

机构提供培训和用药建议,有利于提高基层医师合理应用抗菌药物水平。

综上所述,以区域医疗联合体为平台的新型抗菌药物管理模式,能够对基层医院儿科抗菌药物合理使用进行指导和干预,有效提高基层医院儿科抗菌药物合理应用水平。

参考文献:

- [1] SCHREINER M S. Pediatric clinical trials: redressing the imbalance [J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 3(2): 949-961.
- [2] PANDOLFINI C, BONATI M. A literature review on off-label drug use in children [J]. Eur J Pediatr, 2015, 164(7): 552-558.
- [3] PRINCIPI D L, ESPOSITO S. Appropriate use of fluoroquinolones in children [J]. International J Antimicrobial Agents, 2015, 45(4): 341-346.
- [4] CLAVENNA A, BONATI M. Differences in antibiotic prescribing in pediatric outpatients [J]. Arch Dis Child, 2011, 96(6): 590-595.
- [5] 袁经松, 方菁. 我国细菌对抗生素耐药性监测的研究进展 [J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(4): 605-608.
- [6] ZHANG W S, YANG Y H, SHEN X Z. Antibiotic use in 5 Chinese children's hospital [J]. Chin J Pract Pediatr, 2010, 25(1): 27-28.
- [7] 中华儿科学会呼吸学组. 急性呼吸道感染抗生素合理使用指南 [J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(12): 748.
- [8] 中华医学会. 临床诊疗指南·小儿内科分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [9] ESPOSITO S, CASTELLAZZI L, TAGLIABUE C, et al. Allergy to antibiotics in children: an overestimated problem [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(4): 361-366.
- [10] DAR-ODEH N, FADEL H T, ABU-HAMMAD S, et al.

- Antibiotic prescribing for oro-facial infections in the paediatric outpatient: a review [J]. Antibiotics, 2018, 7(2): 38.
- [11] ABU-ZINEH R, DAR-ODEH N, SHEHABI A. Macrolide resistance genes and virulence factors of common viridans *Streptococci* species colonizing oral cavities of patients in Jordan [J]. Oral Health Dent Manag, 2015, 14(6): 337-341.
- [12] COSTELLOE C, METCALFE C, LOVERINC A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2010, 40(3): 2096.
- [13] BAHAROGLU Z, GARRISS G, MAZEL D. Multiple pathways of genome plasticity leading to development of antibiotic resistance [J]. Antibiotics, 2013, 2(2): 288-315.
- [14] YANG Y J, XIAO W M, FAN Y H, et al. 2008 Mohnarlin report: bacterial resistance in patients under 14 years old [J]. Chin J Antibiot, 2010, 35(7): 529-535.
- [15] MENG C Y, SMITH B L, BODHIDATTA L, et al. Etiology of diarrhea in young children and patterns of antibiotic resistance in Cambodia [J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(4): 331-335.
- [16] 崔红. 抗生素在儿科疾病中的应用 [J]. 中国临床医生杂志, 2015, 18(12): 15-18.
- [17] 王爱霞. 抗菌药物临床合理应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [18] SUBRAMANIAM G, GIRISH M. Antibiotic resistance-a cause for reemergence of infections [J]. Indian J Pediatr, 2020, 5: 1-8. doi: org/10.1007/s12098-019-03180-3.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-07-17 修回日期:2020-08-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.009

• 论著 •

某院抗癫痫药物使用现状及超说明书用药分析

常钊, 马姝丽, 李依琪, 张胜男 (郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院, 河南郑州 450018)

[摘要]目的:回顾性调查郑州儿童医院2 350例癫痫患儿抗癫痫药物使用情况,分析其超说明书用药现状,为临床合理用药提供参考。方法:选取2019年2月至2020年3月郑州儿童医院门诊收治的2 350例癫痫患儿,对患儿一般资料、药物使用情况、超说明书用药情况进行统计分析。对超说明书用药影响因素进行单因素 χ^2 检验和多因素 Logistic 回归分析。结果:2 350例癫痫患儿中,年龄35 d~17岁,各年龄段男性患儿均多于女性。涉及抗癫痫药物8种,使用率最高为丙戊酸钠,其次为左乙拉西坦和奥卡西平。联合用药处方412张(17.5%)。超说明书用药处方337张(14.3%),超说明书用药医嘱363条(12.8%),其中超给药年龄149条(5.2%)、超给药剂量164条(5.8%)、超给药频次74条(2.6%)。婴幼儿期超说明书用药发生率最高,超给药年龄是婴幼儿期超说明书用药主要类型。超说明书用药发生率由高到低的抗癫痫药物分别为奥卡西平口服液、托吡酯片、卡马西平片和左乙拉西坦片。单因素和多因素 Logistic 分析显示,年龄、性别和用药品种数是超说明书用药的独立影响因素。结论:我院癫痫患儿用药基本遵循“首选单药治疗”原则。超说明书用药现象较普遍,主要发生于婴幼儿时期,以超给药年龄为主,在奥卡西平、托吡酯等新型抗癫痫药物中较常见。低龄男性患儿采用联合用药方案更易发生超说明书用药。

[关键词]儿童;抗癫痫药物;超说明书用药

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)09-0027-05

基金项目:国家卫生健康委员会医管中心委托课题,医管中心药械处[2019]053号。

作者简介:常钊(1992.04-),男,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail: 434424482@qq.com。

通讯作者:马姝丽(1972.07-),女,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 13633860971@163.com。

Current Status and Off-Label Use of Antiepileptic Drugs in a Hospital

Chang Zhao, Ma Shuli, Li Yiqi, Zhang Shengnan (*Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Zhengzhou 450018, China*)

[Abstract] **Objective:** To retrospectively investigate the use of antiepileptic drugs in 2,350 children with epilepsy in Zhengzhou Children's Hospital, and to analyze the off-label use of antiepileptic drugs, so as to provide reference for rational drug use in clinic. **Methods:** A total of 2,350 children with epilepsy admitted to the outpatient department of Zhengzhou Children's Hospital from Feb. 2019 to Mar. 2020 were extracted, and the general data, drug use and off-label drug use of the children were statistically analyzed. The influencing factors of off-label drug use were analyzed by univariate χ^2 test and multivariate Logistic regression. **Results:** Of the 2,350 children with epilepsy, ages ranged from 35 d to 17 years, with more males than females in all age groups. Eight kinds of antiepileptic drugs were involved, and the highest use rate was sodium valproate, followed by levetiracetam and oxazepam. Totally 412 prescriptions (17.5%) of drug combination were collected. There were 337 prescriptions (14.3%) of off-label drug use and 363 medical orders of off-label drug use (12.8%), among which 149 prescriptions were off-label age (5.2%), 164 prescriptions were off-label dose (5.8%) and 74 prescriptions were off-label administration frequency (2.6%). The incidence of off-label drug use in infants was the highest, and the drug use of off-label age in infants was the main type. The incidence of off-label drug use from high to low were oxacarpine oral liquid, topiramate tablets, carbamazepine tablets and levetiracetam tablets. Univariate and multivariate Logistic analysis showed that age, gender and categories of drugs were independent influencing factors of off-label drug use. **Conclusion:** The medication of children with epilepsy in our hospital basically follows the principle of "monotherapy". Off-label drug use is widespread in infants, especially in off-label age, and is more common in new antiepileptic drugs such as oxacarpine and topiramate. Drug combination in younger male children is more likely to occur with off-label drug use.

