

利奈唑胺在儿科应用研究进展

佟若菲¹, 金玉洁²

1. 天津市儿童医院, 天津 300060

2. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: 利奈唑胺 (linezolid) 是第一个临床应用的新型噁唑烷酮类抗生素, 通过抑制细菌蛋白质的合成达到抑菌的作用。因利奈唑胺独特的作用位点和方式, 故不易与其他基于抑制蛋白合成发挥抗菌作用的药物发生交叉耐药, 而本身也不易诱导产生耐药性, 其临床疗效已经得到一系列 III 期临床研究证明。现就其作用机制、儿科临床应用及不良反应进行综述。

关键词: 利奈唑胺; 噁唑烷酮; 革兰阳性菌; 临床应用; 不良反应

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)01-0066-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.01.019

Application of linezolid in pediatrics

TONG Ruo-fei¹, JIN Yu-jie²

1. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300060, China

2. Center for Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Linezolid is the first new antibiotics of oxazolidinone class in clinical application to play inhibitory effect by inhibiting bacterial protein synthesis. Linezolid has the unique site and way of action so it is not easy to produce cross-resistance with other antimicrobial that could inhibit protein synthesis and induce the resistance *in vivo*. Its clinical efficacy has been shown in a series of phase III clinical studies. This article reviews its mechanism of action, clinical applications, and adverse reactions in pediatrics.

Key words: linezolid; oxazolidinone; gram-positive bacteria; clinical application; adverse reactions

利奈唑胺 (linezolid), 化学名为(S)-5-(乙酰胺甲基)-3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮, 是法玛西亚·普强公司开发研制的第一个噁唑烷酮类抗菌药。2009 年在我国上市, 商品名为斯沃^[1]。利奈唑胺对革兰阳性菌的抗菌谱非常广, 对耐万古霉素葡萄球菌、耐甲氧西林葡萄球菌 (MRSA)、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、耐厌氧菌和青霉素肺炎球菌均有活性^[2]。主要用于治疗医院获得性及社区获得性肺炎、软组织和皮肤感染、MRSA 和耐万古霉素肠球菌引起的感染等。国外大量随机对照试验已在成人之间实施, 而儿科感染性疾病应用报道较少, 通过查阅相关文献, 本文综述了利奈唑胺在儿科的应用研究进展。

1 化学结构及抗菌机制^[3]

利奈唑胺是化学合成的噁唑烷酮类抗菌药物, 化学结构与其他抗菌药物不同, 作用机制也有自身

的新特点。利奈唑胺可以与细菌 50S 亚基上核糖体 RNA 的 23S 位点结合, 阻止 70S 始动复合物的形成, 抑制合成细菌蛋白质, 从而发挥抑菌作用。而其他抗菌药物并未将此作为抑制合成细菌蛋白质的靶位。因其独特的作用位点和方式, 不易与其他药物发生交叉耐药, 本身也不易诱导产生耐药性, 使其对 MRSA、VRE、多重耐药肺炎链球菌 (MDRSP) 等有显著的抗菌活性。

2 临床应用

2.1 儿童社区获得性金葡菌肺炎的治疗

因抗菌药物应用不合理等多种因素影响, 金黄色葡萄球菌特别是耐甲氧西林葡萄球菌引起的社区获得性肺炎并不少见, 且 2 岁以下婴幼儿的患病率更高^[4]。周立等^[5]利用利奈唑胺治疗社区获得性金葡菌肺炎患儿 22 例, 患儿的体温在 (1.8±0.4) d 开始下降, (2.7±1.7) d 体温恢复正常, 住院时间

收稿日期: 2012-10-17

作者简介: 佟若菲 (1977—), 女, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: (022)23346787 E-mail: coco_trf@sina.com

为 (13.0 ± 2.3) d, 外周血白细胞、C 反应蛋白和红细胞沉降率分别在 (8.29 ± 2.81) 、 (13.29 ± 2.77) 、 (13.14 ± 3.72) d 恢复正常, 总有效率 100%; 不良反应发生率 4.6%, 结果表明利奈唑胺对儿童社区获得性金葡菌肺炎有较高的临床治愈率, 可快速改善症状, 缩短住院时间。

2.2 儿童重症肺炎的治疗

重症肺炎是严重威胁婴幼儿生命健康的疾病之一, 究其原因可能与婴幼儿免疫功能低下有关。余舒恩等^[6]采用单盲、随机对照试验对 76 例婴幼儿重症肺炎患者进行了研究, 患病婴儿随机分为两组, 对照组 38 例, 男 20 例, 女 18 例, 年龄 15 d~2 岁 8 个月; 治疗组 38 例, 男 19 例, 女 19 例, 年龄 15 d~2 岁 9 个月。两组患儿均伴有发热症状, 体温高达 39.5 °C, 咳嗽、喘憋、烦躁、三凹征、呼吸困难、肺部喘鸣和湿啰音, 病程 2~14 d。2 组患儿均给予常规基础治疗, 治疗组加用利奈唑胺 600 mg 静滴, 12 h/d, 对照组加用盐酸万古霉素 500 mg, 8 h/d, 疗程 7~14 d。结果对照组临床有效率 71.05%, 细菌清除率 68.42%, 不良反应 15.79%; 治疗组有效率 92.10%, 细菌清除率 89.47%, 不良反应 2.63%, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 这就表明利奈唑胺治疗婴幼儿重症肺炎的临床疗效确切, 不良反应少, 安全性高, 值得临床应用。

