

由于腹腔手术后肠粘连发生率约 93%,严重的肠梗阻的发生率在 2%~3% 之间,所以腹腔手术后肠粘连的预防很重要^[6]。引起肠粘连的原因很多,主要有创伤、缺血、感染、异物等,其中手术创伤是主要因素^[7]。目前西医预防术后肠粘连的方案主要分为两类,即术中用药和术后治疗。术中用药预防肠粘连根据药理作用分为:(1)各种抗凝剂,如肝素、右旋糖酐等,防止纤维素的沉积;(2)促进纤维蛋白溶解剂,如透明质酸酶、胰蛋白酶、木瓜蛋白酶等;(3)机械性分离器官的接触面,如硅膜、大网膜、橄榄油等。这些药物本身对腹腔来说是一种异物,对腹膜有刺激作用,使腹腔渗液增多;另外,也会不同程度地影响手术创口的正常愈合^[6-7]。而对于小儿特殊的腹腔肠道系统来说,这些药物和方法的使用更需谨慎。术后用药一般采用新斯的明,但该药不良反应明显,且鲜有应用于小儿术后肠粘连的报道^[6,8]。

根据肠粘连的临床表现,中医辨证大致可以将其归属腹痛、关格、集聚等证。中草药的相关用药原则主要是活血化瘀、行气止痛、理气攻下等。我院 2013-2018 年使用抗粘方 1 000 余例,统计结果显示,抗粘方可以明显降低严重肠梗阻的发生率,缓解患儿不适症状,改善腹痛腹胀及排气排便,具有很好的防治效果。因此,应用抗粘方防治小儿术后肠粘连效果显著,且无明显不良反

应发生,充分体现了中药治疗的优势。

参考文献:

- [1] 黄海燕. 护理干预对胃肠道术后粘连性肠梗阻的预防作用[J]. 临床医学工程, 2013, 20(3): 366-367.
- [2] SAHBAZ A, ISIK H, AYNIOGLU O, et al. Effect of intraabdominal administration of Allium sativum (garlic) oil on postoperative peritoneal adhesion [J]. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology, 2014, 177(3): 44-47.
- [3] 吴在德, 吴肇汉. 外科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 456-457.
- [4] 振东. 小儿肛肠外科学[M]. 郑州: 中原农民出版社, 1999: 548.
- [5] 宋景贵, 朱勇, 王艳丽. 中西医结合预防粘连性肠梗阻的研究进展[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(11): 698-700.
- [6] 马成海, 杨强, 王乐纯, 等. 粘连松解汤预防小儿术后肠粘连临床应用[J]. 山东中医杂志, 2005, 24(9): 539-540.
- [7] 李英民, 徐世新, 佟刚. 预防腹部手术后肠粘连的现状与进展[J]. 中国当代医药, 2009, 16(24): 137-139.
- [8] 黄祥君, 袁波. 新斯的明临床应用不良反应分析[J]. 中国社区医师, 2012, 14(13): 32-33.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-05-06 修回日期:2019-06-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.11.010

· 论 著 ·

新生儿难治性惊厥药理学监护的教学查房

欧阳珊, 祁俊华, 何艳玲 (广州市妇女儿童医疗中心, 广东广州 510120)

[摘要]目的:探讨儿科临床药师实践技能培训中对复杂病例药理学监护的教学模式。方法:回顾性分析 1 例难治性惊厥新生儿药理学监护的教学病例,分析病情变化不同阶段的药物治疗问题,包括超说明书用药适应证等,归纳解决方案,总结带教经验。结果和结论:在复杂案例中,教师以药理学监护为核心设置问题,通过理论授课、学员自学、病例讨论等形式探讨个体化解决方案,有助于学员掌握治疗方案设计、药物风险评估等临床药理学实践技能。

[关键词]新生儿;惊厥;药理学监护;超说明书用药;儿科;临床药师;教学

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)11-0032-04

Teaching Rounds of Pharmacological Monitoring for Neonatal Refractory Seizures

Ouyang Shan, Qi Junhua, He Yanling (Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangdong Guangzhou 510120, China)

[Abstract] Objective: To explore the teaching mode of pharmacological monitoring for complex cases in the practical skills training of pediatric clinical pharmacists. Methods: Retrospective analysis was conducted on one teaching example of pharmacological monitoring for refractory seizures, changes in different stages of drug treatment were analyzed, including off-label indications for drug use. Solutions and teaching experience were summarized. Results & Conclusion: In complex cases, the teachers took pharmaceutical care as the core problem, and explored individualized solutions through theoretical teaching, self-study and case discussion, which could help the students to master clinical pharmaceutical practice skills such as treatment design and drug risk assessment.

