

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002714

104例新生儿使用硫酸丁胺卡那霉素临床分析

胡又宁, 范 颖, 王政力, 邓 春

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、
儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:对重庆医科大学附属儿童医院新生儿病区静脉使用硫酸丁胺卡那霉素(阿米卡星)的患儿进行病例分析,总结使用阿米卡星的病原学依据、剂量、疗效、耳毒性、肾毒性,为临床用药提出指导。**方法:**回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院新生儿病区 2013 年 1 月至 2018 年 12 月住院治疗的 104 例静脉使用阿米卡星的患儿病历资料,包括患儿的一般信息、病原学检查结果、主要诊断、阿米卡星使用情况、肾功能,并电话随访患儿出院后的听力情况。**结果:**本研究纳入静脉使用阿米卡星新生儿病例 104 例,平均胎龄为 (32 ± 4) 周,出生体质量为 $1\,395.00(1\,131.25, 2\,190.00)$ g,血流感染、呼吸道感染、肠道感染、颅内感染是使用阿米卡星抗感染患儿主要感染部位。大多有病原学证据,包括血培养、痰培养、尿培养、分泌物培养等,培养结果主要为多重耐药肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌。阿米卡星平均剂量为 (14.97 ± 1.94) mg/(kg·d),平均给药周期为 (9.42 ± 5.06) d。68 例(65.4%)使用阿米卡星抗感染治疗后炎症指标和临床症状好转。使用过程中监测其肾功,采用多因素 logistic 回归分析,结果表明阿米卡星相关暴露变量与发生急性肾损伤之间无显著相关。出院后随访患儿生活中的听力情况,仅 1 例听力检查未通过,建议人工耳蜗治疗,其余患儿生活中听力无异常。**结论:**阿米卡星在新生儿病区多用于有多重耐药革兰阴性菌感染的患儿,使用剂量、时长、频次根据患儿疾病情况有差异,使用过程中应监测血药浓度,确保谷浓度及峰浓度在安全范围。其次,在肾毒性方面,阿米卡星相关暴露变量与发生急性肾损伤之间无显著相关。

【关键词】阿米卡星;新生儿;耳毒性;肾毒性**【中图分类号】**R722.13**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-04-05

Clinical analysis of amikacin sulfate used in 104 neonates

Hu Youning, Fan Ying, Wang Zhengli, Deng Chun

(Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University; National Clinical Research Center For Child Health and Disorders; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To analyze the cases who were given amikacin intravenously in the neonatal ward of Children's Hospital of Chongqing Medical University and to summarize the etiological basis, dose, efficacy, ototoxicity, and nephrotoxicity of amikacin for providing guidance for clinical medication of amikacin. **Methods:** A retrospective study described the clinical features of 104 neonates with amikacin intravenously admitted to the Neonatal Ward of the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2013 to December 2018, including general information, etiological examination results, main diagnosis, amikacin usage, renal function, and telephone follow-up of their hearing situation after discharge. **Results:** Totally 104 neonates given amikacin intravenously were included in this study, with an average gestational age of (32 ± 4) weeks, and a median birth weight of $1\,395.00(1\,131.25, 2\,190.00)$ g. Bloodstream infections, respiratory tract infections, intestinal infections, and intracranial infections were the main infection sites of patients treated with amikacin. Most of them had pathogenic evidence, including blood culture, sputum culture, urine culture, secretion culture, etc. The culture results were mainly multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. The average dose of amikacin was (14.97 ± 1.94) mg/(kg·d), and the average administration duration was (9.42 ± 5.06) days. A total of 68 cases (65.4%) showed improvement in inflammation and clinical symptoms after treatment with amikacin. The renal function was monitored in use,

and multivariate logistic regression analysis was used. The results showed that there was no significant correlation between amikacin-related exposure variables and the occurrence of acute kidney injury. After discharge, the children's hearing situation was followed up. Only one case failed the hearing test and

作者介绍: 胡又宁, Email: 958479747@qq.com,

研究方向: 新生儿抗生素使用。

通信作者: 邓 春, Email: dengcgcb@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201217.1526.012.html>

(2020-12-18)

cochlear implantation was recommended. The remaining children had no abnormal hearing in life. **Conclusion**: Amikacin is mostly used in neonatal wards for patients with multi-drug resistant gram-negative bacteria infection. The dosage using, duration and frequency of amikacin are different according to the disease situation of the neonates. The plasma concentration should be monitored to ensure that trough concentration and peak concentration are within the safe range. In addition, in terms of nephrotoxicity, there is no significant correlation between amikacin-related exposure variables and the occurrence of acute kidney injury.

