^[34]。目前，缺乏高质量研究证实是否需要以及何种方式可缓解注射用 AZM 引起的儿童胃肠道不良反应，专家组不推荐常规采用干预措施缓解症状，若患儿不能耐受，可尝试通过调低输注速度或增加输注时间缓解，或在充分权衡利弊后换药治疗。

临床问题 12——AZM 导致心律失常的应对措施

推荐意见 儿童使用注射用 AZM 时，应注意心律失常的发生，高风险人群应尽量避免使用，若发生，应及时停药，必要时予以积极治疗（1D）

解读 患儿出现以下情况可判断为高风险：患有心脏病、QT 间期延长、低钾血症或低镁血症、心率低于正常水平或正使用某些药物治疗异常心律^[35]。有基于儿童人群的研究提示，仅在长期应用 AZM 治疗囊性纤维化的青春期男性中观察到了 QT 间期延长的情况，其余儿童均未观察到心律失

常^[36-37]。另有研究提示成人 AZM 相关的 QT 间期延长是暂时的^[38]。药品说明书及美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）用药警告均提示：AZM 可引起心脏电活动的异常变化，从而导致出现有致命风险的心律失常。尽管有儿童使用注射用 AZM 致心律失常的病例报道^[39-40]，但专家组认为这是一类较为罕见的心脏不良事件，高风险患儿应该谨慎应用。

临床问题 13——AZM 导致输注部位疼痛或静脉炎的应对措施

推荐意见 儿童使用注射用 AZM 时可能发生输注部位疼痛或静脉炎，若不能耐受，可考虑停药（2D）

解读 临床实践中可见一些干预措施（如局部镇痛药物）用于缓解注射用 AZM 引起的儿童输液部位疼痛或静脉炎，但尚缺乏高质量的研究证实。专家组结合临床实践经验认为相关干预措施并不能带来更多的临床获益，因此患儿若发生不可耐受的输注部位疼痛或静脉炎时，可以考虑停药，并在充分权衡利弊后换药治疗。

临床问题 14——AZM 导致急性严重过敏的应对措施

推荐意见 儿童使用注射用 AZM 时，应注意观察急性严重过敏反应迹象，若发生，立即停药并给予肾上腺素救治，并注意患儿过敏症状的复发（1D）

解读 急性严重过敏反应是 AZM 导致的罕见但严重的不良反应，FDA 用药警告提示，严重的过敏反应，如血管性水肿、过敏性休克和皮肤病学反应，均曾被报道在采用 AZM 治疗的患者中出现。在成人或儿童中使用注射用或口服 AZM 导致 Steven-Johnson 综合征的报道非常罕见^[41-42]。目前 AZM 与严重过敏反应之间的关系尚未得到证实。有研究指出，AZM 相关的过敏反应可能与感染状态有关，且再次暴露于 AZM 后并未再次发生^[43]。因为该不良反应难以预测，因此有必要做好急性严重过敏反应的救治准备，可参考相关指南的推荐^[44-45]。

2.4 特殊人群用药

临床问题 15——肝功能损害患儿如何使用 AZM

推荐意见 肝功能损害患儿慎用注射用 AZM，并应严密监测患儿肝功能改变（1D）

解读 AZM 的消除主要是经胆汁排泄和肠道分

泌。目前 AZM 与肝损害的关系仍未明确,专家组建议肝功能损害患儿慎用 AZM,并严密监测肝功能指标(如血清 ALT、AST 和胆红素等)的变化。

临床问题 16——肾功能损害患儿如何使用 AZM

推荐意见 轻中度肾功能损害患儿可使用注射用 AZM,重度肾功能损害患儿应慎用注射用 AZM (1D)

解读 药动学研究结果显示,轻至中度肾功能不全[(肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 为 $10 \sim 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 成人患者口服 AZM 后,与正常人药动学参数差异无统计学意义^[46]),因此轻中度肾功能不全患者不需要调整剂量^[47]。专家组建议重度肾功能损害患者 (GFR $< 10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 应慎用 AZM。