[Keywords] neonatal; seizures; pharmaceutical monitoring; off-label drug use; pediatrics; clinical pharmacists; teaching

基金项目:广州市妇女儿童医疗中心院内项目,编号 JY20170101。

作者简介:欧阳珊(1973.06-),女,硕士,副主任药师,主要从事儿科临床药学及临床药师培训工作,E-mail: ouyangshan1973@126.com。

新生儿惊厥治疗较为棘手,药物选择和给药方案具有一定特殊性,多种药物为超说明书用药,是药理学监护的重点^[1]。本文回顾性分析 1 例难治性惊厥新生儿药理学监护的儿科临床药师培训的教学查房实例,探讨适应症、有效性、安全性、超说明书用药等药物相关问题和药理学监护点,旨在说明以问题和案例为导向的教学法在临床药师实践技能培训中的具体应用,为类似案例提供一定参考。

1 病例资料

患儿,女,胎龄 38 周,出生体质量 3 500 g,顺产娩出,Apgar 评分 1 min、5 min、10 min 均为 10 分。母亲产前病史和分娩过程无特殊,无窒息史。生后 28 h 反复出现肢体抽动、双眼凝视伴发绀。入院后心肺监护稳定生命指征,实验室检查血糖、钙、镁、钠正常,血钾高(6.5 mmol/L)。脑电图提示颞区起源局灶性放电-临床发作,头颅 B 超正常,心电图正常。入院后 1 h 内予氨苄西林联合头孢噻肟脑膜炎剂量抗感染。予苯巴比妥负荷量止惊,首剂 20 mg/kg 静脉推注。患儿惊厥持续,追加苯巴比妥 10 mg/kg 共 2 次,24 h 内负荷量总量达 40 mg/kg,血药浓度 43 μg/mL。予苯巴比妥维持量每天 5 mg/kg 静脉推注,仍反复发作,四肢抽动伴尖叫。入院第 4 天加用左乙拉西坦溶液 10 mg/(kg·d),q12h,口服。排除颅内感染,停用抗感染药物。入院第 6 天临床发作缓解,脑电图监测见 3 次慢波节律,持续 30~40 s。每 3 天增加左乙拉西坦剂量 10 mg/kg,至 30 mg/(kg·d)。入院第 15 天,未见临床发作,脑电图提示惊厥发作停止。停用苯巴比妥,继续左乙拉西坦溶液口服治疗,患儿病情稳定,1 周后出院。

2 针对具体问题的教学查房实施流程

2.1 教学查房前准备

学员或教师通过医嘱审核或日常查房,发现药物治疗相关问题,包括适应症、疗效评估、风险评估、依从性等。教师推荐理论学习资料让学员自学,包括新生儿惊厥指南、药物说明书、文献阅读关键词等。

2.2 教学查房流程

步骤 1:学员通过自学、文献阅读提出预防和解决问题的初始方案;步骤 2:教师引导学员参与病例讨论,以小组形式修正初始方案;步骤 3:和临床沟通药物治疗问题,必要时调整方案,实施药理学监护;步骤 4:将药物治疗问题的讨论要点和治疗过程归纳小结,依据患儿病情变化设置新阶段的讨论问题和教学查房目标。

3 不同阶段教学查房要点

3.1 理论学习重点

新生儿惊厥治疗原则包括稳定患儿、病因治疗和控制惊厥发作,抗惊厥药物的启动时机和优化方案存在不少争议。苯巴比妥是目前首选的一线药物,影响呼吸循

环,远期可影响神经发育。对良性的类惊厥样动作,应避免过度使用抗惊厥药物;对反复或长时间发作的惊厥,需给予药物及时控制,同时尽早停药以平衡疗效和不良反应。纠正病因是控制发作的前提,包括抗感染和纠正低血糖、低血钙、低血镁等代谢紊乱。是否启动抗惊厥药物需评估发作持续时间、严重程度及可能病因。指南推荐的适应证为:发作持续>3 min;2 次以上短暂发作;EEG 证实的惊厥发作^[2]。给予最大负荷量后如惊厥持续,后续治疗没有统一方案,二线治疗药物包括苯妥英、咪达唑仑、利多卡因、氯硝西泮、左乙拉西坦及托吡酯^[3]。