[Keywords] children; antiepileptic drugs; off-label drug use

癫痫是儿童常见神经系统疾病,其发病率远超成人。抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)是儿童癫痫的首选治疗方法。有研究^[1]表明,癫痫患者的长期预后与发病初期是否合理使用抗癫痫药物治疗有关。儿童生理结构的特殊性、抗癫痫药物种类的不断更新导致超说明书用药现象频发。是否合理使用抗癫痫药物是降低不良反应发生率、提高患儿生存质量的关键。本研究回顾性调查郑州儿童医院 2 350 例癫痫患儿抗癫痫药物使用情况,分析其超说明书用药现状,为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

通过医院电子审方系统选取 2019 年 2 月至 2020 年 3 月郑州儿童医院门诊收治的 2 350 例癫痫患儿用药处方。纳入标准:(1)符合国际抗癫痫联盟制定的《癫痫诊断标准》^[1];(2)年龄<18 岁;(3)均给予抗癫痫药物进行治疗。排除标准:(1)一般资料、用药医嘱记录不全;(2)合并其他严重基础疾病。对患儿一般资料和用药医嘱进行统计,包括性别、年龄、药品名称、规格、给药剂量、给药频率、联合用药等。按患儿年龄将所有患儿分为婴儿期(28 d~12 个月)、幼儿期(1~2 岁)、学龄前期(3~6 岁)、学龄期(7~11 岁)和青春期(12~17 岁)。

1.2 超说明书用药判定标准

根据国家食品药品监督管理局批准的最新版药品说明书进行超说明书用药判定,分别从年龄、给药频次、给药剂量和给药方式等方面判断是否存在超说明书用药。若患儿未在说明书要求的用药年龄范围内,或说明书未提及儿童用药信息,均判定为超给药年龄。超给药

剂量为用药剂量超出说明书要求的最大剂量范围。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计学软件,通过单因素 χ^2 检验,将 $P<0.05$ 的单因素纳入多因素 Logistic 回归分析中,得到影响超说明书用药的独立因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2 350 例患儿中,男 1 360 例(57.9%),女 990 例(42.1%)。年龄 35 d~17 岁,主要集中于学龄前期和学龄期。各年龄段患儿男性均多于女性。共收集抗癫痫药物用药医嘱 2 840 条。见表 1。

表 1 一般资料

年龄组	男/例	女/例	处方数(%)	用药医嘱/条(%)
婴儿期	41	24	65(2.8)	79(2.9)
幼儿期	277	213	490(20.9)	580(20.4)
学龄前期	454	360	814(34.6)	1 006(35.4)
学龄期	462	331	793(33.7)	961(33.8)
青春期	126	62	188(8.0)	214(7.5)
合计	1 360	990	2 350	2 840

2.2 抗癫痫药物使用情况

2 350 张处方中,涉及抗癫痫药物共 8 种,其中左乙拉西坦、丙戊酸钠和奥卡西平分别包括口服液和片剂两种剂型,片剂的使用主要集中在学龄期,口服液主要集中在幼儿期及学龄前期。使用最多的抗癫痫药物为丙戊酸钠,用药医嘱共 974 条(34.3%),其次为左乙拉西坦 738 条(26.0%)和奥卡西平 611 条(21.5%)。卡马西平用药医嘱最少,共 18 条(0.6%)。见表 2。

单一用药处方 1 938 张(82.5%)。二联用药处方 339 张(14.4%),其中丙戊酸钠和左乙拉西坦的联合使用最常见。三联用药处方 68 张(2.9%),主要为丙戊酸钠、左乙拉西坦和托吡酯的联合使用。5 例患儿联合应用四种抗癫痫药物,这种联合应用情况较少,仅存在于个别难治性癫痫患儿中。联合用药在学龄前期患儿中占比最高,为 6.8%。见表 3。

表 2 抗癫痫药物在不同年龄段癫痫患儿中的使用情况 例(%)

药品	年龄分布					合计
	婴儿期	幼儿期	学龄前期	学龄期	青春期	
左乙拉西坦口服液	34(8.4)	153(37.7)	191(47.0)	28(6.9)	0(0)	406
左乙拉西坦片	0(0)	9(2.7)	95(28.6)	196(59.0)	32(9.6)	332
丙戊酸钠口服液	14(2.1)	253(37.6)	333(49.5)	69(10.3)	4(0.6)	673
丙戊酸钠片	0(0)	0(0)	51(16.9)	199(66.1)	51(16.9)	301
奥卡西平口服液	4(3.3)	51(42.5)	59(49.2)	6(5.0)	0(0)	120
奥卡西平片	0(0)	4(0.8)	139(28.3)	281(57.2)	67(13.6)	491
托吡酯片	14(8.6)	44(27.0)	63(38.7)	36(22.1)	6(3.7)	163
拉莫三嗪片	0(0)	2(1.4)	20(14.2)	87(61.7)	32(22.7)	141
苯巴比妥片	11(11.0)	53(53.0)	26(26.0)	9(9.0)	1(1.0)	100
卡马西平片	0(0)	0(0)	1(5.5)	8(44.4)	9(50.0)	18
氯硝西洋片	2(2.1)	11(11.6)	28(29.5)	42(44.2)	12(12.6)	95

表 3 不同年龄段癫痫患儿联合用药情况 例

年龄	单一用药	二联用药	三联用药	四联用药
婴儿期	53	10	2	0
幼儿期	418	54	18	0
学龄前期	656	127	28	3
学龄期	647	126	18	2
青春期	164	22	2	0
合计	1 938	339	68	5

2.3 超说明书用药情况

超说明书用药处方共 337 张(14.3%),超说明书用

药医嘱 363 条(12.8%)。超说明书用药医嘱中,超给药年龄 149 条(5.2%)、超给药剂量 164 条(5.8%)、超给药频次 74 条(2.6%)。超说明书用药发生率最高的年龄段为婴儿期(33.8%),其次为幼儿期(21.4%)。超说明书用药情况在低年龄段患儿中较常见,且患儿年龄越大,超说明书用药发生率逐渐降低。婴儿期、幼儿期超说明书用药的发生类别主要为超给药年龄。见表 4。

超说明书用药发生率最高的抗癫痫药物为奥卡西平口服液(34.2%),其次为托吡酯片(29.4%)、卡马西平片(16.7%)和左乙拉西坦片(16.6%)。超给药年龄用药发生率由高到低的药物分别为托吡酯片(28.8%)、奥卡西平口服液(26.7%)、奥卡西平片(6.7%)、左乙拉西坦片(6.0%)和丙戊酸钠片(5.6%);超给药剂量用药发生率居于前三的药物分别为卡马西平片(16.7%)、苯巴比妥片(9.0%)和拉莫三嗪片(8.5%);超给药频次用药发生率居于前三的药物分别为苯巴比妥片(10.0%)、左乙拉西坦片(6.6%)和奥卡西平片(3.5%)。见表 5。

2.4 超说明书用药影响因素

根据儿童生理发育特点,将患儿按年龄分为 28 d ~ 2 岁(婴幼儿期)和 3 ~ 17 岁(学龄前期及以上)两组。通过 χ^2 检验得到患儿年龄($\chi^2 = 43.16, P < 0.01$)、性别($\chi^2 = 11.12, P < 0.01$)和用药品种数($\chi^2 = 130.91, P < 0.01$)均与超说明书用药有关。将这三种因素作为自变量,超说明书用药作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,显示年龄(OR = 0.395, 95% CI 0.305 ~ 0.510, $P < 0.01$)、性别(OR = 0.655, 95% CI 0.510 ~ 0.843, $P < 0.05$)和用药品种数(OR = 4.404, 95% CI 3.395 ~ 5.712, $P < 0.01$)是影响癫痫患儿超说明书用药的独立因素。婴幼儿期、男性患儿和采用联合用药方案更易发生超说明书用药。见表 6。