[Key words] amikacin; neonate; ototoxicity; nephrotoxicity

新生儿败血症是全球引起新生儿死亡的三大原因之一,占新生儿死因的 6.7%^[1],是一种以全身感染症状和体征为特征的临床综合征,其在存活新生儿中的发病率为 4.5%~9.7%^[2]。细菌是引起新生儿败血症的主要病原体,细菌谱因不同地区而有差异。在我国早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)病原以肠杆菌属为主(如大肠埃希菌),对于晚发型败血症(late-onset sepsis, LOS)除凝固酶阴性葡萄球菌外,还包括金黄色葡萄球菌、革兰阴性菌(如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、沙雷菌等)^[3]。抗生素在治疗细菌感染中发挥主要作用,但随着抗生素使用率的不断提高,病原体对抗生素耐药性的增加威胁着人类的健康。全球每年约有 21.4 万例新生儿败血症死亡可归因于耐药病原体^[4],而多重耐药革兰阴性菌(multi-drug resistant gram-negative bacteria, MRD GNB)致死率和致残率高,且对碳青霉烯类抗生素的耐药性不断增长,使治疗药物非常有限,威胁着新生儿的健康^[5-6]。

氨基糖苷类主要用于治疗革兰阴性菌(gram-negative bacteria, GNB)引起的感染,包括假单胞菌、大肠杆菌、克雷伯菌、沙雷菌和葡萄球菌感染^[7-8]。阿米卡星、庆大霉素和妥布霉素是当今最常用的氨基糖苷类药物,阿米卡星是由卡那霉素衍生而来的半合成氨基糖苷类抗生素,因其能够抵抗氨基糖苷类灭活酶的降解,对大多数革兰阴性菌(包括庆大霉素和妥布霉素耐药菌株)都非常有效^[9],在静脉内给药后 30~60 min 血药浓度达到峰值,当血清中的最大浓度比最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)高 8~10 倍时,就会产生最佳的抗菌效果^[10-11],常单独或与其他抗生素联合用于治疗由需氧革兰阴性菌以及分枝杆菌和诺卡菌引起的各种严重感染,在治疗新生儿败血症、NEC、脑膜炎和经验性抗生素治疗中发挥着重要作用。但由于阿米卡

星表现出氨基糖苷共有的毒性作用^[12],即耳毒性和肾毒性,特别是新生儿神经系统及肾功能发育不完善,易造成听力及肾功能损伤。本研究对 2013 年 1 月至 2018 年 12 月于重庆医科大学附属儿童医院新生儿病区住院治疗的 104 例静脉使用阿米卡星患儿的病历资料进行回顾性分析,总结用药经验,为临床用药提出指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究对 2013 年 1 月至 2018 年 12 月重庆医科大学附属儿童医院新生儿病区住院治疗且静脉使用阿米卡星的患儿病历资料进行回顾性分析,共 111 例,其中因病历资料不详排除 7 例,纳入本次研究共 104 例,均为新生儿(早产儿按纠正胎龄至 28 d 计算)。

1.2 临床数据收集

采用回顾性调查方法,利用医院电子病历系统收集的病例资料,包括入院年龄、性别、出生体质量、胎龄、分娩方式、胎数、母孕期疾病史、窒息及宫内窘迫史、临床合并症[包括新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、新生儿肺炎、败血症、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、新生儿窒息、化脓性脑膜炎]、细菌培养、炎症指标[C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]、阿米卡星治疗相关数据(包括使用日龄、使用剂量、给药方式、疗程)、血肌酐(阿米卡星使用前、中、后血肌酐比较)、听力相关检查(耳聋基因、随访听力情况)。

1.3 定义

多重耐药菌定义^[13]:对下列 5 种抗生素类别中的任何 3 种有抗性:超广谱头孢菌素(头孢他啶、头孢曲松或头孢噻肟的任意 2 种);碳青霉烯类(亚胺培南或美罗培南);氨基糖苷类(庆大霉素、阿米卡星或奈替米星的任何 1 种);氟喹诺酮类(环丙沙星);以及哌拉西林-他唑巴坦。临床好转定义:炎症指标及临床症状好转。临床治疗效果欠佳定义:①炎症指标反复,无明显好转;②临床症状无明显好转;③更换抗感染