3.2 入院初始治疗评估

教学重点:评估患儿入院时抗感染和抗惊厥治疗的启动时机、品种选择合理性、是否需要增加或停用药物等。

该患儿入院时给予苯巴比妥抗惊厥控制症状,氨苄西林联合头孢噻肟抗感染针对可疑病因,无其他治疗或预防药物。患儿临床特征和脑电图确诊惊厥发作,发作频繁、持续时间长,可启动抗惊厥药物,首选苯巴比妥符合指南推荐^[2]。惊厥发作是细菌性脑膜炎临床表现,患儿入院时因生命体征不稳定未行腰椎穿刺,中枢感染待排。在等待确定性评估结果前,为避免延误治疗,应予以经验性抗感染治疗。氨苄西林联合头孢噻肟为《国家微生物治疗指南(第 2 版)》推荐的新生儿早发型脑膜炎首选方案。患者为足月儿,妊娠史和分娩史无特殊,通过病史、实验室检查和影像学评估无缺氧缺血性脑病、代谢紊乱、结构性脑损伤、药物戒断或中毒等常见病因提示,评估患儿无增加药物的适应证。氨苄西林联合头孢噻肟在血和脑脊液培养阴性、感染排除后可停用。如惊厥在 2~3 d 内缓解,可尽早停用苯巴比妥。

3.3 苯巴比妥给药过程的药理学监护

教学重点:苯巴比妥给药执行过程的监护点包括剂量、输注时间、稀释浓度和滴速等;给药后的监护点为给药方案优化、疗效评估、不良反应评估等,根据患儿病情变化调整给药方案。

苯巴比妥新生儿半衰期长达 40~200 h,静脉负荷量给药可尽快达治疗浓度^[3]。肌肉注射起效慢,需 4 h 达峰值。患儿为足月正常体质量儿,首次可予 20 mg/kg,极低出生体质量儿单次剂量可予<15 mg/kg。静脉给药浓度过高和速度过快有发生低血压、休克和静脉炎风险。输注时间需>15 min,滴速不超过 1 mg/(kg·min)^[3]。

苯巴比妥静脉滴注后约 5 min 起效,30 min 内可达最大疗效,首剂给药后需观察 15~20 min,药物在脑脊液达峰浓度后再评估疗效,避免中枢抑制。如发作持续可重复静脉给药,每次可追加 5~10 mg/kg 或直接重复 20 mg/kg,24 h 内总负荷量原则上不超过 40 mg/kg。临床有效表现为惊厥发作停止、安静入睡、呼吸心率平稳、掌指弯曲有一定张力。部分患儿临床发作停止但脑电图监测持续异常,疗效评估需结合临床表现和脑电图。不良反应具剂量依赖性,风险包括呼吸抑制、意识模糊、

低血压和肌张力减退等。

本例患儿负荷量给予苯巴比妥,总量达 40 mg/kg 后评估仍疗效欠佳,患儿临床表现和脑电图均无明显好转。监测无呼吸暂停和嗜睡,呼吸、心率和血压正常,无明显不良反应。

3.4 苯巴比妥血药浓度监测和结果分析

教学重点:苯巴比妥的治疗浓度范围、影响因素,并根据血药浓度监测结果结合临床治疗效果进行给药方案调整。

生后 7 d 内新生儿苯巴比妥半衰期明显延长,肝肾受损药物清除率降低,药物蓄积风险较高。个体差异明显,细胞外液比例、结合蛋白浓度和亲和力、肝酶活性、肾功能等均可影响。20 mg/kg 负荷量对 40% 的新生儿惊厥有效,40 mg/kg 负荷量约对 70% 患儿有效^[4]。血药浓度治疗范围通常为 15~40 μg/mL,监测时机可在负荷量 1~2 h 后及第 3 次维持量后或第 5 次给药前^[2,5],可疑药物过量则需立即送检。浓度>40 μg/mL 可致镇静,>60 μg/mL 可致呼吸抑制^[6]。记录药物输注结束时间和抽血时间可帮助分析数据的临床意义。该患儿负荷量末次给药输注结束后 1 h 送检,药物总量为 40 mg/kg,血药浓度 43 μg/mL,如继续增加剂量,不良反应风险超过了疗效获益。