表 4 不同年龄段超说明书用药情况

年龄组	处方/张(%)		用药医嘱				
	总处方	超说明书用药/张(%)	总用药医嘱/条	超说明书用药/条(%)	超给药年龄/条(%)	超给药剂量/条(%)	超给药频次/条(%)
婴儿期	65	22(33.8)	79	25(31.6)	18(22.8)	6(7.6)	3(3.8)
幼儿期	490	105(21.4)	580	116(20.0)	72(12.4)	42(7.2)	7(1.2)
学龄前期	814	104(12.8)	1 006	114(11.3)	57(5.7)	50(5.0)	15(1.5)
学龄期	793	90(11.3)	961	92(9.6)	0(0)	57(5.9)	43(4.5)
青春期	188	16(8.5)	214	16(7.5)	2(0.9)	9(4.2)	6(2.8)
合计	2 350	337(14.3)	2 840	363(12.8)	149(5.2)	164(5.8)	74(2.6)

表 5 各种抗癫痫药物超说明书用药情况

药品	用药医嘱/条	超说明书用药/条(%)	超给药年龄/条(%)	超给药剂量/条(%)	超给药频次/条(%)
奥卡西平口服液	120	41(34.2)	32(26.7)	9(7.5)	1(0.8)
奥卡西平片	491	58(11.8)	33(6.7)	18(3.7)	17(3.5)
丙戊酸钠口服液	673	47(7.0)	0(0)	41(6.1)	7(1.0)
丙戊酸钠片	301	45(15.0)	17(5.6)	23(7.6)	7(2.3)
左乙拉西坦口服液	406	33(8.1)	0(0)	31(7.6)	2(0.5)
左乙拉西坦片	332	55(16.6)	20(6.0)	16(4.8)	22(6.6)
托吡酯片	163	48(29.4)	47(28.8)	0(0)	5(3.1)
拉莫三嗪片	141	13(9.2)	0(0)	12(8.5)	1(0.7)
卡马西平片	18	3(16.7)	0(0)	3(16.7)	0(0)
苯巴比妥片	100	16(16.0)	0(0)	9(9.0)	10(10.0)
氯硝西洋片	95	4(4.2)	0(0)	2(2.1)	2(2.1)

表 6 癫痫患儿抗癫痫药物超说明书用药多因素 Logistic 回归分析

因素		例数	超说明书用药					
			例数(%)	β	SE	Wald	P	OR(95% CI)
年龄	28 d ~ 2 岁	555	127(22.9)	-0.930	0.131	50.257	<0.01	0.395(0.305 ~ 0.510)
	3 ~ 17 岁	1 795	210(11.7)					
性别	男	1 360	223(16.4)	-0.422	0.128	10.810	<0.05	0.655(0.510 ~ 0.843)
	女	990	114(11.5)					
用药品种数	单一用药	1 938	204(10.5)	1.482	0.133	124.776	<0.01	4.404(3.395 ~ 5.712)
	联合用药	412	133(32.3)					

3 讨论

儿童癫痫发病率是成人的 10 ~ 15 倍,特别是出生前 10 年^[2]。本研究 92.0% (188/2 162) 的癫痫患儿 < 12 岁,最小仅 35 d,提示在婴儿期早期就有罹患癫痫的风险。抗癫痫药物分为传统型和新型两类,传统抗癫痫药物如丙戊酸钠目前仍为临床一线用药。新型抗癫痫药物适用于儿科的主要有拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦及奥卡西平^[3]。本研究共包含 8 种抗癫痫药物,丙戊酸钠使用最多,与既往研究^[4-6]相一致,作为广谱抗癫痫药物,其研究深入且应用时间长,是治疗癫痫失神发作和全身性强直阵挛发作的首选。其次是左乙拉西坦,作为新型抗癫痫药物,药物代谢动力学呈线性,生物利用度高^[2],适用于治疗多种类型的癫痫,尤其是部分难治性癫痫^[7]。第三位是奥卡西平,其不良反应较卡马西平少,耐受性好,无自身酶诱导作用,适用于卡马西平治疗无效的癫痫患儿^[8]。

抗癫痫药物治疗原则为尽可能单药治疗,仅在单药治疗无法达到无发作效果时才推荐联合用药^[1]。本研究中,单一用药患儿占 82.5%,基本符合单一用药原则,但部分难治性癫痫患儿仍采用多种抗癫痫药物治疗。抗癫痫药物个体差异大、治疗指数低,易发生不良反应^[9],因此联合用药需尽可能选择更少种类,或相互影响小、不良反应少、治疗指数高、作用机制不同的药物。本研究中三联用药主要为丙戊酸钠和左乙拉西坦;三联用药主要为丙戊酸钠、左乙拉西坦和托吡酯,均符合联合用药基本原则。左乙拉西坦作为加药治疗,对儿童多种类型癫痫均有效^[7]。但丙戊酸钠和左乙拉西坦、托吡酯联合应用可增加血氨浓度,有诱发丙戊酸脑病的风险^[10-11]。提示临床联合用药需加强规范,必要时应进行血氨浓度监测,避免不良反应的发生。

儿童生理发育的特殊性导致抗癫痫药物超说明书用药普遍存在,其发生率远高于成人。Franco V 等^[12]对意大利三级诊疗中心的癫痫患者进行用药调查,发现儿童超说明书用药发生率为 53.0%,是成人的 1.7 倍,另一项国外研究^[13]儿童超说明书用药结果更是高达 71.3%。国内癫痫患儿超说明书用药发生率为 39.8% ~ 80.4%^[4-5,14-15],而本研究为 14.3%,低于既往研究结果。本研究处方均来自门诊,既往研究处方大多来自住院患儿,住院患儿多为难治性癫痫,长期联合用药导致抗药

性概率偏高,超说明书用药则更为常见。奥卡西平口服液、托吡酯片、卡马西平片、左乙拉西坦片易超说明书用药,而氯硝西泮片、丙戊酸钠口服液等较少,与既往研究^[4,12,16]结果一致。超说明书用药发生率高的药物多为新型抗癫痫药物,由于儿童临床数据的缺乏导致用药年龄的限制,如奥卡西平口服液和托吡酯片仅适用于 2 岁以上儿童,左乙拉西坦片用药年龄限制在 4 岁以上。因此超给药年龄成为超说明书用药主要发生类型,特别是婴幼儿时期。而传统抗癫痫药物如丙戊酸钠口服液和氯硝西泮片,则没有严格的年龄限制。由于儿童癫痫治疗的特殊性,临床医师往往会从文献或指南中寻找用药证据,如奥卡西平在中国台湾地区 and 瑞士批准的年龄为 1 个月以上^[15];美国食品药品监督管理局(FDA)和中国国家处方集(儿童版)指出左乙拉西坦可用于 1 个月以上癫痫患儿的辅助治疗^[17-18]。同时,不同剂型抗癫痫药物对年龄要求不同,也会导致超说明书用药的发生。年龄、性别和用药品种数是影响超说明书用药的独立因素。其中,性别因素仅有一项研究^[4]证实,但由于其样本量较少,多因素分析无法达到检验效率。本研究样本量充足,结果更具客观性。难治性癫痫用药种类较多且复杂,药物存在相互作用,因此联合用药时超说明书用药率较高^[19]。

说明书的滞后性导致儿童超说明书用药现象在所难免。本研究为儿童抗癫痫用药提供了数据基础,有利于提高医师对相关问题的认识,并在可能情况下作出重要的循证治疗决策,促进合理用药。也在一定程度上提示抗癫痫药物在儿童群体中监测的重要性。但本研究局限性在于,处方收集于门诊,相比住院患儿的病情较稳定,且用药方案简单。此外,患儿癫痫病因未分类也是本研究局限之处。

参考文献:

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南(癫痫病分册)[M]. 2015 修订版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [2] 邹丽萍. 儿童抗癫痫药物的合理应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2004, 2(6): 16-20.
- [3] 肖红. 癫痫患儿 120 例药物治疗分析[J]. 中国药业, 2015, 24(19): 62-63.
- [4] 张捷, 周国鹏, 桑田, 等. 中国一个儿童癫痫三级诊疗中心住院患儿口服抗癫痫药物超说明书用药情况回顾性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(21): 1669-1673.