药物;④因病情严重放弃治疗,签字出院后停药。肾毒性定义:新生儿改良 KDIGO 分期标准^[14]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行处理,研究数据呈正态分布的定量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布的定量资料采用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,定性资料采用百分率 (%) 表示;分类变量比较采用卡方检验, Fisher 确切概率法,连续变量根据是否满足正态分布分别采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验,比较各变量在有无急性肾损伤 2 个组别的分布情况。采用 logistic 回归分析分别评价阿米卡星每日总剂量、平均剂量、使用时长、频次与急性肾损伤的关系,所纳入变量包括单因素分析中有统计学意义的变量。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

纳入研究共 104 名患儿,其中放弃治疗/死亡 28 例 (26.9%),男性 61 例 (58.7%),女性 43 例 (41.3%),平均入院年龄为 0.67 (0.04, 15.65) d。出生体质量最低 460 g,最高 4 160 g,平均体质量为 1 395.00 (1 131.25, 2 190.00) g,其中正常体质量儿 (2 500~3 999 g) 22 例 (21.1%),低出生体质量儿 (1 500~2 499 g) 24 例 (23.1%),极低出生体质量儿 (1 000~1 499 g) 47 例 (45.2%),超低出生体质量儿 (小于 1 000 g) 10 例 (9.6%),巨大儿 ($\geq 4 000$ g) 1 例 (1.0%),见表 1。

表 1 104 例新生儿产重分布情况

出生体质量 /g	例数	百分比/%	累计百分比/%
< 1 000	10	9.6	9.6
1 000~1 499	47	45.2	54.8
1 500~2 499	24	23.1	77.9
2 500~3 999	22	21.1	99.0
4 000~	1	1.0	100.0

胎龄最小 24⁺¹ 周,最大 41⁺³ 周,其中胎龄小于 32 周 57 例 (54.8%),32~36⁺⁶ 周 26 例 (25%), ≥ 37 周 21 例 (20.2%),见表 2。自然分娩 49 例 (47.1%),剖宫产 55 例 (52.9%),单胎 71 例 (68.3%),双胎 33 例 (31.7%)。有新生儿窒息史 34 例 (32.7%),宫内窘迫史 16 例 (15.4%),羊水粪染 11 例 (10.6%),母孕期有妊娠期糖尿病者 14 例 (13.5%),妊娠期高血压 8 例 (7.7%),妊娠期胆汁淤积症 3 例 (2.9%),绒毛膜羊膜炎 4 例 (3.8%),同时患以上 2 种疾病者 6 例 (5.8%)。

表 2 104 例新生儿胎龄分布情况

胎龄/周	例数	百分比/%	累计百分比/%
< 32	57	54.8	54.8
32~	26	25.0	79.8
37~	21	20.2	100.0

104 例新生儿中,确诊 NRDS 39 例 (37.5%),新生儿肺炎 102 例 (98.1%),败血症 79 例 (76.0%),NEC 16 例 (15.4%),BPD 27 例 (26.0%),化脓性脑膜炎 9 例 (8.7%),见表 3。

表 3 104 例新生儿住院期间相关诊断情况

相关诊断	例数	百分比/%
新生儿肺炎	102	98.1
NRDS	39	37.5
败血症	79	76.0
NEC	16	15.4
BPD	27	26.0
化脓性脑膜炎	9	8.7

2.2 病原学检查情况

104 例患儿均进行了细菌培养,病原学送检率为 100%,送检标本有血液、深部痰液、分泌物、腹水、脑脊液等。血培养阳性 32 例,其中肺炎克雷伯杆菌 26 例,除 1 例黏质沙雷菌、1 例阴沟肠杆菌为非多重耐药外,其余均为多重耐药菌。痰培养阳性 53 例,均为多重耐药菌,其中肺炎克雷伯杆菌 23 例,大肠埃希菌 17 例。尿培养阳性 1 例,为多重耐药大肠埃希菌。其余培养阳性结果包括 NEC 术后伤口分泌物培养 2 例肺炎克雷伯杆菌,1 例大肠埃希菌,NEC 术后腹水培养 1 例鲍曼不动杆菌,导管尖端培养 1 例,为肺炎克雷伯杆菌,均为多重耐药菌 (表 4)。

