

儿童化脓性脑膜炎药物治疗循证指南的系统评价

张宏亮^{1*}, 李 南², 黄振光¹, 廖乙媚³, 刘滔滔^{1#}(1.广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021; 2.河南省洛阳正骨医院临床药学室, 河南 洛阳 471002; 3.广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2948-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.22

摘要 目的:系统评价儿童化脓性脑膜炎药物治疗的相关循证指南,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、美国国立指南数据库(NGC)、国际指南数据库(GIN)、TRIP 指南数据库以及国内外各大医学会和行业机构网站,纳入儿童化脓性脑膜炎治疗的循证指南,提取资料并评价质量后,再进行循证评价。结果:最终纳入 3 篇指南,制定时间为 2004—2012 年,分别来自美国、英国、澳大利亚。3 篇指南最终推荐均为 B 级,在指南研究与评价的评审工具(AGREE II)涉及的各项领域中“范围与目的”和“清晰性”的总体得分最高,均超过 70%,而得分普遍较低的是“应用性”。化脓性脑膜炎新生儿推荐采用青霉素类联合头孢噻肟,而对于婴幼儿和儿童则推荐头孢噻肟或头孢曲松(疑有肺炎链球菌感染时联合万古霉素)。治疗剂量和疗程各指南有一定差异,新生儿疗程通常应更长。各指南对糖皮质激素的使用均持赞成态度。结论:儿童化脓性脑膜炎药物的选择,各指南推荐内容基本一致,无地区差异,但剂量和疗程有一定差异。各指南对证据级别和推荐强度的划分标准不一,有待进一步完善,同时各指南在制定的严谨性和应用性上要进一步加强。

关键词 化脓性脑膜炎;儿童;指南研究与评价的评审工具 II;系统评价;循证指南

Evidence-based Guidelines on Medication Therapy for Purulent Meningitis in Children: A Systematic Review
ZHANG Hongliang¹, LI Nan², HUANG Zhenguang¹, LIAO Yimei³, LIU Taotao¹(1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2.Clinical Pharmacy Room, Luoyang Orthopedic-traumatological Hospital, Henan Luoyang 471002, China; 3.College of Pharmaceutical Science, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the related evidence-based guidelines of purulent meningitis in children, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, CBM, Wanfang Database, CJFD and VIP, NGC, GIN, TRIP and websites of domestic and international medical associations and industry bodies, the treatment guidelines about purulent meningitis in children were collected. Evidence-based evaluation was performed after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Finally 3 guidelines were enrolled in total, with development time ranging from 2004 to 2012, from USA, Britain and Australia, respectively. All of the recommendations were level B, "scope and purpose" and "clarity" showed the higher scores in AGREE II, more than 70%, and "applicability" showed generally low scores. Penicillin and cefotaxime were recommended in purulent meningitis of neonates, and vancomycin combined with cefotaxime or ceftriaxone were recommended for infants and children(it was combined with vancomycin when *Streptococcus pneumoniae* infection was suspected). The dose and duration of each guideline were certain different, and the period of treatment should be longer in neonates. In addition, the glucocorticoid was recommended in all guidelines. CONCLUSIONS: The recommendations of medicines for the treatment of purulent meningitis are basically unanimous, with no regional difference, but there are some differences about dose and the course of treatment. In addition, the classification criteria of the levels of evidence and recommendation are still suboptimal, which needs further improvement. And guidelines on purulent meningitis should be improved in "rigour" and "applicability" in future.

KEYWORDS Purulent meningitis; Children; AGREE II; Systematic review; Evidence-based medication

化脓性脑膜炎是由细菌引起的脑膜急性炎症病变,该病起病急、进展快,常伴有不同程度的神经系统后遗症,老少均可罹患,但绝大多数发生在<5岁的儿童^[1-2]。早期准确的诊断和有效的药物治疗是化脓性脑膜炎治愈及改善预后的重要保证。儿童作为高风险用药人群,如何保证其安全、合理用药是药学人员一直努力的方向之一。本研究采用循证医学的方法,检索国内外儿童化脓性脑膜炎治疗的循证指南,采用指南

研究与评价的评审工具(Appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE) II^[3]系统评价各指南的质量,并对各指南的推荐进行对比、分析,旨在为我国儿童化脓性脑膜炎的临床诊疗和指南制定提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①国内外公开发表的循证指南,所有指南应有系统检索文献过程和评价证据质量或/和推荐意见强度过程;②治疗对象年龄为 0~18 岁;③干预措施包含药物治疗;④语种限定为中文和英文。

1.1.2 排除标准 ①重复的指南;②同一机构制定的治疗相

* 主管药师,硕士。研究方向:循证药学。电话:0771-5356154。
E-mail:277749097@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学与医院药学。
电话:0771-5356154。E-mail:liutaotao66@sohu.com