- [5] 杨圣海, 王珺, 王立文, 等. 癫痫儿童抗癫痫药使用情况及超说明书用药的调查分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(11): 45-48.
- [6] 许锦, 李炯, 韩琳. 526 例癫痫患儿用药情况调查[J]. 药理学实践杂志, 2013, 31(1): 72-74.
- [7] GLAUSER T A, PELLOCK J M, BEBIN E M, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial [J]. Epilepsia, 2002, 43(5): 518-524.
- [8] 刘砚韬, 张伶俐, 黄亮, 等. 新型抗癫痫药物治疗儿童癫痫的研究进展[J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(1): 99-104.
- [9] 徐沛, 李志平. 儿童抗癫痫药物的不良反应[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(2): 94-97.
- [10] ROH S Y, JANG H S, JEONG E H, et al. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy promoted by levetiracetam [J]. J Epilepsy Res, 2014, 4(2): 82-84.
- [11] YAMAMOTO Y, TAKAHASHI Y, IMAI K, et al. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy [J]. Epilepsia, 2013, 54(6): 983-989.
- [12] FRANCO V, CANEVINI M P, CAPOVILLA G, et al. Off-Label prescribing of antiepileptic drugs in pharmacoresistant epilepsy: a cross-sectional drug utilization study of tertiary care centers in Italy [J]. CNS Drugs, 2014, 28(10): 939-949.
- [13] CHEN H, DESHPANDE A D, JIANG R, et al. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia medicaid population [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005, 14(9): 629-638.
- [14] 蔡鸿福, 郑斌, 刘茂柏. 儿童抗癫痫药物超说明书用药调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(6): 551-554.
- [15] 张月华. 关注抗癫痫(癇)药物的标签外用[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(8): 564-566.
- [16] MARCHETTI F, BUA J, VENTURA A, et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(1): 81-85.
- [17] National Clinical Guideline Centre. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [EB/OL]. (2004-10) [2017-06-10]. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG20>.
- [18] 中国处方集编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷儿童版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 1-245.
- [19] KUCHENBUCH M, CHEMALY N, HENNIENE K M, et al. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center [J]. Epilepsy & Behavior, 2018, 82: 133-139. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.013.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-07-07 修回日期:2020-08-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.010

• 论著 •

药学干预在小儿复方氨基酸注射液规范化应用中的作用

金海荣, 曹译丹, 宋燕青, 刘海燕 (吉林大学第一医院, 吉林长春 130021)

[摘要]目的:探讨小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)的合理使用方法,提高含 19AA-I 制剂肠外营养处方合格率。方法:分析 2018 年 2 月至 2019 年 2 月我院患儿肠外营养处方中 19AA-I 和复方氨基酸注射液(18AA-II)使用情况,明确 19AA-I 的使用规范,对其适应症、用法用量进行药学干预,为临床安全、有效、经济地应用氨基酸注射液提供参考。结果:根据我院制定的 19AA-I 使用规范,实施药学干预后,含 19AA-I 的肠外营养处方不合格率由 49.3% 下降为 5.3%,氨基酸用量不适宜处方由 30.7% 下降至 4.0%。结论:通过制定 19AA-I 使用规范,临床药师对不合格处方进行干预,取得了较好成效,19AA-I 在临床使用中更规范、合理,药学干预在保障患者用药安全、避免资源浪费等方面发挥了关键作用。

[关键词]小儿复方氨基酸注射液;合理用药;药学干预

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)09-0031-04

Role of Pharmaceutical Intervention in Standardized Application of Pediatric Compound Amino Acid Injection

Jin Hairong, Cao Yidan, Song Yanqing, Liu Haiyan (The First Hospital of Jilin University, Jilin Changchun 130021, China)

[Abstract] Objective: To probe into the rational application of pediatric compound amino acid injection (19AA-I), and improve the qualified rate of parenteral nutrition prescription with 19AA-I preparation. Methods: The application of 19AA-I and compound amino acid injection (18AA-II) in parenteral nutrition prescription in our hospital from Feb. 2018 to Feb. 2019 was analyzed. The application specifications of 19AA-I were clarified, and pharmaceutical intervention was performed on the indication, usage and dosage. The

作者简介:金海荣(1988.04-),女,大学本科,药师,主要从事临床药学工作,E-mail:445472245@qq.com。

通讯作者:刘海燕(1988.05-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:liuhaiyan107@126.com。

reference for clinically safe, effective and economical application of amino acid injection was provided. **Results:** According to the application specifications of 19AA- I formulated by our hospital, the pharmaceutical intervention was implemented, the unqualified rate of parenteral nutrition prescription with 19AA- I decreased from 49.3% to 5.3%, and the prescription with irrational amino acid dosage decreased from 30.7% to 4.0%. **Conclusion:** Through the formulation of application specifications of 19AA- I, pharmaceutical intervention has significantly improved the rational application rate of 19AA- I by clinical pharmacists. Pharmaceutical intervention plays a key role in ensuring medication safety and avoiding waste of resources.

[**Keywords**] pediatric compound amino acid injection; rational drug application; pharmaceutical intervention

复方氨基酸注射液是肠外营养中氮的来源,广泛应用于不能经胃肠道给予或经胃肠道给予不能满足其营养需求的患者,在营养治疗中发挥了重要作用。复方氨基酸注射液的出现使静脉补充氨基酸成为可能,目前国家食品药品监督管理局批准上市的复方氨基酸注射液共 20 余种^[1],包括平衡型氨基酸、疾病专用型氨基酸、小儿氨基酸等。根据不同疾病特点,各种氨基酸注射液所含氨基酸种类或用量也有所不同,如复方氨基酸注射液(18AA- II)是由 18 种氨基酸构成,也称为平衡型氨基酸,适用于无肝肾疾病的成人患者,而复方氨基酸注射液(3AA)仅由 3 种支链氨基酸构成,适用于肝性脑病患者,婴幼儿也有适用于其生理特征的特定的小儿复方氨基酸注射液(19AA- I)。目前,对于各种复方氨基酸注射液的临床应用指征、剂型、剂量及时机,国内并无系统的指南或共识^[1]。儿童应用 19AA- I 尚缺少对其营养价值评价的指标及年龄界定。本研究根据《中国儿科肠外营养支持临床应用指南》^[2]对我院 3~18 岁患儿氨基酸制剂的使用情况进行分析,并制定我院 19AA- I 使用规范,旨在为临床合理应用 19AA- I 提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

通过我院医院信息系统(HIS)分别调取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月我院患儿肠外营养处方中 19AA- I 和 18AA- II 的使用数据,记录患儿年龄、临床诊断、用药时间、用药剂量等。纳入标准:年龄<18 岁;使用 19AA- I 和 18AA- II 的肠外营养处方。排除标准:氨基酸注射液使用时间≤1 d。共纳入 407 例患儿。

1.2 方法

通过比较 19AA- I 和 18AA- II 氨基酸含量,根据其药理作用,查询相关指南及文献资料,明确 19AA- I 使用规范并制定相应干预措施。应用 Excel 软件统计 19AA- I 和 18AA- II 使用情况,对含有 19AA- I 肠外营养不合理处方进行药学干预,对实施干预前后我院应用 19AA- I 不合理处方进行统计分析。

2 结果

2.1 19AA- I 与 18AA- II 氨基酸含量比较

19AA- I 由 18 种氨基酸+牛磺酸组成。与 18AA- II 比较,19AA- I 减少了一些氨基酸的含量,同时也增加了一些氨基酸的含量,并且增加了半胱氨酸、牛磺酸成分,减少了胱氨酸成分。每 1 000 mL 19AA- I 含有必需氨基

酸(异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、组氨酸)34.4 g,非必需氨基酸 25.6 g,18AA- II 含有必需氨基酸 61.6 g,非必需氨基酸 56.2 g。19AA- I 的必需氨基酸(EAA)/非必需氨基酸(NEAA)约 1.34,总氨基酸含量 6.0%,其中含支链氨基酸 30.0%;18AA- II 的 EAA/NEAA 约 1.09,总氨基酸含量 11.4%,其中含支链氨基酸 18.5%。19AA- I 与 18AA- II 氨基酸含量比较见表 1。