临床问题 17——先天性心脏病患儿如何使用 AZM

推荐意见 先天性心脏病患儿应慎用注射用 AZM,并严密监测患儿心电图变化 (2D)

解读 FDA 发出警告,对于先天性长 QT 综合征、尖端扭转型室性心动过速和缓慢性心律失常等高危患者, AZM 可能会增加心律失常致死的风险^[48]。尽管尚未有研究阐明两者之间的关系,专家组认为该类患儿作为高风险患者应慎用 AZM,并严密监测心电图变化。

临床问题 18——肥胖患儿如何使用 AZM

推荐意见 肥胖患儿使用注射用 AZM 时,按体重计算给药剂量不应超过成人剂量 (2D)

解读 尚缺乏直接证据提示肥胖患儿使用注射用 AZM 需进行特殊调整。专家组认为,对于肥胖或超重患儿,根据体重计算给药剂量有时可能超过每日最大剂量,此时常见的做法是减少至成人的每日最大推荐剂量^[49],即每日单次静脉给药 500 mg。

3 讨论

我国有约 2.5 亿儿童,占世界总儿童人口的 15%,儿童领域的临床实践指南制订水平直接关乎我国儿童健康与医疗质量^[50]。然而,我国儿童临床指南面临着数量少、质量有待提高和循证指南匮乏等问题,这与我国儿童的疾病负担和儿科医务工作者的需求和风险不相适应^[51]。同时,我国缺乏关注儿科药物合理应用的临床实践指南。

本指南的主题为注射用 AZM 在儿科中的合理应用,是一个临床应用非常广泛且普遍受到儿科医

务工作者关注的问题。指南最终形成的推荐意见综合了专家的临床经验、患者意愿和价值观以及当前可获得的最佳证据,明确了推荐强调和证据质量,在对临床合理应用注射用 AZM 提供循证依据和指导的同时,也总结了各临床问题的研究现状,以期促进更多学者开展设计良好的高质量研究,为指南的更新打下良好的基础。

指南的优势和创新点主要在于:①通过对儿科临床一线医务工作者的调研,我们保障了指南回答的所有临床问题均为临床关注且亟需的;②临床问题的遴选与推荐意见的形成均通过 3 轮德尔菲问卷形成,共识过程较为科学且高效,值得在其他指南制订过程中推广;③指南全文的所有推荐意见均由临床问题、推荐意见、证据总结和证据说明 4 个部分组成,这有助于读者清楚地了解从证据到推荐意见的过程。指南同时也有一定的局限性:①由于儿童使用注射用 AZM 直接证据的匮乏,部分推荐意见参考临床成人或口服应用 AZM 的间接证据,这体现在证据质量的降级;②注射用 AZM 在儿科领域非抗感染方面的应用未纳入本指南的讨论范围内;③鉴于快速建议指南的制订要求和儿童 AZM 药动学研究较少,指南形成的推荐意见较少参考 AZM 的药动学证据。

儿科人群的特殊性给临床提出更高和更复杂的用药要求,但研究证据的匮乏往往给临床决策带来一系列风险和各种不确定性。指南不仅形成推荐意见,同时也系统地对证据进行了梳理,将来的研究应在保证设计良好的前提下,着眼于解决指南中尚未得到回答的临床问题,以促进指南不断完善更新,成为真正连接研究证据与临床实践的桥梁。

【参考文献】

- [1] Ovetchkine P, Rieder M J. Azithromycin use in paediatrics: a practical overview[J]. Paediatr Child Health, 2013, 18(6): 311-316.
- [2] Pfizer Inc. Zithromax. Azithromycin for IV infusion only [package insert] [M]. New York: Pfizer Inc., 2017.
- [3] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [M]. Geneva: WHO, 2014.
- [4] 周鹏翔,梁舒瑶,翟所迪.《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》实施方案介绍[J]. 中国药房, 2018, 29(4): 436-440.
- [5] 周鹏翔,孟瑶,陈逸,等.《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》临床问题与结局指标的调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2387-2391.

