

肠杆菌属所致院内呼吸道感染的耐药现状及治疗策略

赵 岚*, 王 玲(上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092)

中图分类号 R978.1;R378;R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2871-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.46

摘要 目的:为临床诊治肠杆菌属所致院内呼吸道感染提供参考。方法:通过查阅近年来国内外相关文献,对肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌所致的院内呼吸道感染的耐药现状,对临床的影响及治疗策略进行归纳和总结。结果:我国肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌耐药形势严峻,治疗产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌所致院内呼吸道感染可首选 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(如,哌拉西林/他唑巴坦)、替加环素或碳青霉烯类;治疗产碳青霉烯酶肠杆菌所致院内呼吸道感染可应用多黏菌素、替加环素、磷霉素。结论: β -内酰胺酶抑制剂复合制剂治疗产ESBLs肠杆菌的临床疗效好,不良反应少,可作为肠杆菌属所致院内呼吸道感染的合理选择。

关键词 院内呼吸道感染;肺炎克雷伯菌;大肠埃希菌;耐药现状;治疗策略

肠杆菌属中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌是导致院内呼吸道感染的重要致病菌,随着广谱抗生素在临床上的广泛使用,肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌通过产超广谱 β -内酰胺酶(Extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)获得了水解超广谱头孢菌素的能力,导致临床治疗失败。临床常使用碳青霉烯类药物治疗产ESBLs的革兰阴性杆菌所致的重症感染,但随着碳青霉烯类药物的大量使用,出现了碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌,给临床治疗带来挑战,治疗药物可选范围减小,寻找治疗产ESBLs和碳青霉烯酶肠杆菌属感染的抗生素,成为当前国内外学者的研究热点。笔者拟就肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌所致院内呼吸道感染的耐药现状及治疗策略作一综述,为临床更好地诊治肠杆菌属所致院内呼吸道感染提供参考。

1 产ESBLs肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对常见抗菌药物的耐药情况

在抗菌药物的高选择压力下,细菌不断进化,导致其耐药机制呈现多样化。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的主要耐药机制是细菌产ESBLs,导致细菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药。

1.1 产ESBLs肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药现状

1.1.1 产ESBLs肺炎克雷伯菌的检出率变化趋势 我国2005—2012年的CHINET耐药监测数据显示,产ESBLs肺炎克雷伯菌属的检出率较高:2005年为39.1%,2006年为45.2%,2007—2010年维持在43%左右,2011—2012年持续下降,2012年降低至33.7%^[1-8]。

1.1.2 肺炎克雷伯菌对临床常用抗菌药物的耐药趋势 我国2006—2011年Mohnarlin耐药监测数据显示,肺炎克雷伯菌对 β -内酰胺类抗生素耐药严重。其中,对青霉素类抗生素氨苄西林/舒巴坦的耐药率变化趋势不明显,维持在40%左右;对头孢菌素类抗生素耐药严重,对头孢唑林的耐药率为50%~60%,耐药趋势无明显变化;对头孢他啶的耐药率平均为40%,2006—2007年为22.3%,2008年达42.8%,2009—2011年维持在30%左右;对头孢吡肟的耐药率为20%~40%,2006—2007年为19.3%,2008年达42.7%,2009—2011年维持在20%左右;对氟喹诺酮类抗菌药物左氧氟沙星的耐药率维持在25%左右,2006—2008年约30%,2009—2011年约20%;对哌拉西林/他唑

巴坦的耐药率小于20%,2006—2011年呈逐年下降趋势^[9-13]。

1.2 产ESBLs大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药现状

1.2.1 产ESBLs大肠埃希菌的检出率变化趋势 我国2005—2012年CHINET耐药监测数据显示,产ESBLs的大肠埃希菌属的检出率较高,为38%~57%;2005年检出率最低,为38.9%,2006—2012年检出率维持在55%左右^[1-8]。