表 1 19AA- I 与 18AA- II 氨基酸含量比较

氨基酸名称	氨基酸含量(g/L)		氨基酸名称	氨基酸含量(g/L)	
	19AA- I	18AA- II		19AA- I	18AA- II
异亮氨酸	4.9	5.7	精氨酸	7.3	11.2
亮氨酸	8.4	7.9	脯氨酸	4.1	6.8
醋酸赖氨酸	4.9	12.7	丝氨酸	2.3	4.5
甲硫氨酸	2.0	5.7	天冬氨酸	1.9	3.3
苯丙氨酸	2.9	7.9	谷氨酸	3.0	5.7
苏氨酸	2.5	5.7	甘氨酸	2.2	7.9
色氨酸	1.2	1.9	牛磺酸	0.2	0
缬氨酸	4.7	7.3	胱氨酸	0	0.2
半胱氨酸	0.2	0	总氨基酸量	60.0	114.0
组氨酸	2.9	6.8	pH	5.5~7.0	5.6
酪氨酸	1.4	0.3	氮	9.3	18.8
丙氨酸	3.2	16.3	渗透压/(Osmol/kg)	440~560	960~1 180

2.2 19AA- I 与 18AA- II 规格及费用比较

小儿复方氨基酸谱中,19AA- I 是以母乳模式,由新生儿血浆氨基酸谱设计,增加了亮氨酸、酪氨酸的含量,并额外加入了半胱氨酸、牛磺酸等婴幼儿生长发育所必需的氨基酸^[3]。因此 19AA- I 在费用方面也高于 18AA- II,见表 2。

表 2 19AA- I 与 18AA- II 规格及费用比较

氨基酸种类	规格/mL	氨基酸含量/g	费用/元
19AA- I	20	1.2	23.22
18AA- II	250	28.5	28.90

2.3 我院肠外营养处方中复方氨基酸注射液使用情况

2018 年 2 月至 2019 年 2 月,我院 3~18 岁患儿使用复方氨基酸注射液(19AA- I、18AA- II)共 1 127 例,其中 19AA- I 为 407 例,占氨基酸总使用率的 36.1%。

2.4 制定 19AA- I 使用规范

2.4.1 明确 19AA- I 适宜人群 19AA- I 氨基酸谱构成更适用于早产儿、新生儿及婴幼儿。随着年龄的增长,特定氨基酸的肠道摄取和利用存在较大差异^[4]。我国人口年龄划分及欧洲儿童肠外营养指南^[5-6]显示,<1 岁为婴儿,1~3 岁为幼儿,基本与其生理发育阶段特征和

年龄角色认同相吻合。欧洲肠外营养指南推荐新生儿应补充小儿必需氨基酸,我国儿科肠内肠外营养指南推荐 ≤ 3 岁婴幼儿可选用小儿专用氨基酸,对于 >3 岁儿童,欧洲肠外营养指南尚未说明,我国指南推荐 >3 岁儿童和青少年可选用成人配方^[2]。Pillai R R 等^[7]提出复方氨基酸 18AA-II 的氨基酸种类及需要量,可满足 >3 岁儿童的需要。

2.4.2 规定 19AA-I 用法用量 19AA-I 需经中心静脉插管或周围静脉给药,缓慢滴注,体质量 <20 kg 婴幼儿滴速不超过 20 滴/分钟,同时密切监护患儿用药反应。给药剂量按指南推荐:0~1 岁婴儿 2.0~3.0 g/(kg·d), >1 ~3 岁幼儿 1.5~2.5 g/(kg·d), >3 岁儿童给予 18AA-II,滴注时每克氮同时供给 150~200 kcal 非蛋白热量(葡萄糖、脂肪乳),另加维生素、微量元素等^[8-9]。

2.5 药学干预及结果

临床药师每周按我院制定的 19AA-I 使用规范分析静脉用药调配中心含 19AA-I 的肠外营养处方,记录患儿年龄、临床诊断、用药时间、用药剂量等,分析所有不合理肠外营养处方,并进行干预。每月对含 19AA-I 肠外营养医嘱的用药适宜性进行评价,并将结果上报合理用药管理小组。

根据我院制定的 19AA-I 使用规范,回顾性分析我院 2019 年 3 月 0~18 岁患儿使用 19AA-I 的全肠外营养处方 214 例,随机抽取 150 例,点评发现 ≤ 3 岁婴幼儿的所有处方(76 例)用法用量、用药疗程均合理,但 >3 岁儿童应用 19AA-I 的情况普遍存在(74 例),且 30.7% 的患儿低于推荐用量。临床药师按本院制定的小儿氨基酸注射液(19AA-I)使用规范,利用电话、院内邮件等方式持续干预 3 个月。随机抽取干预后 2019 年 6 月 0~18 岁使用 19AA-I 的处方 150 例,发现 ≤ 3 岁婴幼儿处方的适应证、用法用量、用药疗程均合理, >3 岁儿童使用 19AA-I 的情况仍存在,但使用率已由干预前的 49.3% 下降至 5.3%。使用 18AA-II 后,氨基酸用量不合理率由干预前的 30.7% 下降至 4.0%。见表 3。

表 3 干预前后使用 19AA-I 不适宜处方比较

时间	总处方数	点评数	适应证不适宜处方(%)	氨基酸用量不适宜处方(%)
干预前	525	150	74(49.3)	46(30.7)
干预后	612	150	8(5.3)	6(4.0)

3 讨论

3.1 药理作用分析

19AA-I 中,半胱氨酸、牛磺酸、酪氨酸与亮氨酸含量均高于 18AA-II。牛磺酸没有羧基,不是典型的氨基酸,却是婴儿期的必需氨基酸^[10-11]。牛磺酸在人乳中含量丰富,在骨骼肌及中枢神经系统中含量较高,是脑发育的重要物质^[12]。牛磺酸缺乏可增加胆汁酸的糖结合,导致胆汁淤积。新生儿胆汁淤积的原因可能是多方面的,但有研究^[13]表明,适量的牛磺酸可预防新生儿胆汁

淤积。此外,牛磺酸缺乏可能导致视网膜功能障碍^[14]。

对于新生儿,半胱氨酸是条件必需氨基酸,其合成速度有限,受发育和病理生理因素限制,如出生体质量极低的婴儿不能合成半胱氨酸,因此应用半胱氨酸可避免后续血浆中低半胱氨酸的合成及补充特殊情况下蛋白质的需求。半胱氨酸由此被批准用于早产儿的肠外营养^[15]。但在 2~8 岁儿童的研究中,未发现应用含半胱氨酸制剂与无半胱氨酸或蛋氨酸制剂的差异^[6]。

亮氨酸是一种必需氨基酸,人体不能自行合成,仅能通过饮食获得。亮氨酸也是最有效的一种支链氨基酸,不仅可有效防止肌肉损失,还可提高生长激素的产量,人体每天需要的亮氨酸量以婴幼儿时期最多 73 mg/kg,随着年龄增长,对亮氨酸需要量也逐渐递减,3~10 岁儿童每天 44 mg/(kg·d),而成人每天仅 39 mg/(kg·d)^[16]。过量摄入也会造成不良反应,如引起糙皮病、维生素 A 缺乏症等。

