

含及喷雾剂;可正常使用。

另外有研究提出使用 ACEI (含 SH 基的更好)、血管紧张素受体抑制剂、甲硫氨酸、N-乙酰半胱氨酸 (供 SH 基治疗)、卡维地洛 (抗氧化作用) 等可防止耐药性的产生。

6 展望

近年来, 对许多与内源性 NO 相关效应的研

究, 开辟了硝酸酯类药物应用的新适应证, 如动脉粥样硬化的预防与治疗、微灌注损伤的调节。最近发现的 NO 的心外作用 (如阻断痛觉系统)、抑制肿瘤生长及可能预防糖尿病的并发症等。相信随着临床研究证据的不断增多, 硝酸酯类药物在临床治疗中仍将会发挥其重要的作用。

文章编号: 1672-3384 (2007)-06-0020-03

新生儿期抗生素的合理应用

【作者】 胡利华 王晓玲

首都医科大学附属北京儿童医院 (北京 100045)

【中图分类号】 R969.3; R978.1

【文献标识码】 B

新生儿由于免疫系统功能不完善, 与成人或年长儿相比, 更容易发生感染。抗生素在细菌感染和疾病流行控制中占有重要的地位, 但同时抗生素的使用也带来了一系列不容忽视的问题, 如耐药菌的产生、毒副反应以及高额医疗费用等。为使新生儿抗生素治疗获得最大的治疗效果并尽可能地规避治疗风险, 必须熟悉新生儿常见致病菌、各类抗生素作用特点以及新生儿药代动力学特点。

1 新生儿常见致病菌

李先斌等对湖南省儿童医院新生儿科 2000~2001 年两年间收治的 474 例新生儿感染性肺炎病原菌分布进行了分析^[1]。结果 474 份痰标本获需氧菌 205 株, 排在前 3 位的病原菌依次为表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌; 且早期新生儿组以革兰阴性杆菌为主, 晚期新生儿组以革兰阳性球菌为主。两年中革兰阳性球菌有上升趋势, 尤其是葡萄球菌上升明显。该作者还撰写了另一篇关于新生儿化脓性脑膜炎病原学分析的文章, 在对 2000~2005 年 6 年中收集的 2038 份脑脊液和其他标本的

细菌培养, 检出需氧菌 156 份, 其中革兰阴性杆菌 42 株, 且有上升趋势; 排在前 3 位的菌种为表皮葡萄球菌、大肠埃希菌和溶血葡萄球菌^[2]。

新生儿一旦发生感染容易发展为败血症。中南大学湘雅三医院回顾性调查了该院 1999~2004 年新生儿败血症血培养分离出的细菌株^[3]。在 2864 例送检标本中 541 例细菌培养为阳性, 排在前 3 位的病原菌依次为金黄色葡萄球菌、克雷伯菌和大肠埃希菌, 且绝大多数金黄色葡萄球菌分离株和革兰阴性的肠杆菌科分离株对氨苄西林和阿莫西林耐药。5 年中, 革兰阳性和革兰阴性菌的感染率没有很大变化, 但不动杆菌的感染率却呈现稳定持续的升高趋势。

我院董方等对 1999~2003 年 ICU 收治患儿的所有分离菌株进行分析^[4], 结果表明 ICU 细菌感染以革兰阴性菌居多, 主要为铜绿假单胞菌、克雷伯菌和不动杆菌; 革兰阳性菌感染有上升趋势, 以凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌为主。血液标本中以凝固酶阴性葡萄球菌 (50.8%)、肠球菌为主;

呼吸道最常见菌为铜绿假单胞菌 (26.0%)、不动杆菌 (19.8%) 和肺炎克雷伯菌 (19.8%)。

从上述报道我们可以看出不同时间、不同地区、不同医院乃至同一医院的不同病区都可能存在不同的优势菌种。在获得病原菌检测结果前充分了解当时当地的优势菌种,对选用抗生素具有重大指导意义。