表 4 104 例新生儿病原学特点 (n)

培养结果	血培养	痰培养	尿培养	其余培养
肺炎克雷伯杆菌	26	23	0	3
大肠埃希菌	0	17	1	1
阴沟肠杆菌	2	2	0	0
黏质沙雷菌	3	0	0	0
鲍曼不动杆菌	1	8	0	1
产酸克雷伯	0	1	0	0
铜绿假单胞菌	0	2	0	0

2.3 阿米卡星使用情况

104 例患儿阿米卡星给药方式均为静脉滴注。每日平均剂量最小 10.66 mg/(kg·d),最大 30.94 mg/(kg·d)[患儿为 31⁺¹ 周早产儿,使用日龄 2 个月 11 d,因痰培养提示多重耐药肺炎克雷伯杆菌,对阿米卡星敏感,加用阿米卡星 10 mg/(kg·q8 h) 抗感染治疗]。平均每日平均剂量 (14.97 $\pm$ 1.94) mg/(kg·d),每日总剂量最小 9 mg/d (因肾功能损害调整至该剂量),最大 69 mg/d,平均每日总剂量 (34.46 $\pm$ 13.05) mg。

平均使用时长 (9.42 $\pm$ 5.06) d,使用时长 <10 d 的患儿为 63 例 (60.6%), ≥ 10 d 的患儿 41 例 (39.4%),其中使用疗程 ≤ 72 h 的患儿 8 例,其中 4 例因病情严重,放弃治疗,签字出院后停药,2 例根据培养结果换用其他抗感染药物,2 例因临床症状及炎症指标好转后停药。使用频次:1 次/d (once-daily, OD) 57 例 (54.81%),多次/d (multiple-daily, MD) 47 例

(45.19%)。所有患儿使用日龄均 >3 d, 平均为 31.42 (18.05, 49.44) d。不同频次组(即 OD 组与 MD 组)在胎龄、使用日龄($t=0.123, P=0.902; u=1\ 269.00, P=0.625$)上无统计学差异; 短时长组(<10 d)与长时长组(≥ 10 d)在胎龄($t=2.166, P=0.033$)上存在统计学差异, 在使用日龄($u=1\ 278.000, P=0.928$)上无统计学差异。

2.4 临床疗效

104 名患儿中, 好转出院 76 例(73.1%), 放弃治疗/签字出院 24 例(23.1%), 死亡 4 例(3.8%)。通过调查使用阿米卡星前后炎症指标及临床症状变化, 68 例(65.4%)在阿米卡星抗感染治疗后好转, 36 例(34.6%)治疗效果欠佳。

2.5 阿米卡星耳毒性、肾毒性

纳入病历中, 在使用阿米卡星抗感染之前均完善遗传性/药物性耳聋基因筛查, 有 1 例异常, 通过荧光探针 PCR 分析, 显示该患者 GJB2 基因具有 109G $\rightarrow$ A(V37I)杂合突变, 该

位点的突变可能导致非综合征性耳聋, 其余患儿结果均正常。病程中听力筛查结果丢失较多, 未纳入统计。于 2019 年 2 月对存活患儿通过询问父母“您认为您的孩子在生活中是否存在听力异常”随访其生活中听力情况。所有随访患儿中, 有 1 例听力异常者, 患儿使用药物前(2017 年 5 月)完善瞬态耳声发射, 双侧未通过, 出院后随访听力时医生建议安装人工耳蜗辅助治疗。而使用药物前遗传性耳聋基因异常者, 随访时 3 岁, 其父母表示患儿在生活中听力无异常。

根据评估阿米卡星使用前、使用过程中及使用后肌酐值变化, 其中满足急性肾损伤诊断标准 9 例(8.7%)。是否在使用阿米卡星后发生急性肾损伤在胎数、妊娠期糖尿病、NEC、使用前有急性肾损伤间有统计学差异($P=0.027, 0.018, 0.030, 0.004$), 见表 5。采用多因素 logistic 回归分析分别评估阿米卡星每日使用总剂量、平均剂量、使用频次、时长及使用日龄与发生急性肾损伤之间无显著相关(表 6)。