此外,19AA-I 还含有人乳中含量较高的谷氨酸和天冬氨酸等,其氨基酸种类符合婴幼儿生长发育所需,与母乳氨基酸构成相似。

3.2 合理性分析

随着儿童生长发育,身高及体质量不断变化,对氨基酸种类及氨基酸用量的需求也发生了变化。《中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南》^[2]推荐了各年龄段氨基酸用量,0~1 岁婴儿需氨基酸 2.0~3.0 g/(kg·d), >1 ~3 岁幼儿 1.5~2.5 g/(kg·d), >3 岁儿童 1.0~2.0 g/(kg·d);同时, ≤ 3 岁婴幼儿推荐选用小儿专用氨基酸, >3 岁的儿童和青少年可选用成人配方。19AA-I 的配方是针对新生儿的生理特点进行设计的,具备较高浓度的小儿必需氨基酸,如半胱氨酸、牛磺酸、亮氨酸、酪氨酸和组氨酸等,且甘氨酸的含量相对较低,可有效预防血氨过高。有研究^[17]发现,应用成人氨基酸和小儿氨基酸比较,应用小儿氨基酸的儿童血清氨基酸的构成与母乳喂养儿更接近。但我院多存在 >3 岁儿童仍使用 19AA-I 现象,不仅不符合指南推荐,也会带来不必要的经济负担, >3 岁儿童体质量增加,氨基酸用量也增多。如体质量 18 kg 的 5 岁儿童,每日氨基酸需要量 2.0 g/(kg·d),该儿童每天需 36 g 氨基酸,19AA-I 为 30 支,费用共 696.6 元,18AA-II 为 1.26 瓶,费用为 36.4 元。在达到相同或相似的治疗效果的前提下,小儿氨基酸费用几乎是使用成人平衡型氨基酸费用的 10 倍以上,因此建议 >3 岁儿童使用成人平衡型氨基酸。

综上所述,以 19AA-I 作为全静脉营养的氮源,建议 ≤ 3 岁婴幼儿使用, >3 岁儿童则建议使用 18AA-II。此外,通过制定 19AA-I 合理使用规范,临床药师对不合格处方进行干预,取得了较好成效,19AA-I 在临床使用中更加规范、合理,药学干预在保障患者用药安全、避免资源浪费等方面发挥了关键作用。

参考文献:

- [1] 高纯, 李梦, 韦军民, 等. 复方氨基酸注射液临床应用专家共识[J/OL]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(2): 183-189.
- [2] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 436-441.
- [3] 侯金平, 刘国斌, 王佚, 等. 小儿氨基酸(19AA-1)用于新生儿严重消化道畸形术后全静脉营养支持的安全性及有效性[J]. 儿科学杂志, 2015, 21(12): 19-22.
- [4] 惠秦, 谷为岳, 侯新琳, 等. 新生儿枫糖尿症 1 例[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(1): 64-67.
- [5] 罗淳. 关于人口年龄组的重新划分及其蕴意[J]. 人口研究, 2017, 41(5): 16-25.
- [6] 欧洲儿科胃肠肝病与营养学会. 儿科肠外营养指南(2016 版)推荐意见节译[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 885-896.
- [7] PILLAI R R, KURPAD A V. Amino acid requirements in children and the elderly population [J]. British journal of nutrition, 2012, 108(S2): S44-S49.
- [8] 倪倍倍, 吕彩霞, 秦苗, 等. 1 843 张新生儿全肠外营养液处方分析[J]. 医药导报, 2018, 37(9): 1068-1071.
- [9] 徐文芳, 贾萍, 王华飞, 等. 我院新生儿肠外营养处方合理性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(9): 40-42.
- [10] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[M]. 2013 版. 北京: 科学出版社, 2014: 98-115.
- [11] 张京, 戴兆来, 朱伟云. 肠道必需氨基酸代谢及其功能的研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(1): 55-59.
- [12] 丁叶, 汪之项. 蛋白质的质和量与儿童健康[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(12): 884-889.
- [13] 代东伶. 先天性胆汁酸合成障碍[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(4): 301-305.
- [14] 陈美慧, 李晓捷, 梁玉琼. 早期营养干预对早产儿神经系统发育的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(4): 400-403.
- [15] JOHANNES B, VIRGILIO C, DOMINIQUE D, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids [J]. Clinical nutrition, 2018, 37(6): 945-953. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945.
- [16] UAUY R, KURPAD A, TANO-DEBRAH K, et al. Role of protein and amino acids in infant and young child nutrition: protein and amino acid needs and relationship with child growth [J]. Journal of nutritional science and vitaminology, 2015, 61(Suppl): S192-S194.
- [17] SU M G, LEE T Y. Incorporating substrate sequence motifs and spatial amino acid composition to identify kinase-specific phosphorylation sites on protein three-dimensional structures [J]. BMC Bioinformatics, 2013, 14(Suppl 16): S2.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-08-21 修回日期:2019-12-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.011

· 论著 ·

1 例疑似神经阻滞剂恶性综合征患儿不良反应分析

赵一鸣, 史强, 刘小会, 王晓玲 (首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要]目的:通过分析 1 例抽动症患儿使用氟哌啶醇导致神经阻滞剂恶性综合征的不良反应, 为合理用药提供参考建议。方法:判断该神经阻滞剂恶性综合征和氟哌啶醇的相关性, 并分析发生的原因和易感因素。结果:氟哌啶醇很可能是引起了该患儿神经阻滞剂恶性综合征的药物, 经过药物的调整, 病情已得到控制。结论:在使用氟哌啶醇时应密切监测患儿症状、体征, 避免过快调整剂量, 以免发生严重不良反应。

[关键词] 氟哌啶醇; 神经阻滞剂恶性综合征; 抽动症; 临床药师

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2021)09-0034-03

Adverse Drug Reactions of Suspected Neuroleptic Malignant Syndrome in a Child

Zhao Yiming, Shi Qiang, Liu Xiaohui, Wang Xiaoling (Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the adverse drug reactions of neuroleptic malignant syndrome induced by haloperidol in a child with transient tic disorder, so as to provide reference for rational drug use. **Methods:** The correlation between neuroleptic malignant syndrome and haloperidol was determined, and the causes and susceptibility factors were analyzed. **Results:** Haloperidol was probably the drug that induced neuroleptic malignant syndrome in the child, and the condition was under control after medication modification. **Conclusion:** During the use of haloperidol, symptoms and signs should be closely monitored, and the dosage should be adjusted properly to avoid severe adverse drug reactions.

[Keywords] haloperidol; neuroleptic malignant syndrome; transient tic disorder; clinical pharmacists

作者简介:赵一鸣(1983.11-),女,硕士,主要从事儿童肾内科临床药学工作,E-mail:yawenyiming@163.com。

通讯作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事儿童临床药学和药事管理工作,E-mail:jq_k@sina.com。

抽动障碍是儿童期常见的神经精神性疾病。多发性抽动症是最为严重的类型。治疗药物包括抗精神类药物、非典型的抗精神类药物、去甲肾上腺素再摄取抑制药及其他类用药,根据临床疗效进行调整^[1]。本例患儿抽动较为严重,联用 4 种药物控制病情效果仍不佳。在剂量调整过程中出现神经阻滞剂恶性综合征(NMS)。临床药师参与治疗的整个过程,就发生原因和后续治疗进行分析。

1 临床资料

1.1 病历资料

患儿,男,青春期,体质量 67 kg,身高 161 cm,因“确诊抽动症、多动症 4 年余,抽动加重 7 d 伴尿色异常 1 d”入院治疗。患儿于 4 年前诊断为抽动症,给予舍曲林 50 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 2 mg,每天 2 次;托莫西汀 40 mg,每天 1 次规律治疗,控制良好。入院前 1 个月患儿抽动频繁,先后增加苯海索、阿立哌唑(剂量不详),同时上调氟哌啶醇剂量至 3 mg,每天 2 次,联合控制。患儿肢体抽动进行性加重,家长自行停用苯海索和阿立哌唑。入院前 5 d,患儿抽动频率增加,持续时间延长,家长自行调整至原治疗方案(舍曲林 50 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 2 mg,每天 2 次;托莫西汀 40 mg,每天 1 次)。入院前 2 d,患儿肢体抽动进展为全天持续性四肢抽动,伴大汗、四肢无力感,不能平躺,无吐泻等,患儿尿色异常,为酱油色尿,尿量可达 1 500 mL/d。于我院急诊,患儿出现发热 1 次,39.4 ℃。入院诊断:1. 横纹肌溶解症;2. 抽动障碍;3. 急性肾损伤。