同疾病的旧版本指南。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、美国国立指南数据库(NGC)、国际指南数据库(GIN)、TRIP 指南数据库以及国内外各大医学会和行业机构网站,包括美国疾病控制预防中心(CDC)、美国感染病学会(IDSA)、美国儿科协会(AAP)、世界卫生组织(WHO)、中国卫生和计划生育委员会、中国临床指南文库和中国临床指南协作网等。中文检索词包括“化脓性脑膜炎”“细菌性脑膜炎”“化脑”“指南”“推荐”;英文检索词包括“Suppurative meningitis”“Purulent meningitis”“Bacterial meningitis”“Guideline”“Recommendation”。检索时限均从各数据库建库起至2015年10月。

1.3 资料提取

由两位评价者独立阅读题目和摘要,排除不符合条件的文献,之后阅读全文筛选,如遇分歧则经小组讨论解决。提取的资料包括指南发布组织及国家、制定或更新时间、制定组织、指南名称、推荐意见、用药方案等相关信息。

1.4 质量评价

两位研究者根据 AGREE II 评价纳入指南的质量^[4-5]。指南的推荐分为3级。A级(推荐):涉及的6个领域得分均≥60%,可不更改直接推荐;B级(不同程度修改完善后推荐):得分≥60%的领域数≥3,但有得分<30%的领域,需要不同程度修改完善;C级(不推荐):得分<30%的领域数≥3,由于指南制定方法较差或证据质量差暂时不推荐^[6]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。用组内相关系数(ICC)检查评价者评分结果的一致性并判定一致性程度的标准,ICC 值介于0~1,ICC<0.4表示一致性差,>0.75表示一致性较好。

2 结果

2.1 纳入指南基本信息

初检出相关指南31篇,全部为英文指南。先剔除21篇重复的指南,然后根据排除标准剔除4篇;再阅读全文,排除质量较差的文献3篇;最终共纳入3篇儿童化脓性脑膜炎治疗指南^[7-9]。3篇指南均为循证指南,分别来自美国 IDSA、英国苏格兰学院指南网络(SIGN)和澳大利亚新南威尔斯州卫生部(NSW Health)。纳入指南基本信息见表1。3篇指南均涉及细菌性脑膜炎的早期处理、诊断评估、治疗用药等内容。美国 IDSA 指南所覆盖的人群较广泛,包括成人、儿童以及婴儿,该指南在针对不同致病菌的抗菌药物选择、药物的剂量及疗程方面阐述较为具体。英国 SIGN 指南主要适用人群为儿童和年轻人,主要涉及化脓性脑膜炎相关内容。澳大利亚 NSW Health 指南针对人群为婴儿和儿童,该指南与美国 IDSA 指南所涉及的内容有一定的相似性。

表1 纳入指南基本信息

Tab 1 Basic information of included guidelines

指南序号	国家	制定年份	发布组织	指南名称	作者数	页数	参考文献数
1	美国	2004	IDSA	Practice guidelines for the management of bacterial meningitis ^[7]	7	18	120
2	英国	2008	SIGN	Management of invasive meningococcal disease in children and young people ^[8]	28	53	144
3	澳大利亚	2012	NSW Health	Infants and children: a cute management of bacterial meningitis ^[9]	9	41	46

2.2 质量评价

纳入指南的所有条目 ICC 值均>0.75, AGREE II 涉及的所有领域得分情况见表2。

表2 纳入指南的 AGREE II 评分(%)

Tab 2 AGREE II scores of included guidelines(%)

序号	范围与目的	参与人员	制定的严谨性	清晰性	应用性	编辑的独立性	≥60%领域数	≤30%领域数	推荐级别
1	75.00	64.17	48.54	86.11	33.75	77.08	4	0	B
2	75.00	86.11	60.42	75.00	50.08	37.50	4	0	B
3	83.33	70.89	33.44	75.00	34.75	25.00	3	1	B

2.3 指南推荐的药物治疗内容

2.3.1 抗菌治疗方案 3篇指南推荐的儿童化脓性脑膜炎经验抗菌治疗方案见表3。由表3可知,0~<3个月婴儿常见的致病菌为无乳链球菌、大肠杆菌和单核细胞增多性李斯特菌等,治疗药物则通常采用青霉素类联合头孢噻肟;婴幼儿和儿童则以肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和流感嗜血杆菌等为常见致病菌,治疗药物则以第三代头孢菌素类抗菌药物为主,若疑有肺炎链球菌感染,则应联合万古霉素(耐药的肺炎链球菌脑膜炎必须联合),而当培养确认肺炎链球菌对青霉素和第三代头孢菌素类抗菌药物敏感时,应停用万古霉素。同时,不建议万古霉素单独应用。