表 5 急性肾损伤相关临床资料比较[n, %; $\bar{x} \pm s$; $M(Q_1, Q_3)$]

观察指标	无 (n=95)	有 (n=9)	χ^2 /u/t 值	P 值
男性	55 (57.9)	6 (66.7)	—	0.733
出生体质量/g	1 400.00 (1 130.00, 2 260.00)	1 360.00 (1 040.00, 1 695.00)	342.50	0.326
胎龄/d	227.32 $\pm$ 30.76	219.78 $\pm$ 18.44	1.091	0.295
顺产	45 (47.4)	4 (44.4)	—	1.000
双胎	27 (28.4)	6 (66.7)	—	0.027
宫内窘迫	14 (14.7)	2 (22.2)	—	0.626
胎膜早破	26 (27.4)	1 (11.1)	—	0.440
羊水粪染	11 (11.6)	0 (0.0)	—	0.592
妊娠期糖尿病	10 (10.5)	4 (44.4)	—	0.018
妊娠期高血压	6 (6.3)	2 (22.2)	—	0.142
妊娠期胆汁淤积症	3 (3.2)	0 (0.0)	—	1.000
绒毛膜羊膜炎	4 (4.2)	0 (0.0)	—	1.000
NRDS	36 (37.9)	3 (33.3)	—	1.000
新生儿肺炎	93 (97.9)	9 (100.0)	—	1.000
败血症	70 (73.7)	9 (100.0)	—	0.110
NEC	12 (12.6)	4 (44.4)	—	0.030
BPD	26 (27.4)	1 (11.1)	—	0.440
新生儿窒息	29 (30.5)	5 (55.6)	—	0.149
化脓性脑膜炎	9 (9.5)	0 (0.0)	—	1.000
使用前急性肾损伤	18 (18.9)	6 (66.7)	—	0.004
血培养	30 (31.6)	2 (22.2)	—	0.718
痰培养	49 (51.6)	5 (55.6)	—	1.000

表 6 急性肾损伤的 OR 及 95%CI

阿米卡星相关变量	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
每日总剂量/mg	-0.090	0.061	2.173	0.140	0.914	0.812~1.030
平均剂量/(mg $\cdot$ kg $^{-1}$)	0.042	0.417	0.010	0.920	1.043	0.460~2.362
频次/次	0.088	0.916	0.009	0.923	1.092	0.181~6.578
时长/d	-0.190	0.122	2.412	0.120	0.827	0.651~1.051
使用日龄/d	-0.022	0.016	1.771	0.183	0.979	0.948~1.010

注: 其他协变量包括胎数、妊娠期糖尿病、NEC、使用前急性肾损伤

3 讨论

本研究纳入对象为新生儿病区使用阿米卡星的患儿,共 104 例,其中 79 例(76.0%)住院期间确诊为败血症,病原学证据均为革兰阴性菌,主要以多重耐药肺炎克雷伯杆菌及大肠埃希菌为主。这与国内外文献报道的新生儿多重耐药菌病原学分布相似^[15-16]。GNB 引起的菌血症发病率在过去几十年里有所增加,而且 GNB 菌血症往往与较高的死亡率有关^[17-18]。1 项为期 8 年的队列研究对 MDR GNB 菌血症与非 MDR GNB 菌血症组进行了比较,结果表明既往接受过广谱抗生素治疗和潜在肾脏疾病的新生儿易患 MDR GNB 菌血症,且更有可能发生感染并发症,与较高的总体病死率独立相关^[5]。

在 MDR GNB 菌血症治疗方面,抗生素选择有限,氨基糖苷类药物是治疗革兰阴性菌感染的主要药物,表现出浓度依赖性的杀伤和抗生素后效应^[19]。其杀菌作用与达到的峰值浓度有关,当浓度超过 MIC 时,杀菌效果更强^[11,20],且即使在体内被清除后其浓度已降至 MIC 以下,杀菌作用仍在继续。这些药理学特性表明,氨基糖苷类药物可以在更高的浓度下给药,并延长给药间隔^[21],例如 OD 与 MD 的阿米卡星给药方式相比,有更高的峰浓度及更低的谷浓度^[22],这对新生儿氨基糖苷类药物给药剂量及给药频率提出了新的要求。