2.3 儿童白血病化疗后重症感染的治疗

陈启文等^[7]对 12 例儿童白血病化疗后重症感染患者进行治疗, 年龄 3~14 岁, 其中感染性休克 4 例, 多脏器功能不全、超高热各 3 例, 呼吸衰竭 2 例, 感染位于肺部 6 例, 口腔 3 例, 肛周 2 例, 皮肤 1 例。给予利奈唑胺静注, 10 mg/kg, 每 8h 1 次, 疗程 8~18 d。结果显示, 致病菌清除率为 100%; 痊愈 8 例、显效 3 例、进步 0 例、无效 1 例, 总有效率为 92%, 不良反应均较轻微, 停药后均可自行恢复, 提示利奈唑胺治疗儿童白血病化疗后重症感染疗效较好, 且较为安全。

2.4 耐药结核菌所致感染的治疗

利奈唑胺在研发阶段即发现该药对结核分枝杆菌具有体外和体内抗菌活性。上市后研究发现, 该药对缓慢生长的非结核分枝杆菌也有显著地体外活性^[8]。董敏等^[9]报道, 患者女 9 岁, 因“发热、面色苍白、颈部淋巴结肿大 2 月余”入院, 诊断为发热、贫血、淋巴结肿大, 肺部感染, 在联合多种强效广谱抗生素治疗无效后, 加用利奈唑胺 200 mg,

每日 3 次静脉滴注, 治疗后病情迅速改善, 后经淋巴结活检证实为淋巴结结核, 改为经典抗结核治疗后痊愈。结果说明利奈唑胺具有抗结核作用, 一线单药静脉应用起效迅速。

2.5 耐万古霉素的肠球菌感染

肠球菌是肠道正常菌群的一部分, 常常在导致腹腔和盆腔感染的混合菌丛中发现, 它不仅可以引起皮肤软组织和尿路感染, 还可引起腹腔感染、败血症、心内膜炎和脑膜炎等危及生命的疾病。徐莹等^[10]报道 10 岁患儿因尿频 6 个月、发热 1 个月入院, 化验检查尿常规红细胞满视野/Hp、白细胞 20~30/Hp、蛋白阴性; 血常规白细胞 $1.13 \times 10^{10}/L$, 血红蛋白 131 g/L, 血小板 $1.80 \times 10^{11}/L$, 中性粒细胞比例 0.73, 淋巴细胞比例 0.20; 补体、血细胞沉降率、抗链球菌溶血素 O、C 反应蛋白等均正常, 肾动脉超声及泌尿系超声未见异常, 考虑仍为泌尿系统感染, 先后分别予以青霉素和拉氧头孢抗感染治疗, 症状无改善, 同时送尿培养。静脉注射利奈唑胺抗感染治疗, 每次 10 mg/kg, 1 次/8 h, 治疗次日患儿体温开始下降, 13 d 体温恢复正常, 第 3 次尿培养结果显示, 尿肠球菌感染, 对利奈唑胺治疗敏感。万古霉素是治疗耐甲氧西林葡萄球菌的首选药物, 该患儿在对青霉素及拉氧头孢均不敏感的情况下, 根据药敏结果换用利奈唑胺进行治疗, 结果显示利奈唑胺抗肠球菌的作用明显优于万古霉素, 在治疗耐万古霉素的肠球菌感染的有效药物。

2.6 其他耐药革兰阳性菌感染的治疗

利奈唑胺也可用于其他耐药革兰阳性菌的感染。据国外报道^[11], 患儿 17 个月, 患有罕见的由溶血性链球菌引起的脑膜炎, 经静脉注射利奈唑胺和氯霉素治疗后, 完全康复。此外, 国外还报道^[12]了 1 例由链球菌引起的硬膜下脓肿的儿科病例, β -内酰胺类和万古霉素无效, 应用利奈唑胺后, 临床症状和放射学检查结果均有显著改善。

3 不良反应

Elean 等^[13]针对儿童患者中利奈唑胺的使用情况, 对 43 篇文献进行统计分析, 其中 32 篇关于治疗中枢神经系统、血流干扰、心脏、骨关节及腹腔感染报道的案例。儿童使用利奈唑胺治疗疾病产生药物不良反应症状和发生率均与成人相似, 呕吐、腹泻、恶心、血细胞减少是最常见的药物不良反应。