- [6] 周鹏翔,薛雨晴,陈逸,等.用德尔菲法确定儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南的临床问题与结局指标[J].中国医院药学杂志,2018,38(3):285-288.
- [7] 周鹏翔,林巧楠,陈逸,等.用德尔菲法形成《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》的推荐意见[J].中国医院药学杂志,2018,38(12):1273-1276.
- [8] 周鹏翔,陈逸,徐保平,等.《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》推荐意见的外审调查[J].中国医院药学杂志,2018,38(17):1773-1776.
- [9] Jain S, Williams D J, Arnold S R, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. children[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 835-845.
- [10] Liu W K, Liu Q, Chen D H, et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children in Guangzhou: a three-year study[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96674.
- [11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [12] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华实用儿科临床杂志编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [13] 国家卫生健康委会, 国家中医药管理局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.
- [14] Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children; update 2011[J]. Thorax, 2011, 66(Suppl 2): S1-S23.
- [15] Bradley J S, Byington C L, Shah S S, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): e25-e76.
- [16] 林巧楠,周鹏翔,翟所迪,等.注射用阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效与安全性的系统评价[J].中国药房,2018,29(22):3146-3152.
- [17] Pedro-Botet M L, Yu V L. Treatment strategies for legionella infection [J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(7): 1109-1121.
- [18] Amsden G W. Treatment of legionnaires' disease [J]. Drugs, 2005, 65(5): 605-614.
- [19] Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, et al. Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children[J]. Acta Paediatr, 2016, 105(1): 39-43.
- [20] Kimberlin D W, Brady M T, Jackson M A, et al. Red book 2015: report of the committee on infectious disease[R]. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2015: 611.
- [21] Farley R, Spurling G K, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): 5189.
- [22] Contopoulos-Ioannidis D G, Ioannidis J P, Chew P, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 48(5): 691-703.
- [23] 李小莉,喻鸿绒,郭纪元.希舒美干混悬剂与阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎 260 例对比观察[J].陕西医学杂志, 2015, 44(9): 1243-1244.
- [24] Zar H J, Jeena P, Argent A, et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in childhood: South African Thoracic Society Guidelines [J]. S Afr Med J, 2005, 95(12): 977-981, 984-990.
- [25] 周鹏翔,陈逸,翟所迪.阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的系统评价与 Meta 分析[J].中国医院药学杂志, 2018, 38(15): 1633-1638.
- [26] Al-Eidan F A, McElnay J C, Scott M G, et al. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children [J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 44(5): 709-715.
- [27] 王丽. 儿科临床药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [28] 危松青,曾津,李兰英,等.不同阿奇霉素静脉滴注时间对小儿肺炎支原体肺炎治疗效果及患儿依从性的影响[J].广西医学, 2016, 38(11): 1541-1543.
- [29] 杨慕坚,黄少娟,邹秀霞,等.限制浓度和滴速对儿童滴注阿奇霉素胃肠道反应的影响[J].广西医学, 2013, 35(12): 1709-1710.
- [30] Ficnar B, Huzjak N, Oreskovic K, et al. Azithromycin; 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. Croatian Azithromycin Study Group [J]. J Chemother, 1997, 9(1): 38-43.
- [31] Kimberlin D W, Brady M T, Jackson M A, et al. Red book 2015: report of the committee on infectious disease [R]. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2015: 883, 889.
- [32] Young T E. Neofax 2011 [M]. 24th ed. New York: Thomson Reuters, 2011: 16-17.
- [33] Gilbert D N, Chambers H F, Eliopoulos G M, et al. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南(新译第 46 版)[M]. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016: 212.
- [34] Periti P, Mazzei T, Mini E, et al. Adverse effects of macrolide antibacterials [J]. Drug Saf, 1993, 9(5): 346-364.
- [35] Lu Z K, Yuan J, Li M, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin [J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(2): 295-303.
- [36] Lenahan P J, Schramm C M, Collins M S. An evaluation strategy for potential QTc prolongation with chronic azithromycin therapy in cystic fibrosis [J]. J Cyst Fibros, 2016, 15(2): 192-195.
- [37] Moreno M, Espadas D, Castillo S, et al. Long-term treatment with azithromycin is not associated with heart rhythm or QT interval disorders in children [J]. Eur Respir J, 2014, 44: 807.