表3 儿童化脓性脑膜炎经验抗菌治疗

Tab 3 Empirical antimicrobial treatment for purulent meningitis

年龄	常见致病菌	推荐抗菌治疗方案
0~<3个月	无乳链球菌、大肠杆菌、单核细胞增多性李斯特菌、克雷伯菌属	青霉素或氨苄西林+头孢噻肟,氨苄西林+氨基糖苷类
>3~23个月	脑膜炎奈瑟菌、无乳链球菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌	头孢曲松或头孢噻肟
2岁以上	脑膜炎奈瑟菌	头孢曲松或头孢噻肟
所有年龄	肺炎链球菌	疑有肺炎链球菌感染时,以上方案应联合万古霉素(耐药的肺炎链球菌脑膜炎必须联合);当细菌培养确认肺炎链球菌对青霉素和第三代头孢菌素敏感时,应停用万古霉素。同时,万古霉素不建议单独应用

2.3.2 抗菌药物的剂量 指南1和指南3结合年龄对化脓性脑膜炎患儿抗菌药物的剂量和给药间隔进行了详细的描述,详见表4表中:1.极低体质量(<2 000 g)新生儿建议给药方法为小剂量、长间隔;2.需监测血清药物峰浓度、谷浓度;3.每日最高剂量600 mg;4.剂量按甲氧苄啶计算;5.维持血清药物谷浓度为15~20 μg/ml。

2.3.3 抗菌治疗的疗程 抗菌治疗应静脉给药,确保药物在脑脊液(CSF)中达到足够的浓度。新生儿疗程应更长些,CSF 细菌培养阴性后再治疗2周,或总疗程≥3周。各指南推荐的不同致病菌抗菌治疗的疗程见表5。

2.3.4 糖皮质激素的使用 指南1指出,对于怀疑或证实为化脓性脑膜炎的患儿,应考虑辅以地塞米松治疗。激素的使用可减少炎症反应,从而有效改善化脓性脑膜炎患儿病理生理学状况。对于婴幼儿,指南1强烈建议B型流感嗜血杆菌脑膜炎患儿应用地塞米松。但新生儿化脓性脑膜炎是否应用地塞米松的资料尚不充分。与之相似,指南3推荐对于≥3个月的儿童,疑为急性化脓性脑膜炎者应尽早给予糖皮质激素(地塞米松),同时亦无充分的证据应用于<3个月的婴儿。指南2不建议对脑膜炎球菌败血症患儿使用糖皮质激素,血管收缩抵抗性休克除外。而对于已经按照病因不明的化脓性脑膜炎治疗或确诊为脑膜炎球菌感染的患儿,应在首次给予抗菌药物的同时或在24 h内静脉给予地塞米松。地塞米松的给药剂量指南2和3均推荐0.15 mg/kg, q6h,持续4 d。

3 讨论

表4 儿童化脓性脑膜炎抗菌治疗剂量推荐(mg/kg)

Tab 4 Recommended dosage of antimicrobial treatment for purulent meningitis in children(mg/kg)

抗菌药物	一日总量					
	新生儿				婴幼儿	给药间隔时间,h
	0~7 d ¹	给药间隔时间,h	8~28 d ¹	给药间隔时间,h		
阿米卡星 ²	15~20	12	30	8	20~30	8
氨基西林	150	8	200	6~8	300	6
头孢吡肟					150	8
头孢噻肟	100~150	8~12	150~200	6~8	200~300	6~8
头孢他啶	100~150	8~12	150	6~8	150	8
头孢曲松					80~200	12~24
氯霉素	25	24	50	12~24	75~100	6
庆大霉素 ³	5	12	7.5	8	7.5	8
美洛培南					120	8
奈夫西林	75	8~12	100~150	6~8	200	6
苯唑西林	75	8~12	100~150	6~8	200	6
青霉素G	90~120	8~12	120~240	6~8	180~360	4~6
利福平			10~20	12	10~20 ¹	12~24
妥布霉素 ³	5	12	7.5	8	7.5	8
复方新诺明 ⁴					10~20	6~12
万古霉素 ³	20~30	8~12	30~45	6~8	60	6

表5 儿童化脓性脑膜炎不同致病菌抗菌治疗的疗程推荐

Tab 5 Course of treatment for purulent meningitis of various pathogenic bacteria

致病菌	疗程,d	来源
脑膜炎奈瑟菌	7	指南1、指南2、指南3
流感嗜血杆菌	7~10	指南1、指南3
肺炎链球菌	10~14	指南1、指南3
无乳链球菌	14~21	指南1、指南3
需氧革兰阴性杆菌	21	指南1、指南3
单核细胞增多性李斯特菌	21	指南1、指南3
培养结果阴性,但CSF细胞增多明显时	≥7	指南3