1.2 辅助检查

第 1 天,血常规:C 反应蛋白<8 mg/L,白细胞计数 $37.91 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分率 85.4%;血生化:尿素 10.77 mmol/L,肌酐 121.5 $\mu\text{mol/L}$,天冬氨酸氨基转移酶 467.4 U/L,丙氨酸氨基转移酶 87 U/L,肌酸激酶 27 352 U/L,肌酸激酶同工酶 274 U/L;尿常规:蛋白++,潜血+++。

第 2 天,毒物检测:咪达唑仑浓度为 0.4 $\mu\text{g/mL}$,舍曲林浓度为 0.2 $\mu\text{g/mL}$,地西洋浓度为 0.2 $\mu\text{g/mL}$,其余未测出。

第 3 天,血生化:肌酐(酶法)76.9 $\mu\text{mol/L}$,天冬氨酸氨基转移酶 3 072.1 U/L,丙氨酸氨基转移酶 763 U/L,肌酸激酶>100 000 U/L,肌酸激酶同工酶 1 336 U/L。

第 6 天,血生化:肌酐(酶法)69.6 $\mu\text{mol/L}$,天冬氨酸氨基转移酶 1 190.7 U/L,丙氨酸氨基转移酶 745.4 U/L,肌酸激酶 29 022 U/L,肌酸激酶同工酶 179 U/L。尿常规正常,血常规正常。

1.3 主要治疗经过

入院时,患儿由于抽动频繁,肌肉过度劳累,引起横纹肌溶解症,伴急性肾功能损伤。给予补液、磷酸肌酸等对症治疗。

第 1 天,给予咪达唑仑镇静 2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,根据

症状调整剂量,患儿肌酐 121.5 $\mu\text{mol/L}$,利用 Schwartz's 公式^[2]计算肾小球滤过率($\text{GFR} = 48.6 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$),考虑到儿童体内咪达唑仑半衰期延长,可以不减量^[3],但仍需注意其中枢抑制作用,不宜超过常用量 10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。同时予舍曲林 50 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 2 mg,每天 2 次;托莫西汀 40 mg,每天 1 次治疗。

第 2 天,咪达唑仑调至 6 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时,患儿抽动仍控制不佳,先后两次给予地西洋 10 mg 静脉推注,水合氯醛 10 mL 口服。

第 3 天,调整药物为托莫西汀 25 mg,每天 1 次;舍曲林 75 mg,早晨服;氯硝西泮 1 mg,每天 2 次;氟哌啶醇 1 mg,每天 1 次。 $\text{GFR} = 76.0 \text{ mL}/\text{min}$,肾功能恢复,可不考虑氯硝西泮代谢物蓄积。

第 4 天,患儿控制较好,抽动明显减少,停用氟哌啶醇。

第 5 天,咪达唑仑逐渐减量后停用,未再抽动。精神反应好,尿色逐渐清亮。

第 6 天,为改善对肾脏的损伤,给予泼尼松 20 mg,每天 3 次口服,1 周后减量。

第 10 天,患儿各项指标好转,出院继续治疗。

2 分析与讨论

2.1 不良反应相关性分析

患儿入院前 1 个月,因抽动症状加重,加服阿立哌唑、苯海索,同时上调了氟哌啶醇剂量 50%,症状继续恶化。停用阿立哌唑、苯海索,将氟哌啶醇减量至初始剂量,抽动仍在恶化,单次抽动时间明显延长,不能停止。来我院后,原治疗不变,给予咪达唑仑镇静,仍有间断抽动,需加用地西洋等药物控制。后经会诊,再将氟哌啶醇逐渐减量至停药,同时加用氯硝西泮,症状开始好转,抽动频次和持续时间明显减少和缩短。入院后检测药物浓度,舍曲林为服药后峰浓度,浓度可测出,余氟哌啶醇、托莫西汀均未测出,排除药物中毒引起的毒性反应。

纵观患儿治疗过程,与氟哌啶醇存在明显因果关系。随着氟哌啶醇剂量增加,患儿抽动越来越频繁,加用 2 种镇静止抽药物,仍控制不佳。直到氟哌啶醇减量,明显好转。在之后的治疗中,未再使用氟哌啶醇。氟哌啶醇减量的同时,加用氯硝西泮,抽动减少。但抽动减少是否为氯硝西泮的作用?查阅相关文献^[4],氯硝西泮可作为治疗抽动症次选药物,资料较少,疗效不确切,暂不能确定为氯硝西泮作用。

2.2 NMS

NMS 出现在服用神经阻滞剂的患者中,发生率为 0.02%~3.20%^[5]。NMS 在任意年龄段都可能发生,和年龄相关性不大^[6],男性多于女性,可能和青年男性需要剂量大有关。NMS 一般在使用神经阻滞剂的 4 周内发生,也有 2/3 的病例在第 1 周发生^[7]。

此患儿在会诊中考虑肌张力障碍持续状态(恶性综合征?),可能与目前 NMS 尚无统一诊断标准有关。虽

然未明确诊断,在治疗中仍需按照 NMS 处理。快速减停氟哌啶醇,启用其他控制抽动的药物。

目前认为,NMS 的发生机制和 D_2 受体的阻断有关。中枢多巴胺受体参与了体温调节、肌肉紧张度和运动。阻断黑质纹状体旁路中 D_2 受体可引起僵硬等锥体外系反应;阻断下丘脑的 D_2 受体可影响体温调节,引起交感神经兴奋;阻断中脑-皮质通路 D_2 受体可导致精神状态改变,出现肌张力增高、高热、大汗^[8]。

该患儿抽动症病史 4 年余,规律服用舍曲林、托莫西汀、氟哌啶醇控制良好,1 个月前氟哌啶醇剂量大幅度增加,很快出现严重不良反应。可推断患儿对氟哌啶醇有一定耐受性,剂量突然波动打破 D_2 受体平衡,引起了神经精神系统一系列变化。提示氟哌啶醇在增加剂量时应缓和,之前无不良反应发生,并不代表以后也不会发生。患儿常规服用 3 种药物,最多时服用 5 种药物。药物的联用容易引起相互作用,如舍曲林会增加氟哌啶醇的血药浓度,当氟哌啶醇剂量增加时,该药浓度可能成倍增加,容易发生不良反应。

高效价抗精神病药物较低效价及非典型抗精神病药物发生 NMS 的危险性较大,以氟哌啶醇引起较常见。多篇文献^[9-11]报道氟哌啶醇、氟奋乃静、氯氮平、利培酮等药物均可引起 NMS。我国儿童 NMS 病例较少,1 例在阿立哌唑使用 4 个月后发现恶性综合征^[12]。国外个案报道,利培酮导致横纹肌溶解,随后氟哌啶醇导致 NMS,两种不良反应先后出现^[13]。与成人相比,儿童发生 NMS 的时间较长,症状温和且不典型,僵硬症状不明显,不易识别,可能和儿童代谢及受体敏感性不同有关。

2.3 治疗管理

患儿出院时给予氯硝西泮 1 mg,每天 2 次,托莫西汀 25 mg,每天 1 次,舍曲林 75 mg,早晨服,控制良好,无抽动发作。在治疗抽动症方面,托莫西汀对抽动症相关的注意力缺陷仅有轻度疗效,氯硝西泮没有广泛用于抽动,报道较少无法预估效果。在情绪改善方面,舍曲林可改善患儿的情绪和焦虑状态,氯硝西泮同样有抗焦虑作用。比较入院前后的药物治疗,对抗抽动的药物比例并没有明显增加,而是增加了抗焦虑药物比例。由此可见,情绪的改善是该患儿抽动好转的关键因素。在儿童抽动症高危因素分析中,情绪因素为独立危险因素,与文献^[14]结果一致。因此对患儿进行思想疏导,与家长沟通,为患儿提供舒适生活学习环境,不要给予太大压力尤为重要。