目前, 利奈唑胺治疗儿童革兰阳性菌感染疗效及安全性也有相关报道。黎颖然等^[14]关于利奈唑胺

引起新生儿血小板减少的报道, 4 例早产极低体重儿(1 对女性双胞胎, 胎龄 31 周; 1 对男性双胞胎, 胎龄 29 周)于出生后 22~31 d 应用利奈唑胺 10 mg/kg、1 次/8 h 静脉泵入抗感染治疗。其中例 1、2 为单独用药, 例 3 同时联用利奈唑胺、美罗培南及两性霉素 B 脂质体, 例 4 同时联用利奈唑胺和两性霉素 B 脂质体。本组 4 例患儿分别在用药后 4、16、8、10 d 出现血小板减少, 除例 2 外, 均短于 2 周, 可能与早产儿生理功能及组织器官尚未发育成熟、体内酶系统不健全有关; 停止给药后 6~17 d 恢复正常, 证明利奈唑胺引起血小板减少是可逆的。

潘国权等^[15]报道重症革兰阳性菌感染患儿治疗 26 例, 出现腹泻 6 例, 不良反应发生率 23%, 未见骨髓抑制、血小板减少及皮疹等其他不良反应, 表明利奈唑胺治疗儿童重症革兰阳性球菌疗效显著, 安全性高。

殷勇等^[16]报道感染性疾病患儿使用利奈唑胺治疗 40 例, 其中 7 例见不良反应, 腹泻 2 例、血象改变 2 例、皮疹 2 例, 腹泻合并皮疹 1 例, 肝肾功能无异常, 表明儿童患者使用利奈唑胺耐受性好, 但长期用药需监测血象和肝功能。

4 结语

利奈唑胺是一种新型抗生素, 体内外对葡萄球菌等革兰阳性菌有较强抗菌活性, 且有无交叉耐药、不易诱导细菌耐药性、安全性好等特点, 在美国被批准用于治疗新生儿感染性疾病。利奈唑胺化学性质稳定, 且口服给药时血药浓度曲线下面积与静脉给药相近, 因此临床采用静脉滴注调整口服给药方案时无须调整剂量。儿童半衰期为 2.6 h, 给药剂量每 8 小时为 10 mg/kg, 且疗效和安全性已经得到证实^[17]。总之, 利奈唑胺具有抗菌活性强、起效快、临床疗效好及药物不良反应少等优点, 是治疗婴幼儿感染性疾病的较好选择。

参考文献

- [1] 张益坤, 贾贵鹏, 等. 利奈唑胺的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(2): 81-83.
- [2] 崔向丽, 赵志刚. 新型噁唑烷酮类抗生素利奈唑胺

[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 530-532.

- [3] 曲俊兵. 利奈唑胺的研究进展 [J]. 中国药业, 2010, 19(1): 60-61.
- [4] Vardakas K Z, Matthaiou D K, Falagas M E. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community-acquired-MRSA pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(5): 1148-1158.
- [5] 周立, 刘鹏鹏, 李华南, 等. 利奈唑胺治疗儿童社区获得性金黄色葡萄球菌肺炎的临床疗效分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(4): 258-260.
- [6] 余舒恩, 周竞旭. 利奈唑胺治疗婴幼儿重症肺炎 76 例分析 [J]. 中国社区医师, 2012, 14(8): 135.
- [7] 陈启文, 刘 赞, 张丽娜, 等. 利奈唑胺治疗儿童白血病化疗后重症感染 12 例效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(11): 74-75.
- [8] 赵立, 冯学威, 严恒毅, 等. 利奈唑胺抗结核临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2009(3): 260-263.
- [9] 董 敏, 陈展红, 吴祥元, 等. 利奈唑胺治疗淋巴结核一例报道并文献复习 [J]. 中国临床医生, 2010, 38(7): 45-46.
- [10] 徐 莹, 唐锁勤, 雷 琦. 小儿泌尿系尿肠球菌感染分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(5): 660.
- [11] Anil M, Ozkalay N, Helvacı M, *et al*. Meningitis due to *Gemrlla haemolysans* in a pediatric case [J]. *Clin Microbiol*, 2007, 45(7): 2337-2339.
- [12] Lefebvre L, Metellus P, Dufour H, *et al*. Linezolid for treatment of subdural empyema due to *Streptococcus*: case reports [J]. *Surg Neurol*, 2009, 71(1): 89-91.
- [13] Elena C, Camillia C, Luisa G, *et al*. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: A systematic review [J]. *Clin Ther*, 2010, 32(1): 66-68.
- [14] 黎颖然, 卢荣枝. 利奈唑胺相关新生儿血小板减少 4 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(4): 243-244.
- [15] 潘国权, 杜立中. 利奈唑胺治疗儿童重症革兰阳性球菌感染 26 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(5): 392-395.
- [16] 殷 勇, 孙 洁, 王 薇, 等. 利奈唑胺治疗儿童感染性疾病 40 例临床疗效分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(6): 474-477.
- [17] Stalker D J, 吴小林. 口服或静脉注射利奈唑胺的药物动力学比较 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2003, 24(6): 285-285.