1.2.2 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药趋势 我国2006—2011年Mohnarlin耐药监测数据显示,大肠埃希菌对头孢菌素类的头孢噻肟耐药率高,达60%~70%;对头孢吡肟的耐药率2008年达61.7%,之后下降,维持在30%左右;对头孢他啶的耐药率2008年较2007年迅速增加,达61.6%,之后下降,维持在30%左右;对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为10%~20%;对氨基糖苷类的阿米卡星有较低的耐药率,均低于15%,且耐药趋势无明显变化;对氟喹诺酮类的左氧氟沙星有较高的耐药率,耐药率超60%,且耐药趋势无明显变化;对四环素类的米诺环素的耐药率维持在30%左右;对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率较低,均低于10%,且有下降趋势,2011年为5%,2006年为4.9%^[9-13]。

2 产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药现状

2000年,Munoz-Price LS等^[14]的研究报道,肠杆菌属细菌——肺炎克雷伯菌出现了产碳青霉烯类耐药株。曾贤铭等^[15]的研究发现,大肠埃希菌中碳青霉烯酶的产生相对ESBLs较低,尚不能成为大肠埃希菌感染治疗的严重威胁,但仍须重视。Wei ZQ等^[16]的研究表明,肠杆菌属细菌对碳青霉烯类抗生素耐药与产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)有关。KPC可存在于克雷伯菌属、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、沙雷菌属、弗劳地柠檬酸杆菌和铜绿假单胞菌等,除阴沟肠杆菌中KPC由染色体介导外,其余细菌中都通过质粒传播。我国2009年CHINET大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌耐药监测数据显示,14所医院对碳青霉烯类抗菌药物不敏感的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌检出率为1.21%(152/12 548),对比2007年的0.25%(24/9 781),耐碳青霉烯类肠杆菌菌株检出率上升明显^[17]。

3 耐药肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对临床的影响

20世纪80年代以来,下呼吸道感染的细菌不再是革兰阳性球菌,如肺炎球菌、葡萄球菌等占主要地位,而以革兰阴性杆菌为主^[18]。产ESBLs的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌常出现多重耐药,使治疗药物的选择受限,对青霉素类、头孢菌素类

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:021-25077205。E-mail:zhaolanxh@aliyun.com

和单酰胺类药物耐药,治疗效果不佳,增加了广谱 β -内酰胺抗菌药物治疗失效的几率,使病死率升高,同时也延长住院时间,增加了患者身体负担和经济负担。

3.1 产ESBLs肺炎克雷伯菌对临床的影响

李从荣等^[19]对38例产ESBLs肺炎克雷伯菌所致院内呼吸道感染患者作对照研究显示,患者病死率为26.3%,高于非ESBLs组的病死率7.6%,差异有统计学意义($P<0.01$)。唐兴敏等^[20]对186例肺炎克雷伯菌所致院内呼吸道感染进行数据分析,显示院内呼吸道感染患者痰液中检出产ESBLs菌株56株,检出率为30.1%,其主要来自于院内获得性肺炎克雷伯菌肺炎患者。186例患者中死亡16例,病死率为8.6%,其中130例非产ESBLs菌株感染患者死亡6例,病死率为4.6%。56例产ESBLs菌株感染患者死亡10例,病死率高达17.9%。可见,产ESBLs菌株肺炎患者死亡率显著高于非产ESBLs菌株肺炎患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 产ESBLs大肠埃希菌对临床的影响

李正龙^[21]对55例大肠埃希菌感染患者作对照研究,其中产ESBLs大肠埃希菌感染患者30例为试验组,其他患者为对照组。试验组和对照组的总住院天数分别为51.2、22.1 d,院内感染率分别为83.3%、44.0%,治愈率分别为63.3%、92.0%,死亡率分别为10%、4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究表明,感染产ESBLs大肠埃希菌患者的治愈率明显低于对照组,其院内感染发生率、住院天数等则明显高于对照组。

3.3 产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对临床的影响

自2000年以来,碳青霉烯酶家族陆续在美国的新英格兰和亚特兰大被发现,主要发现于克雷伯菌属,在其他菌株如大肠埃希菌中也有发现。目前,产碳青霉烯酶肠杆菌属感染给临床诊治带来诸多困难,主要有:(1)微生物学检测落后于临床治疗,碳青霉烯酶产生菌隐藏在患者体内不能被及时检出,使诊断难度增加,且这类细菌表现出高度耐药,会导致有效治疗的延误和临床治疗的失败。(2)临床有关产碳青霉烯酶菌株引起感染的治疗数据不多,临床可供选择的有效抗菌药物有限,且产碳青霉烯酶菌株同时产ESBLs,或合并其他耐药机制,如外膜通透性增加、药物作用位点改变、主动外排系统的活跃等,使得临床抗菌药物的选择更加困难。