抗神经精神类药物引起的 NMS,至今尚无特异性治疗措施,有学者提出对锥体外系症状突出者可给予苯二氮䓬类和抗胆碱能药物^[8],有报道认为二者疗效欠佳,既不能使症状减轻,也不能使病程缩短^[11]。对于 NMS,最重要的治疗环节还是预防,采取必要的措施减少危险因素;尽可能避免联用多种抗精神病药物,使用高效价及大剂量药物治疗时,要严密观察病情,同时也要注意

病人的个体情况,尤其是生长发育阶段的儿童,各器官的发育并非完全同步,药物调整更应缓慢。如发现疑似不良反应,立即停用可疑药物,积极处理并发症。

3 总结

通过该患儿的分析可知,当联用多种抗神经精神类药物时,某种药物剂量的突然变化很可能会引发 NMS。NMS 为一种严重不良反应,及时判断可疑药品并停用,可阻止不良反应继续加重。临床药师在参与治疗过程中,应加强对不良反应的监测,确保患儿用药安全。

参考文献:

- [1] 马学梅. 多发性抽动症药物治疗进展[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(7): 53-57.
- [2] SCHWARTZ G J, HAYCOCK G B, EDELMANN C M J R, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine [J]. *Pediatrics*, 1976, 58(2): 259-263.
- [3] WILLIAM F O, BRIAN J G P, MOHAMED H S. *Dialysis and Transplantation Philadelphia* [M]. W. B. Saunders Company, 2000: 358-372.
- [4] 赵欣, 吴敏, 张欣, 等. 抽动障碍药物治疗现状分析[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(4): 617-619.
- [5] ALEXANDER P J, THOMAS R M, DAS A. Is risk of neuroleptic malignant syndrome increased in the postpartum period? [J] *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(5): 254-255.
- [6] KECK P E, POPE H G, COHEN B M, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, 46(10): 914.
- [7] VELAMMOOR V R. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management [J]. *Drug Saf*, 1998, 19(1): 73-82.
- [8] VELAMMOOR R. Neuroleptic malignant syndrome; a neuropsychiatric emergency: recognition, prevention, and management [J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 29: 106-109. doi: 10.1016/j.ajp.2017.05.004.
- [9] 沈学谦. 关于抗精神病药致恶性综合征的 2 例病例讨论及分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(5): 62-65.
- [10] 梁颖杰, 王永军, 梁伟业, 等. 中国大陆恶性综合征病例报告的调查分析[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(2): 137-138.
- [11] 黄雄, 林振强. 抗精神病药恶性综合征 40 例临床分析[J]. 中华精神科杂志, 1996(3): 158-161.
- [12] 郭濠宁, 赵静, 罗文, 等. 阿立哌唑联合丙戊酸钠致非典型性神经阻滞剂恶性综合征 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(21): 2216-2217.
- [13] PARK J L, PARK T W. Rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome associated with very low-dose antipsychotics in children and adolescent [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2019, 17(3): 450-452.
- [14] 曹晓芳. 儿童多发性抽动症复发高危因素 Logistic 回归分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 174-176.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-08-16 修回日期:2019-10-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.012

· 论著 ·

2012-2018 年某院鲍曼不动杆菌感染相关危险因素及耐药性分析

叶闻瑜¹, 杨梅雄^{1,2}, 兰连成^{1,2}, 单庆文^{1,2} (1. 广西医科大学第一临床医学院, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530021)

[摘要]目的:探讨儿科住院患者无菌体液标本中分离鲍曼不动杆菌的临床分布特点、耐药性以及多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)感染的危险因素。方法:回顾性分析 2012-2018 年广西医科大学第一附属医院儿科住院患儿无菌体液标本分离的 99 株鲍曼不动杆菌药敏试验结果,采用多因素方法探讨鲍曼不动杆菌感染的危险因素。结果:检出鲍曼不动杆菌最多的科室为儿科重症监护病房(PICU),占 68.7%。无菌体液标本来源以下呼吸道为主,占 52.5%。鲍曼不动杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性均较强,对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低。MDRAB 感染的危险因素为抗菌药物使用 ≥ 3 种、机械通气、气管插管、深静脉置管,其中深静脉置管是独立危险因素。结论:临床应加强对鲍曼不动杆菌的耐药监测,为儿科抗菌药物的合理选用提供参考。

[关键词] 鲍曼不动杆菌;多重耐药;危险因素;儿童

[中图分类号] R446.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2021)09-0037-05

Risk Factors and Drug Resistance of *Acinetobacter Baumannii* Infection in a Hospital from 2012 to 2018

Ye Wenyu¹, Yang Meixiong^{1,2}, Lan Liancheng^{1,2}, Shan Qingwen^{1,2} (1. The First Clinical Medical College of Guangxi Medical University, Guangxi Nanning 530021, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the clinical distribution characteristics, drug resistance and risk factors of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) infection isolated from sterile body fluid specimens of pediatric inpatients. **Methods:** Drug sensitivity tests results of 99 strains of *A. baumannii* isolated from sterile body fluid specimens of pediatric inpatients in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from 2012 to 2018 were retrospectively analyzed, the risk factors of *A. baumannii* infection were investigated by multi-factor method. **Results:** The largest number of *A. baumannii* strains was isolated from the pediatric intensive care unit (PICU), accounting for 68.7%. Among all kinds of sterile specimens, the most common samples were lower respiratory tract specimens, accounting for 52.5%. *A. baumannii* showed higher drug resistance rate to β -lactam antibiotics, and lower drug resistance rate to cefoperazone/sulbactam. The risk factors for MDRAB infection were the categories of antibiotics ≥ 3 , mechanical ventilation, endotracheal intubation and indwelled central venous catheter, of which indwelled central venous catheter was the independent risk factor. **Conclusion:** Clinical monitoring of drug resistance in *A. baumannii* should be strengthened, so as to provide reference for the rational selection of antibiotics in pediatrics.

[Keywords] *Acinetobacter baumannii*; multi-drug resistance; risk factors; children

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是一种非乳糖发酵、严格需氧型的革兰阴性菌,也是导致院内感染的重要原因^[1],在重症监护病房患者中具有极高的感染率和病死率^[2]。随着临床上不合理使用抗菌药物的现象频发,鲍曼不动杆菌引起的院内感染日益增多,其耐药性也呈上升趋势,且多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)乃至泛耐药鲍曼不动杆菌菌株已在全世界各地流行^[3]。本研究对 2012-2018 年广西医科大学第一附属医院鲍曼不动杆菌的监测数据进行回顾性分析,以了解其分布特点及耐药性,为儿科抗菌药物的合理选用提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

2012-2018 年广西医科大学第一附属医院儿科各类

无菌体液标本共检出鲍曼不动杆菌 99 株,剔除同一患儿相同部位标本所获得的重复菌株,将第一次培养的阳性菌株纳入研究,回顾性分析相应患儿临床资料,共 99 例患儿感染鲍曼不动杆菌,其中男 63 例,女 36 例。

1.2 方法

菌株鉴定采用 VITEK2 Compact 全自动微生物鉴定系统(法国梅里埃公司),GN 鉴定卡和药敏卡均购自法国梅里埃公司,培养基 M-H 琼脂来自郑州安图生物工程股份有限公司,药敏试验采用 K-B 法或最低抑菌浓度(MIC)法。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用多因素 Logistic 回归分析方法探讨鲍曼不动杆菌感染的危险因素。

作者简介:叶闻瑜(1993.11-),女,硕士,主要从事儿科临床工作,E-mail:1950077648@qq.com。

通讯作者:单庆文(1972.11-),男,博士,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail:shanqw333@163.com。