本研究纳入的3篇指南均为循证指南,总体质量适中,均为B级。在AGREE II涉及6个领域中“范围与目的”和“清晰性”总体得分最高,均超过70%。而得分普遍较低的领域是“应用性”,即指南的实施受到一定的阻碍。这是由于不同机构对指南的依从情况差异较大,各种因素诸如“先入为主”“授权”“重新执行”等均阻碍了指南的实施^[9]。因此,要想促进指南的顺利实施,应制定相应的配套措施,如制定指南摘要和流程图、对指南进行翻译等。此外,指南制定的成本通常很高,往往需要政府及商业团体资助,利益冲突不可避免。有研究表明,若指南未能声明利益冲突,推荐建议可能受到多方利益影响^[10]。在本研究中,指南1在该方面(编辑的独立决策)完成得稍好,该领域得分超过50%,而指南2和指南3则均低于40%。指南制定过程的严谨性是指南质量的保证,而3篇指南中仅指南2严格按照循证的方法进行制定,对指南的制定过程进行了详细说明。

化脓性脑膜炎循证用药的推荐,对于新生儿,3篇指南均推荐采用青霉素类联合头孢噻肟,而对于婴幼儿和儿童则推荐头孢噻肟或头孢曲松(视情况联合万古霉素)。抗菌疗程多根据经验而非临床试验结果而定,新生儿疗程应更长。给药方式宜静脉给药,确保药物在CSF中达到足够的浓度。此外,3篇指南均推荐联合应用糖皮质激素。然而,对于青霉素或头孢菌素高度耐药的肺炎链球菌引起的脑膜炎,应用地塞米松是否有害尚有争论。由于该类患者通常需联用万古霉素治

疗,而地塞米松减轻炎症反应的同时亦减少万古霉素穿透CSF的量,延误CSF中细菌的清除。因此,尚需进一步的临床研究加以验证。

我国原卫生部于2012年发布的《国家抗微生物治疗指南》对儿童化脓性脑膜炎的治疗进行了描述^[11]。与本研究中的指南相比,《国家抗微生物治疗指南》在经验治疗方面仅把儿童年龄分为早产儿至<1个月和1个月至18岁两个范围。相比之下,本研究指南年龄范围划分更为具体,分为0~<3个月、≥3~23个月和2岁以上。对于经验用药的选择以及致病菌明确之后的药物选择所有指南基本一致。在治疗疗程方面,《国家抗微生物治疗指南》推荐流感嗜血杆菌和单核细胞增多性李斯特菌疗程均为10~14 d,本研究指南则分别推荐为7~10 d和21 d。

综上所述,儿童化脓性脑膜炎药物的选择,各指南推荐内容基本一致,无地区差异,但剂量和疗程有一定差异。各指南对证据级别和推荐强度的划分标准不一,有待进一步完善;同时,各指南在制定的严谨性和应用性上要进一步加强。此外,本研究纳入指南数量较少,仅有3篇,且语种全部为英文,因此评价结果可能存在一定的偏倚,此结论需谨慎对待。

参考文献

- [1] 何祚光,吴升华.实用临床诊疗规范:儿科:神经系统疾病[J].中国实用乡村医生杂志,2011,18(10):19.
- [2] 陈勇川,朱卫民.细菌性脑膜炎的抗菌药物治疗进展[J].中国药房,2009,20(11):866.
- [3] 韦当,王聪尧,肖晓娟,等.指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读[J].中国循证儿科杂志,2013,8(4):316.
- [4] 张宏亮,廖乙媚,刘滔滔.儿童吉兰-巴雷综合征临床指南的系统评价及循证用药[J].临床儿科杂志,2014,32(7):686.
- [5] 张宏亮,黄振光,邹小琴,等.儿童病毒性脑炎药物治疗循证指南的系统评价[J].国际神经病学神经外科学杂志,2015,45(6):505.
- [6] 崔世超,侯海燕,李幼平,等.不孕症临床指南的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(8):947.
- [7] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004,39(9):1267.
- [8] Theilen U, Wilson L, Wilson G, et al. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines[J]. BMJ, 2008, 336(7657):1367.
- [9] NSW Department of Health. Infants and children: a cute management of bacterial meningitis. NSW Department of Health, 2012[EB/OL]. [2015-06].http://www.health.nsw.gov.au/policies/pd/2013/PD2013_044.html.
- [10] Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, et al. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs[J]. Int J Qual Health Care, 2003,15(1):31.
- [11] 卫生部医政司.国家抗微生物治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2012:128.

(收稿日期:2015-08-01 修回日期:2016-05-18)

(编辑:申琳琳)