群体药代动力学模型促进了新生儿循证给药方案的发展。1 项对 874 例新生儿进行群体药代动力学建模的研究推导出一种新的基于模型的给药方案,该模型是基于新生儿当前体质量、出生后年龄和相关协变量(联合使用布洛芬),该给药方案的主要目标是在整个新生儿群体中获得 1.5~3.0 mg/L 的谷浓度和 24 mg/L 的峰浓度^[23]。Smits A 等^[24]在相同的临床环境下前瞻性地评估这种基于模型的新生儿阿米卡星给药方案,提出使用基于模型的阿米卡星给药方案获得的新生儿阿米卡星治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)很大比例达到了预定的目标。Svahn CMT 等^[25]对 80 例胎龄为 24~41 周的新生儿进行群体药代动力学-药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)分析,使用药代动力学模型分析了 358 个阿米卡星谷浓

度和峰浓度,建议阿米卡星使用剂量及间隔时间:胎龄为 28 周、29~36 周和 37 周的新生儿分别为 15 mg/kg 间隔 36 h、14 mg/kg 间隔 24 h、15 mg/kg 间隔 24 h。美国儿科学会^[26]推荐严重感染患儿使用阿米卡星应根据年龄(≤ 7 d、8~28 d、 >28 d)、体质量(≤ 2 kg、 >2 kg)、合并症(肺纤维化)调整使用剂量及间隔时间,并建议在治疗期间监测血药浓度。本研究 57 例(54.81%)患儿选择单次给药,使用时长 ≥ 10 d 的患儿 41 例(39.4%),平均使用剂量(14.97 ± 1.94) mg/(kg·d),不同频次组在使用日龄、胎龄上无明显差异,不同时长组在使用日龄上无显著差异,但短时长组较长时长组胎龄更大[(231.70 ± 30.41) d vs. (218.93 ± 27.72) d]。本研究样本量小,有选择偏倚,阿米卡星使用剂量、时长、频次应根据患儿自身情况及疾病情况调整。

同时,氨基糖苷类药物毒性有浓度依耐性^[27],且个体差异大,受影响因素多,TDM 有利于调整治疗,是优化新生儿阿米卡星治疗方案的关键。因院内未开展阿米卡星血药浓度检测,所以使用前完善遗传性/药物性耳聋基因筛查,使用过程中完善瞬态耳声发射等听力检查,动态监测尿常规、肾功能等监测其耳毒性、肾毒性。儿童给药剂量常根据体质量计算。值得注意的是,对于疗程较长的患儿,新生儿体质量变化明显,但药物剂量在使用过程中常保持不变,仍按照最初体质量计算,这是否会影响血药浓度,对抗菌效果产生影响,需进一步探讨。

与成人相比,新生儿的耳毒性和肾毒性发生率一直较低。庆大霉素和妥布霉素具有更强的前庭毒性,阿米卡星具有更强的耳蜗毒性^[28]。有其他危险因素的新生儿,如出生体质量异常、早产和病理性黄疸等,更容易发生听力损伤^[29]。1 项探讨 NICU 患儿阿米卡星血药浓度与耳毒性关系的研究结果表明,阿米卡星谷浓度 ≥ 10 mg/mL 对新生儿耳毒性有显著影响,尤以极低出生体质量儿和超低出生体质量儿为主^[30]。因此,在使用氨基糖苷类药物时,有必要根据血药浓度调整给药剂量和给药间隔。但 1 项包括有新生儿的 2 995 名美国婴儿的听力损伤筛查研究最后得出结论,考虑存在多种其他风险因素,以及听力患病率较低,听力损伤与氨基糖苷类药物暴露没有特别相关^[31]。本研究于 2019 年 2 月对所有纳入研究患儿进行电话随访,存活患儿中有 1 例听力异

常,使用药物前完善瞬态耳声发射,双侧未通过,出院后随访听力,建议安装人工耳蜗辅助治疗,其余患儿随访过程中未诉生活中有听力异常。引起新生儿听力损伤因素众多,早产、巨细胞病毒感染、高胆红素血症、代谢紊乱、呼吸机,以及使用药物(如氨基糖苷类、利尿剂、万古霉素)^[32]等均可导致新生儿听力损伤。本研究听力异常患儿其他导致听力异常影响因素尚未纳入,所以该患儿的听力损伤是否为该药物使用后引起需进一步讨论。