4 耐肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌属所致院内呼吸道感染的治疗策略

耐药肠杆菌所致院内呼吸道感染,不及时采取有效的治疗干预措施,会加重病情,使病死率升高。治疗耐药肠杆菌属所致感染,需了解耐药肠杆菌感染的风险因素和临床常用的治疗方案,结合临床经验对患者进行个体化治疗。国内外学者的研究表明,感染产ESBLs和碳青霉烯酶肠杆菌与长期住院、入住重症监护室(ICU)、插管、机械通气、既往接受抗菌治疗等因素有关,此类患者为耐药肠杆菌感染高危人群,临床诊治时须引起重视。根据国内外相关指南推荐,治疗产ESBLs肠杆菌所致院内呼吸道感染可选哌拉西林/他唑巴坦、替加环素或碳青霉烯类药物,治疗产碳青霉烯酶肠杆菌所致院内呼吸道感染可应用多黏菌素、替加环素、磷霉素或联合用药方案。

4.1 产ESBLs肠杆菌感染的危险因素及治疗策略

4.1.1 产ESBLs肠杆菌感染的危险因素 Wu UI等^[22]进行的一项回顾性对照研究,评估血流感染患者产ESBLs肠杆菌感染的高危因素。研究表明,住院时间延长[>14 d,比值比(OR):5.43,95%置信区间(CI):2.42~12.20, $P=0.001$]、机械

通气(OR:17.76,95% CI:2.29~137.59, $P=0.001$)、插管(OR:7.68,95% CI:3.02~19.53, $P=0.001$)、既往抗菌治疗(OR:2.93,95% CI:1.18~7.30, $P=0.021$)、入住ICU(OR:1.92,95% CI:1.92~117.27, $P=0.001$)等,是产ESBLs大肠埃希菌感染的高危因素。分析感染原因,是由于产ESBLs大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌通过质粒传播,医院环境中细菌较多,特别是ICU,细菌多为耐药菌;接受 β -内酰胺类抗菌药物治疗的患者,敏感菌被杀灭,耐药菌增殖成优势菌,导致感染;接受插管或机械通气可能会因医疗器械带菌而被感染。

4.1.2 产ESBLs肠杆菌感染的治疗策略 治疗产ESBLs肠杆菌所致院内呼吸道感染,临床治疗方案可参考国内外专家共识或指南。2008年,亚洲HAP工作组专家^[23]共识建议,治疗产ESBLs肠杆菌属细菌感染患者,可应用哌拉西林/他唑巴坦、替加环素或碳青霉烯类药物。2010年,产ESBLs细菌感染防治专家^[24]共识建议,治疗产ESBLs肠杆菌属细菌所致轻中度感染患者,可首选复方 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂(哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸等)。对治疗效果不佳的患者,可换用碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南、美罗培南、厄他培南、帕尼培南)。对产ESBLs肠杆菌属细菌所致重症感染患者,首选碳青霉烯类抗菌药物或联合治疗方案。2011年,多重耐药(MDR)专家^[25]共识推荐,治疗重症感染的MDR肠杆菌属感染患者,采用经验性治疗时,单一感染可应用哌拉西林/他唑巴坦、替加环素、碳青霉烯类、多黏菌素;混合阳性和阴性菌感染可应用抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)药物联合哌拉西林/他唑巴坦或碳青霉烯类或多黏菌素,以及替加环素单药或联合抗铜绿假单胞菌药物。当进行目标性治疗时,可应用哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类、磷霉素、替加环素、氟喹诺酮类、多黏菌素。综合国内外专家指南推荐,治疗产ESBLs肠杆菌所致院内呼吸道感染,可首选哌拉西林/他唑巴坦、替加环素或碳青霉烯类, β -内酰胺酶抑制剂哌拉西林/他唑巴坦治疗产ESBLs细菌感染具有疗效好、不良反应少等优点。吴华等^[26]于2001年8月—2003年8月进行的一项开放性、随机对照研究,纳入60例中、重度下呼吸道感染的住院患者。研究显示,试验组(哌拉西林/他唑巴坦)与对照组(头孢哌酮/舒巴坦)治疗中、重度医院获得性感染患者,治疗有效率分别为98%、90%,治愈率为68.6%、63.3%,差异无统计学意义($P>0.05$)。哌拉西林/他唑巴坦对肺炎克雷伯菌的有效清除率达87.5%,不良反应均为轻度。祁淑香等^[27]进行的一项随机对照研究,纳入68例下呼吸道感染的住院患者。研究显示,试验组(哌拉西林/他唑巴坦)与对照组(头孢他啶)的有效率分别为94%和91%,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.2 产碳青霉烯酶肠杆菌感染的危险因素及治疗策略