2 新生儿常用抗生素的抗菌特点

2.1 青霉素类

青霉素仍是目前治疗新生儿期感染性疾病的一线抗生素之一,主要用于肺炎链球菌、溶血性链球菌和不产酶金黄色葡萄球菌感染,对产青霉素酶的金黄色葡萄球菌感染可选用苯唑西林、氯唑西林、双氯西林和氟氯西林等。新生儿青霉素的副作用较少,临床上最常见的是皮疹和注射部位硬结,由免疫介导的反应如荨麻疹、血清病和变态反应在新生儿期少见。

氨苄西林和阿莫西林抗菌谱较广,对部分革兰阴性杆菌有抗菌活性,但对铜绿假单胞、耐药葡萄球菌、克雷伯菌不敏感。近年来不少文献报道金黄色葡萄球菌分离株和肠杆菌科分离株对氨苄西林和阿莫西林耐药增加。

青霉素类中哌拉西林、美洛西林和阿洛西林对革兰阴性杆菌的抗菌谱更广(对铜绿假单胞菌有抗菌活性),抗菌作用也较氨苄西林和阿莫西林更强。

2.2 头孢菌素类

此类药物由于毒性低、疗效高、抗菌谱广而广泛用于新生儿。第一代头孢菌素虽对青霉素酶稳定,但仍可被许多革兰阴性菌产生的 β 内酰胺酶破坏,故对革兰阴性菌抗菌谱不宽。第二代头孢菌素对革兰阳性菌作用与第一代类似或较弱,对革兰阴性杆菌作用优于第一代,但对假单胞菌和不动杆菌等无效。第三代头孢菌素对肠杆菌科细菌等革兰阴性杆菌具有强大抗菌作用,常用的有头孢他啶、头孢哌酮、头孢曲松和头孢唑肟等,其中头孢他啶和头孢哌酮除肠杆菌科细菌外对铜绿假单胞菌亦有高

度抗菌活性。

2.3 其他抗生素

万古霉素、去甲万古霉素、氨基糖苷类等毒性大的抗菌药物,确有应用指征时,在进行血药浓度监测下可给予个体化用药。万古霉素及去甲万古霉素适用于耐药革兰阳性菌所致的严重感染,与青霉素相比,其血脑屏障通透性差。氨基糖苷类药物包括庆大霉素、阿米卡星和妥布霉素等,阿米卡星是其中比较优秀的抗生素,对肠杆菌科、葡萄球菌属和铜绿假单胞菌有良好的抗菌活性,但由于其潜在的耳毒性,临床上应当慎用,仅适用于对其他抗生素高度耐药而对其敏感的院内感染或危重感染。

百日咳、衣原体、支原体感染首选大环内酯类如红霉素、罗红霉素和阿奇霉素;厌氧菌感染时首选甲硝唑。

3 新生儿药代动力学特点

儿童,尤其是新生儿由于其自身生理特点,对药物的处置与成人不尽相同,因此不能把新生儿简单地作为“小大人”看待。

3.1 吸收

新生儿早期胃液 pH 较低,胃排空时间较长,肠蠕动不规则,口服药物吸收量难以估计,因此对有严重感染的新生儿不宜口服给药。另外新生儿肌肉组织很少,肌肉注射可造成局部硬结,使药物吸收缓慢,因此新生儿应尽量避免反复的肌肉注射。而静脉给药可直接进入血循环,尤其对危重新生儿,静脉注射是可靠的给药途径。

3.2 分布

药物的分布取决于药物的理化特性、药物与血浆蛋白结合程度、以及局部组织或器官的血流量等等。与成人相比,新生儿血浆白蛋白较低,白蛋白结合力差,在血药总浓度不变情况下,游离药物量会增加而使药物作用强度增加。而新生儿体液占体重的百分比比较成人高,故水溶性药物如青霉素、头孢菌素等药物负荷量按体重计算要大于成人。另外新生儿血脑屏障发育不健全,药物易于通过,一方