- [38] Kuehn BM. Cardiovascular death risk linked to azithromycin use [J]. JAMA, 2012, 307(22):2361.
- [39] 高杰,杭永付,谢诚,等. 静脉滴注阿奇霉素致儿童室上性心动过速[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(2):125-126.
- [40] Benn K, Salman S, Page-Sharp M, et al. Bradycardia and hypothermia complicating azithromycin treatment [J]. Am J Case Rep, 2017, 18:883-886.
- [41] Xu L, Zhu Y, Yu J, et al. Nursing care of a boy seriously infected with Steven-Johnson syndrome after treatment with azithromycin: a case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(1):e9112.
- [42] Nappe T M, Goren-Garcia S L, Jacoby J L. Stevens-Johnson syndrome after treatment with azithromycin: an uncommon culprit [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(3):671-676.
- [43] Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update [J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(2 Suppl):S135-S139.
- [44] Simons F E, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines [J]. World Allergy Organ J, 2015, 8(1):32.
- [45] Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology [J]. Allergy, 2014, 69(8):1026-1045.
- [46] Hoffer D, Koeppel P, Paeske B. Pharmacokinetics of azithromycin in normal and impaired renal function [J]. Infection, 1995, 23(6):356-361.
- [47] Singlas E. Clinical pharmacokinetics of azithromycin [J]. Pathol Biol (Paris), 1995, 43(6):505-511.
- [48] Ray W A, Murray K T, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death [J]. N Engl J Med, 2012, 366(20):1881-1890.
- [49] Gade C, Christensen H R, Dalhoff K P, et al. Inconsistencies in dosage practice in children with overweight or obesity: a retrospective cohort study [J]. Pharmacol Res Perspect, 2018, 6(3):e398.
- [50] Chen J. Pediatric clinical practice guidelines in China: still a long way to go [J]. World J Pediatr, 2018, 14(5):417-418.
- [51] 张伶俐,李幼平,张川,等. 中国儿童临床指南现状分析及循证临床指南评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9):991-999.

(本文编辑:杨昕)

(上接第26页)

- [8] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组,中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组,中国医师协会创伤外科医师分会创伤感染专家委员会,等. 中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018版) [J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(11):929-936.
- [9] Contemn L O, Turchi M D. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(9):39-44.
- [10] 张岩,朱彦丞,张子韬,等. 影像学检查在慢性骨髓炎诊断中的研究进展 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2016, 18(1):89-92.
- [11] 张展,张春,郭峭峰,等. 载万古霉素硫酸钙在骨髓炎治疗中的应用 [J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(3):337-342.
- [12] 吴人杰,董宇,沈立峰,等. HPLC法测定骨髓炎术后引流液中万古霉素的含量 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 22(1):23-26.
- [13] Heijink A, Yaszemski M J, Patel R, et al. Local antibiotic delivery with Osteoset®, DBX®, and Collagraft® [J]. Clin Orthop Relat Res, 2006(451):29-33.
- [14] Spellberg B, Lipsky B A. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(3):393-407.
- [15] Arona A, Castaner R, Bolos J. Nemonoxacin [J]. Drugs Future, 2009, 34(3):196-203.
- [16] 朱德妹,吴培澄,胡付品,等. 奈诺沙星体外抗菌作用研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(2):97-112.
- [17] Guo B, Wu X, Zhang Y, et al. Safety and clinical pharmacokinetics of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone, in healthy Chinese volunteers following single and multiple oral doses [J]. Clin Drug Investig, 2012, 32(7):475-486.
- [18] Haidar R, Der Boghossian A, Atiyeh B. Duration of post-surgical antibiotics in chronic osteomyelitis: empiric or evidence-based [J]. Int J Infect Dis, 2010, 14:752-758.

(本文编辑:杨昕)