4.2.1 产碳青霉烯酶肠杆菌感染的危险因素 2007—2010年,Martin ET等^[28]进行的一项纳入182例伴有ESBLs肠杆菌感染的血型感染患者的研究,分析产碳青霉烯酶肠杆菌感染的危险因素。研究表明,入住ICU(OR:2.5,95% CI:0.9~7.0, $P=0.10$)、意识障碍(OR:2.9,95% CI:0.8~10.4, $P=0.11$)、居住在长期护理机构(OR:3.2,95% CI:0.9~11.5, $P=0.08$)、住院前3月接受抗菌治疗(OR:3.4,95% CI:0.7~15.4, $P=0.12$)、入院时基础功能差(OR:4.1,95% CI:0.9~18.5, $P=0.07$)、伴有神经系统疾病(OR:5.6,95% CI:1.7~18.1, $P=0.004$)等是产碳青霉烯酶感染的高危因素。Borer A等^[29]进行的一项研究,纳入464例存在碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌感染患

者,分析产碳青霉烯酶肠杆菌感染的风险因素。研究表明,糖尿病(OR:4.362,95%CI:1.297~14.671, $P=0.017$)、先前接受侵入性治疗(OR:5.737,95%CI:1.3~25.171, $P=0.021$)、先前接受碳青霉烯类治疗(OR:9.75,95%CI:1.76~70.67, $P=0.002$)等也是产碳青霉烯酶肠杆菌感染的高危因素。分析感染原因,类似于产ESBLs肠杆菌感染是由于产碳青霉烯酶肠杆菌通过质粒传播,长期在细菌多的护理环境或细菌耐药机制复杂的ICU易被感染;基础功能差,伴有其他疾病如神经系统疾病、糖尿病等,患者自身免疫力低下,易被细菌侵入;侵入性治疗是因医疗器械带菌而被感染;接受碳青霉烯类药物治疗会导致敏感菌被杀灭,耐此药菌繁殖成长为优势菌而感染。

4.2.2 产碳青霉烯酶肠杆菌感染的治疗策略 2011年,MDR专家^[25]共识建议,治疗产碳青霉烯酶肠杆菌可应用多黏菌素、替加环素、磷霉素。多黏菌素由于其肾毒性和神经毒性,在临床上并不常用,但可以与其他抗菌药物联合应用,提高治疗效果并预防细菌耐药性的出现。目前,很多文献中都提及产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的联合治疗方案,如多利培南和厄他培南联合应用比单独应用效果更好。新的 β -内酰胺酶抑制剂NXL104和头孢他啶联用治疗产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌所致感染也十分有效^[26]。

5 结语

我国产ESBLs肠杆菌属的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的检出率较高,分别为33%~46%、38%~57%。对常用抗菌药物的耐药性各有差异,肺炎克雷伯菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、左氧氟沙星耐药率相对较低。大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦耐药相对较低。目前,产碳青霉烯酶肠杆菌的临床分离率还不太高,但呈逐年上升趋势。综合国内外推荐的治疗指南,治疗产ESBLs肠杆菌引起的院内呼吸道感染可首选哌拉西林/他唑巴坦、替加环素或碳青霉烯类药物。治疗产碳青霉烯酶肠杆菌所致院内呼吸道感染可应用多黏菌素、替加环素、磷霉素或联合用药。