3.5 苯巴比妥疗效不佳的后续方案选择

教学重点:与学员进行病例讨论,回顾病因及给药方案,分析苯巴比妥疗效不佳原因,确定替代治疗方案。

辅助检查暂无病因提示,苯巴比妥血药浓度已达治疗范围。文献报道新生儿神经系统发育未成熟,平衡氯离子梯度的 KCC2 协同转运蛋白低表达,而 NKCC1 协同转运蛋白广泛表达,细胞内氯离子梯度被逆转,GABA 受体激活后导致神经元兴奋,不能抑制惊厥发作,考虑原因为疗效不佳^[7]。然后分析指南推荐的二线药物,其中苯妥英和氯硝西泮因不良反应多见而趋于少用^[2]。结合本院药品供应情况,列出四种可选方案,分别为为静脉予利多卡因、咪达唑仑或口服左乙拉西坦或托吡酯。

咪达唑仑和苯巴比妥均作用于 GABA 受体,机制类似,两者同具镇静和呼吸抑制风险,远期可能导致神经元凋亡^[8]。苯巴比妥治疗失败的患儿,罕有使用后脑电图停止发作的证据。本例患儿入院时有发绀,苯巴比妥负荷量 40 mg/kg 后加用咪达唑仑心肺抑制风险增加,镇静作用明显,需密切监测,必要时增加呼吸支持。

一项回顾性分析^[9]提示,和咪达唑仑比较,利多卡因对难治性惊厥控制率更优,尤其是针对重症缺血缺氧性脑病。利多卡因作用机制与苯巴比妥不同,呼吸抑制、镇静和神经系统不良反应小,重点评估心律失常风险,高浓度时可致惊厥。递减剂量和控制疗程的给药方案可减少不良反应发生风险。对心血管正常无禁忌证的患儿,可优先选择利多卡因^[9-10]。患儿入院时高钾血症,联用利多卡因心律失常风险增加,不作为优先选择。

左乙拉西坦说明书无新生儿人群的适应证,但近年应用趋势明显增加^[11]。由于药代动力学和安全性尚未明确,指南推荐仍为二线药物^[2,3]。部分研究发现对难治性惊厥有效率可达 63%,无镇静、呼吸抑制、心律失常不良反应^[12]。和苯巴比妥比较,影响神经发育风险较小。托吡酯和左乙拉西坦比较,新生儿临床资料更少,不良反应发生率较高,包括厌食、代谢性酸中毒、昏睡、易怒和认知模糊等^[13]。在权衡疗效获益和不良反应后,可为该患儿优先选择左乙拉西坦,但口服给药起效相对较慢。

3.6 左乙拉西坦超说明书用药的药学监护

教学重点:超说明书用药的监护,包括评估适应证、证据级别和风险程度等;左乙拉西坦治疗方案、疗效和不良反应评估等。

将讨论结果和临床反馈后,确定左乙拉西坦的治疗方案。MICROMEDEX 数据库对 1 个月以上癫痫儿童的添加治疗,推荐等级为 II b 类,证据强度为 B 级,暂无新生儿使用的证据级别评估。昆士兰新生儿惊厥指南推荐左乙拉西坦为二线治疗的选择,专家共识及临床研究的系统综述支持在新生儿人群应用,但仍缺乏大型随机对照实验证实^[2,3,12]。该患儿方案符合超说明书用药的六项原则,即无替代、有证据、非试验、获批准、有知情、可监控,在伦理委员会批准、患者及其家属知情同意的情况下可使用^[14]。本院暂无左乙拉西坦静脉制剂,该患儿加用溶液剂口服,起始剂量 10 mg/(kg·d),治疗 2 d 后临床发作频率减少,但脑电图仍然异常。增加剂量至 30 mg/(kg·d),1 周后临床和脑电图发作停止。研究显示不良反应主要为轻微镇静、嗜睡、易激惹等,治疗期间未观察到明显不良反应。

联合左乙拉西坦后,患儿异常运动减少,但脑内仍有异常放电,出现脑电图和临床分离现象,产生药物有效的假象。提示疗效评估应尽量行脑电图监测,接受镇静剂和肌松剂患儿会抑制临床惊厥活动,但脑电图仍可能持续存在惊厥发作。左乙拉西坦增加剂量至每天 30 mg/kg 后,临床和脑电图发作停止,提示抗惊厥治疗有效。