氨基糖苷类抗生素也可造成肾脏结构和功能损伤,临床表现为少尿性肾功能衰竭,治疗几天后血清肌酐浓度和低渗尿量缓慢上升,但进展为少尿性或无尿性肾功能衰竭很少见,最常在停药后恢复^[33]。1 篇有关新生儿氨基糖苷类药物毒性的综述纳入 4 项阿米卡星在新生儿中使用的研究,且肾毒性用血肌酐进行评估,这些研究中有 2 个报告没有肾毒性,而其余 2 个报告有不同程度的血肌酐值异常^[10]。本研究纳入患儿使用阿米卡星年龄均>3 d,以新生儿改良 KDIGO 分期标准作为评估肾损伤标准,其基线值为此前测得的最小血肌酐值,而对于使用药物前已有肾损伤患儿,以血肌酐值较诊断时增高为准^[34]。本研究按照这个标准,肾毒性是存在的,特别是对于使用前有肾损伤的患儿,有 9 名患儿(8.7%)在使用阿米卡星后有急性肾损伤表现,在 5 个多因素 logistic 回归分析模型中,使用前有急性肾损伤均是引起阿米卡星肾毒性的独立危险因素($P<0.05$),且为正相关。但阿米卡星各个暴露变量与发生急性肾损伤之间无显著相关。与耳毒性相似,引起新生儿肾损伤因素众多,例如布洛芬引起的肾损伤也会使阿米卡星清除率降低 20%。1 项对新生儿出生前几个月肾功能异常的回顾性分析,通过多因素 logistic 回归分析表明,在急性肾损伤发生过程中,母亲非甾体抗炎药使用(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、5 min 时 Apgar 评分、出生时插管、呼吸窘迫综合征、服用布洛芬是肾损伤的独立预测因素^[35]。因此要将氨基糖苷类药物引起的听力损伤、肾损伤与其他协变量区分开来,需要丰富的数据来探索药物和非药物相关协变量的影响。本研究的不足之处还在于样本量小,且为单中心研究,存在选择偏倚。

随着对氨基糖苷类高效能和低毒性的要求,有

动物实验证实第 4 代氨基糖苷类药物依替米星与庆大霉素、阿米卡星相比,有较好的抗菌活性,且肾毒性和耳毒性最小,为筛选和评价高效低毒的抗菌药物提供了一种新的策略^[36]。

总之,硫酸阿米卡星在新生儿病区多用于多重耐药革兰阴性菌感染患儿,使用剂量、时长、频次根据患儿疾病情况有差异,使用过程中应监测血药浓度,尤其是对于使用前已经有肾功能损伤患儿,以确保谷浓度及峰浓度在安全范围,同时也应该监测听力及肾功能情况,避免不良反应发生。虽然本研究表明阿米卡星各暴露变量与发生急性肾损伤之间无显著相关,但有研究发现长疗程或大剂量的氨基糖苷类药物可能是耳毒性、肾毒性增加的原因^[37],且引起耳毒性、肾毒性相关协变量众多,因此关于阿米卡星在婴儿中的使用和耳毒性、肾毒性及其相关协变量的影响,还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 430–440.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252–257.
- [3] 贾忠兰, 毕福玲, 张彩明. 新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(1): 197–200.
- [4] Jia ZL, Bi FL, Zhang CM. Distribution and drug resistance of pathogens isolated from neonates with septicemia[J]. *Chin J Nosocomiology*, 2017, 27(1): 197–200.
- [5] Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge[J]. *Lancet*, 2016, 387(10014): 168–175.
- [6] Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(2): e322–e329.
- [7] Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23(6): 546–553.
- [8] Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity[J]. *Hear Res*, 2011, 281(1/2): 28–37.
- [9] Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, et al. Current use of aminogly-