目前,广谱抗生素在治疗院内呼吸道感染上广泛应用,耐药肠杆菌属菌株不断增加,多为产ESBLs菌株,产碳青霉烯酶的菌株也在逐渐增加。随着耐药机制的变迁,临床治疗难度增大,特别是产碳青霉烯酶肠杆菌方面的临床治疗数据比较少,检测难度大,给临床治疗带来极大的困难,不仅需要临床医师了解经验用药和目标用药方案,各地、各医疗机构还应积极采取综合防治措施。应建立细菌耐药监测体系,及早发现和定期报告本地区、本单位耐药菌的传播趋势和耐药模式;合理规范化使用抗生素,对个体患者目标用药;加强医院环境中的消毒隔离措施及医务工作者在临床治疗中的无菌操作技术,减少和控制医院内交叉感染;加强对医护人员及患者的教育,提高其对控制耐药菌重要性的认识,防止产ESBLs和产碳青霉烯酶菌株的发生及播散,预防医院感染的发生;对已经感染此类细菌的患者应进行接触隔离。针对肠杆菌属细菌耐碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制,方便快捷的检测方法有待国内外学者进一步研究开发,新型药物的研制亟待继续深入,以期寻求能更佳防治耐碳青霉烯类肠杆菌的方法。

参考文献

[1] 汪复.2005年中国CHINET细菌耐药性监测结果[J].中国感染与化疗杂志,2006,6(5):289.
[2] 汪复.2006年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(1):1.

[3] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2007年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(5):325.
[4] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2008年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(5):321.
[5] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2009年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325.
[6] 朱德妹,汪复,胡付品,等.2010年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(5):321.
[7] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2011年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321.
[8] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321.
[9] 肖永红,王进,赵彩云,等.2006-2007年Mohnarin细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(8):1051.
[10] 肖永红,王进,朱燕,等.Mohnarin2008年度全国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,20(16):2377.
[11] 李耘,吕媛,薛峰,等.我国2009至2010年MOHNARIN项目临床分离常见病原菌的耐药监测[J].中华检验医学杂志,2012,35(1):67.
[12] 肖永红,沈萍,魏泽庆,等.Mohnarin2010年度全国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2011,21(23):4896.
[13] 肖永红,沈萍,魏泽庆,等.Mohnarin2011年度全国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,22(22):4946.
[14] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9):785.
[15] 曾贤铭,叶慧,于婷婷,等.呼吸系统感染大肠埃希菌耐药性及3种 β -内酰胺酶变迁研究[J].中国基层医药,2012,19(6):882.
[16] Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2):763.
[17] 卓超,苏丹虹,倪语星,等.2009年中国CHINET大肠埃希菌和克雷伯菌属细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(6):430.
[18] 管雯.呼吸道感染的病原菌分布及耐药性分析[J].检验医学与临床,2011,8(1):39.
[19] 李从荣,李清泉.产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌医院感染肺炎临床危险因素病例对照研究[J].微循环学杂志,2005,15(4):84.
[20] 唐兴敏,谢晓冬.186例下呼吸道感染肺炎克雷伯菌药敏结果分析[J].中国初级卫生保健,2010,24(1):117.
[21] 李正龙.呼吸内科感染产ESBLs大肠埃希菌的临床分析[J].求医问药,2013,11(2):32.
[22] Wu UI, Yang CS, Chen WC, et al. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2010, 43(4):310.
[23] Song JH, Asian Hospital Acquired Pneumonia Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group[J]. *Am J Infect Control*,

唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的研究进展

毛振沙*, 肖农[#](重庆医科大学附属儿童医院康复科, 重庆 400014)

中图分类号 R971.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2874-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.47

摘要 目的:为唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的临床实践提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的研究进展进行归纳和总结。结果:唑尼沙胺是一种广谱的新型抗癫痫药,具有较好的生物利用度,口服吸收迅速完全。儿童用药的剂量范围为2~12 mg/(kg·d),维持剂量为8~8.5 mg/(kg·d)。唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫安全有效,可作为儿童癫痫综合征(婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut综合征和青少年肌阵挛性癫痫)的二线药物。结论:唑尼沙胺单药或添加治疗儿童耐药性癫痫具有良好的疗效、安全性及耐受性,为儿童耐药性癫痫治疗提供更多选择。