4 小结

新生儿用药特殊性是小儿用药专业临床药师培训的重点内容,在真实且复杂的临床病例中以药物治疗相关问题为基础的教学法,有利于提升临床药师的实践技能及自主学习能力。药学监护点为识别并解决药物治疗相关问题,包括药物品种选择的特殊性、有效性、安全性、超说明书用药等。治疗全过程的药学监护和教学查房有利于提高药师临床实践技能。

参考文献:

- [1] 石晶,陈大鹏,熊英,等. 新生儿惊厥及抗惊厥药物认识的分析——四川地区调查[J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(1): 23-25.
- [2] Queensland Clinical Guidelines. Queensland Clinical Guideline: Neonatal seizures [EB/OL]. <https://www.health.qld.gov.au/>

- data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures. pdf. (2017-05-23).
- [3] EL-DIB M, SOUL J S. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2017, 22(5): 321-327.
- [4] SHELLHAAS R A, NG C M, DILLON C H, et al. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia [J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(2): 194-202.
- [5] SOUL J S. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(3): 183-190.
- [6] PACIFICI G M. Clinical pharmacology of phenobarbital in neonates: Effects, metabolism and pharmacokinetics [J]. Curr Pediatr Rev, 2016, 12(1): 48-54.
- [7] THORESEN M, SABIR H. Epilepsy: Neonatal seizures still lack safe and effective treatment [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(6): 311-312.
- [8] TOROLIRA D, SUCHOMELOVA L, WASTERLAIN C G, et al. Phenobarbital and midazolam increase neonatal seizure-associated neuronal injury [J]. Ann Neurol, 2017, 82(1): 115-120.
- [9] SHANY E, BENZAQEN O, WATEMBERG N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures [J]. J Child Neurol, 2007, 22(3): 255-259.
- [10] SLAUGHTER L A, PATEL A D, SLAUGHTER J L. Pharmacological treatment of neonatal seizures: A systematic review [J]. J Child Neurol, 2013, 28(3): 351-364.
- [11] AHMAD K A, DESAI S J, BENNETT M M, et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014 [J]. J Perinatol, 2017, 37(3): 296-300.
- [12] MCHUGH D C, LANCASTER S, MANGANAS L N. A systematic review of the efficacy of levetiracetam in neonatal seizures [J]. Neuropediatrics, 2018, 49(1): 12-17.
- [13] SILVERSTEIN F S, FERRIERO D M. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures [J]. Pediatr Neurol, 2008, 39(2): 77-79.
- [14] 中华医学会儿科学分会临床药理学组. 中国儿科超说明书用药专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 101-103.
- (编辑:邓境)
- (收稿日期:2018-10-15 修回日期:2019-02-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.11.011

• 论著 •

1 例脑膜炎合并川崎病患儿的抗感染药学监护

黄建权,孙华君(上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院,上海 200062)

[摘要]目的:探讨儿科临床药师在抗感染治疗过程的药学监护作用。方法:临床药师对 1 例脑膜炎合并川崎病患儿进行抗菌药物治疗监护,为临床制定抗感染治疗方案提供建议。结果:临床药师协助临床医师正确地使用抗菌药物,辨别药物不良反应,患儿病情好转出院。结论:临床药师参与抗感染治疗方案的制定,提供药学监护,可提高抗菌药物临床应用的安全性和合理性。

[关键词]脑膜炎;川崎病;抗菌药物;药学监护

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)11-0035-04

Pharmaceutical Care for Antiinfection Treatment of One Child with Meningitis Combined with Kawasaki Disease

Huang Jianquan, Sun Huajun (Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200062, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care for antiinfection treatment. **Methods:** The clinical pharmacist provided antibacterial therapy for one case of meningitis complicated with Kawasaki disease, and provided suggestions for clinical antiinfection treatment. **Results:** The clinical pharmacists assisted the clinicians to correctly and reasonably use antibiotics, identify adverse drug reactions, and the children recovered and discharged from the hospital. **Conclusion:** The participation of clinical pharmacists in the formulation of antiinfection treatment program and development of pharmaceutical care can improve the safety and rationality of clinical application of antibacterial drugs.

[Keywords] meningitis; Kawasaki disease; antibacterial drugs; pharmaceutical care

基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划,编号 2016ZB0305-01;上海交通大学医学院药学科科研基金,编号 JDYX2017QN015。

作者简介:黄建权(1981.11-),男,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: jianquanhuang@126.com。

通讯作者:孙华君(1966.05-),男,博士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: sunhj1@shchildren.com.cn。