- cosides; indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity[J]. *Intern Med J*, 2011, 41(6):441-449.
- [9] Young T. Aminoglycoside therapy in neonates; with particular reference to gentamicin[J]. *NeoReviews*, 2002, 3(12):243-248.
- [10] Kent A, Turner MA, Sharland M, et al. Aminoglycoside toxicity in neonates; something to worry about?[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(3):319-331.
- [11] Touw DJ, Westerman EM, Spruij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(2):71-88.
- [12] Swan SK. Aminoglycoside nephrotoxicity[J]. *Semin Nephrol*, 1997, 17(1):27-33.
- [13] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria; an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3):268-281.
- [14] 陈子衿, 徐珍娥. 新生儿急性肾损伤研究进展[J]. *儿科学杂志*, 2019, 25(5):62-65.
- Chen ZJ, Xu ZE. Process in neonatal acute kidney injury[J]. *J Pediatr Pharm*, 2019, 25(5):62-65.
- [15] Ivúdy B, Kenesei É, Tóth-Heyn P, et al. Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children[J]. *Infection*, 2016, 44(3):309-321.
- [16] 刘 艳, 马丹娟, 黄瑞玉, 等. 新生儿重症监护病房多重耐药革兰阴性菌血流感染危险因素回归分析[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(6):783-785, 789.
- Liu Y, Ma DJ, Huang RY, et al. Regression analysis of risk factors of multidrug-resistant gram-negative bacterial blood infection in neonatal intensive care unit[J]. *Lab Med Clin*, 2019, 16(6):783-785, 789.
- [17] Abe R, Oda S, Sadahiro T, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia[J]. *Crit Care*, 2010, 14(2):R27.
- [18] Yusef D, Shalakhti T, Awad S, et al. Clinical characteristics and epidemiology of Sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms; a retrospective review[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(1):35-41.
- [19] Abdel-Bari A, Mokhtar MS, Sabry NA, et al. Once *versus* individualized multiple daily dosing of aminoglycosides in critically ill patients[J]. *Saudi Pharm J*, 2011, 19(1):9-17.
- [20] Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, et al. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides[J]. *Drugs*, 2011, 71(17):2277-2294.
- [21] Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, et al. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective; a meta-analysis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90(4):F294-F300.
- [22] Vučićević K, Rakonjac Z, Miljković B, et al. Pharmacokinetic variability of amikacin after once-daily and twice-daily dosing regimen in full-term neonates[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(2):138-143.
- [23] de Cock RFW, Allegaert K, Schreuder MF, et al. Maturation of the glomerular filtration rate in neonates, as reflected by amikacin clearance[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(2):105-117.
- [24] Smits A, de Cock RFW, Allegaert K, et al. Prospective evaluation of a model-based dosing regimen for amikacin in preterm and term neonates in clinical practice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10):6344-6351.
- [25] Sherwin CMT, Svahn S, van der Linden A, et al. Individualised dosing of amikacin in neonates; a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(7):705-713.
- [26] American Academy of Pediatrics. 2006 red book: report of the committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
- [27] Ducher M, Maire P, Cerutti C, et al. Renal elimination of amikacin and the aging process[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(12):947-953.
- [28] Serio AW, Keepers T, Andrews L, et al. Aminoglycoside revival: review of a historically important class of antimicrobials undergoing rejuvenation[J]. *EcoSal Plus*, 2018, 8(1):ESP-0002-2018.
- [29] Alaee E, Sirati M, Taziki MH, et al. Risk factors for sensorineural hearing loss among high-risk infants in golestan Province, Iran in 2010-2011[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2015, 17(12):e20419.
- [30] Endo A, Nemoto A, Hanawa K, et al. Relationship between amikacin blood concentration and ototoxicity in low birth weight infants[J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(1):17-21.
- [31] Cone-Wesson B, Vohr BR, Sininger YS, et al. Identification of neonatal hearing impairment; infants with hearing loss[J]. *Ear Hear*, 2000, 21(5):488-507.
- [32] Zimmerman E, Lahav A. Ototoxicity in preterm infants; effects of genetics, aminoglycosides, and loud environmental noise[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(1):3-8.
- [33] Luft FC. Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1984, 13(Suppl A):23-30.
- [34] Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28096.
- [35] Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, et al. Postnatal renal function in preterm newborns; a role of diseases, drugs and therapeutic interventions[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(7):931-938.
- [36] Yao L, Zhang JW, Chen B, et al. Mechanisms and pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles underlying the low nephrotoxicity and ototoxicity of etimicin[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6):866-878.
- [37] Fuchs A, Zimmermann L, Bickle Graz M, et al. Gentamicin exposure and sensorineural hearing loss in preterm infants[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158806.

(责任编辑:冉明会)