关键词 唑尼沙胺;儿童;耐药性癫痫;药动学;疗效;安全性

癫痫(Epilepsy)是小儿神经系统常见疾病之一。全世界癫痫患者约为5 000万,其中4 000万患者在发展中国家^[1]。我国癫痫患者约900万,大部分起病于儿童期^[2]。约20%~30%癫痫患儿经过2种或2种以上抗癫痫药(Antiepileptic drugs, AEDs)正规治疗后仍不能控制发作,称为药物难治性癫痫或耐药性癫痫。2000年,唑尼沙胺(Zonisamide)作为新一代AEDs被美国食品与药物管理局(FDA)批准上市。与传统AEDs相比,新型AEDs没有或少有肝酶诱导作用,少有药物间相互作用和不良反应,为耐药性癫痫的治疗带来了更多希望,受到关注^[3]。国内鲜有唑尼沙胺治疗耐药性癫痫的研究报道,在儿童耐药性癫痫中的应用与研究更是罕见,现就唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的作用机制、药动学和剂量推荐、疗效分析、安全性与耐受性研究作一综述,旨在更好地指导儿童耐药性癫痫的治疗。

1 作用机制

唑尼沙胺是磺胺类AEDs,活性成分是1,2-苯异噁唑3-甲基磺酰胺,最终以药物原型或葡萄糖苷酸形式经尿液排泄^[4]。其抗癫痫的主要作用机制是通过阻滞电压依赖型钠离子通道和T型钙离子通道,阻滞神经元同步放电和癫痫性活动,抑制癫痫

发作的扩散^[4];另一种潜在作用机制是对过量一氧化氮产物和自由基产生抑制效应。Mori A等^[5]研究发现,唑尼沙胺通过清除过多一氧化氮来调节与癫痫发作起源和扩散密切相关的环鸟苷酸形成,也可以抑制小鼠铁诱导致痫灶内的脂质过氧化。通过这些效应保护神经元免受自由基损伤,维持神经元细胞膜的稳定性。

2 药动学和剂量推荐

2.1 药动学

唑尼沙胺具有好的生物利用度(>95%)及线性药动学特征,口服吸收迅速、完全,2~6 h达到峰浓度,在血浆中的半衰期约为63 h,达到稳定的剂量可以维持稳态达14 d^[6]。唑尼沙胺属于红细胞载药,有利于组织间的分布,经毛细血管运输穿过血脑屏障,从而平衡穿过血脑屏障的药物浓度^[6]。

传统AEDs会影响其他药物在肝脏的代谢,在添加治疗时,药动学的相互作用较常见,且可能干扰一些内源性物质的转换率,如激素、维生素^[7]。目前,大量研究报道唑尼沙胺不影响其他常用AEDs的药动学,也不抑制细胞色素P₄₅₀(CYP)活性,而CYP3A4酶诱导物或抑制剂可能会改变唑尼沙胺的药动学^[7-9]。Mandelbaum DE等^[10]研究发现,唑尼沙胺联合左乙拉西

- 2008,36(4):83.
- [24] 产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家委员会.产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):207.
- [25] Kanj SS, Kanafani ZA.Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa[J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(3):250.
- [26] 吴华,梁剑辉,刘晓青.哌拉西林/他唑巴坦治疗中重度下呼吸道感染的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2005,15(5):577.

- [27] 祁淑香,肖泉,朱凤鸽,等.哌拉西林/他唑巴坦治疗下呼吸道感染临床疗效[J].中国药师,2003,6(8):508.
- [28] Martin ET, Tansek R, Collins V, et al.The carbapenem-resistant Enterobacteriaceae score: a bedside score to rule out infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients[J].*Am J Infect Control*, 2013, 41(2):180.
- [29] Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al.Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant K pneumoniae[J].*Am J Infect Control*, 2012, 40(5):421.
- [30] 王立新,胡志东.产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的研究进展[J].国际流行病学传染学杂志,2011,38(5):349.

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:神经康复。电话:023-63633040。E-mail:1006143712@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,教授。研究方向:神经康复。电话:023-63633040。E-mail:xiaonongwl@163.com

(收稿日期:2015-04-21 修回日期:2015-05-19)

(编辑:陶婷婷)