面会利于颅内感染的治疗,但另一方面也易发生中枢神经系统的药物不良反应。

3.3 代谢

新生儿肝脏内各种酶的活性很低,因此新生儿期药物在肝脏代谢较慢,半衰期较成人延长,易造成蓄积中毒,如氯霉素导致的灰婴综合征。

3.4 排泄

新生儿肾脏未发育成熟,对药物清除功能较差,主要从肾脏排泄的抗生素如青霉素、头孢菌素,在新生儿尤其早产儿用药剂量宜小、间隔时间宜适当延长。

4 新生儿抗生素的选择

新生儿发生感染性疾病应迅速给予抗生素治疗,并需警惕发展为败血症的危险。对于新生儿败血症在病原菌未明确前可选择既针对革兰阳性菌又针对革兰阴性菌的抗生素,可根据不同地区、不同时期的不同优势致病菌及耐药谱经验性地先用两种抗生素^[5]。国内新生儿败血症治疗的首选抗生素往往为 β 内酰胺类抗生素^[6],这与普遍认为氨基糖苷类毒性较大,而往往又缺乏必要的血药浓度监测条件有关。国外新生儿败血症以及严重社区获得性肺炎的初始治疗多采用1种青霉素类(青霉素G或氨苄西林或阿莫西林)联合1种氨基糖苷类(如庆大霉素),出现细菌耐药时可换用第三代头孢菌素^[7,8]。但有研究报道认为氨苄西林/头孢噻肟联用治疗有败血症危险的新生儿与氨苄西林/庆大霉素联用相比,前者可能增加新生儿的死亡率^[9],因此对于新生儿败血症如何给予既安全又有效的抗生素初始治疗还有待临床实践进一步探讨。

总之,新生儿发生感染性疾病时给予安全有效的抗生素治疗需综合考虑致病菌、抗生素作用特点和新生儿生理病理特点3方面的因素。在致病菌未明时的初始经验性治疗应根据感染的部位、患儿的

个体特征以及当地、当前有关细菌感染流行病学特征选择抗生素,同时收集合适的临床标本送培养,鉴定致病菌,测定其药敏。致病菌明确后,应根据细菌对药物的敏感性及药物达到感染部位的有效浓度来选择合适的抗生素。多种药物敏感时宜选用经济而副作用少的药物,并尽量使用窄谱和老一代抗生素。抗菌药给药方案应按日龄调整,对极低出生体重儿或使用毒性较大的药物时,在有条件的单位应当进行血药浓度监测,根据血药浓度来制定个体化的给药方案。

【参考文献】

- [1] 李先斌,黄铭华,江训良,等.新生儿感染性肺炎病原菌分布及耐药性分析.实用预防医学,2003,10(5):671-673
- [2] 李先斌,赖源,黄彩芝,等.新生儿化脓性脑膜炎病原学及耐药性分析.实用预防医学,2006,13(6):1631-1633
- [3] 伍勇,漆涌,郑兰香.新生儿败血症血培养的病原学分析.实用预防医学,2005,12(5):1011-1013
- [4] 董方,甄景慧,张美和.北京儿童医院ICU细菌流行分布及耐药性监测.首都医科大学学报,2005,26(3):353-356
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿败血症诊疗方案.中华儿科杂志,2003,41(12):897-899
- [6] 邵斌,徐灵敏,任艳丽,等.NICU新生儿败血症首选抗生素现状和预后调查分析.中国妇幼保健,2006,21(15):2127-2129
- [7] S Vergnano, M Sharland, P Kazembe, et al. Neonatal sepsis: an international perspective. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition, 2005, 90: F220-F224
- [8] T Duke. Neonatal pneumonia in developing countries. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition, 2005, 90: F211-F219
- [9] Reese H. Clark, Barry T. Bloom, Alan R. Spitzer, et al. Empiric Use of Ampicillin and Cefotaxime, Compared With Ampicillin and Gentamicin, for Neonates at Risk for Sepsis Is Associated With an Increased Risk of Neonatal Death. Pediatrics, 2006, 117: 67-74