

呕吐患儿应慎用。气管插管 CPAP 法给氧效果和疗效较前两种方法可靠,由于需事先进行气管插管,故一般多在前两种方法疗效不佳时选用。有创 CPAP 主要用于 ARDS,严重低氧性呼吸衰竭等重症患儿。如患儿同时存在自主呼吸障碍,则需给予呼吸机指令通气输氧。

上述各种给氧方法应根据患儿治疗需求进行选择。如所需的给氧浓度 < 30%, 可选用鼻塞、鼻导管等给氧方法;如给氧浓度要求 > 30%, 则可选择活瓣气囊面罩、空气稀释面罩或头罩。其中面罩适用于治疗合作的患儿,头罩可用于不能耐受面罩吸氧的患儿;对于严重缺氧伴心肺功能不稳定患儿,应考虑给予经鼻 CPAP 或气管插管给氧。

#### 4 氧疗效果监测

氧疗效果监测主要通过血氧水平来进行判断。监测方法包括血气分析(动脉血氧分压及氧饱和度,静脉血氧饱和度和)和经皮氧监测[经皮肤氧分压( $t_cPO_2$ ),经皮氧饱和度( $SpO_2$ )]。对于危重患儿,应给予 24 h 连续无创血氧监测,使患儿血氧饱和度水平维持在 90% ~ 95%。部分发绀型先天性心脏病患儿在吸氧后血氧饱和度可能达不到 90%, 此时应注意患儿其他情况。如患儿无明显呼吸窘迫症状,可给予暂时维持原氧疗方案并密切观察病情变化。此外,为了解机体组织氧输送和氧利用情况,必要时可对患儿血红蛋白水平,微循环状态,以及血乳酸水平进行动态观察。

对于重症呼吸衰竭和需应用高浓度吸氧的场合,在氧

疗时应加强监护并注意 4 个方面:①严密观察患儿意识、发绀、呼吸和循环状态,根据病情变化及时调整氧疗。②长时间高浓度(>60%)氧疗时,机体内可能会发生高氧性损伤。因此在氧疗时应注意控制高浓度给氧时间,避免长时间应用,在病情好转后及时调低吸入氧浓度。③对于慢性 II 型呼吸衰竭患儿,在氧疗中应注意氧疗可能引起呼吸抑制和导致  $CO_2$  潴留加重,发生中枢性呼吸抑制和呼吸变慢、变浅或停止。如果出现上述情况,在给氧疗时应及时给予指令通气支持。④如危重患儿经氧疗后病情很快改善,酸中毒的纠正,可能会对体液电解质和内环境平衡产生影响,如出现低钾、低钙血症等。此时可给予血清电解质检测,根据检验结果进行治疗调整。

#### 5 氧疗并发症

随着氧疗技术的不断提高,对氧疗并发症的关注也在加强。氧疗并发症主要涉及长时间高浓度氧疗患儿,常见的氧损伤有早产儿支气管肺发育不良,球后视网膜病变和肺组织损伤等。一般认为早产儿氧疗时  $PaO_2$  经常 > 120 mmHg, 持续 50% 以上吸入氧浓度给氧 6 h 以上即有发生氧中毒的危险。此外,高浓度吸氧还可引起肺泡内氮气被洗出,引发失氮性肺泡萎陷。

(收稿日期: 2008-06-20)

(本文编辑:张崇凡,陈贞华,丁俊杰)

## · 讲座 ·

文章编号:1673-5501(2008)增刊-0023-03

### 抗菌药物的合理使用

陆 权 上海交通大学医学院附属上海市儿童医院

药物治疗学是儿科治疗学的重要组成部分,也是防治疾病的重要手段。药物进入体内发挥药效,这是一个药物与机体相互作用的过程。儿童处于动态生长发育的变化之中,其生理代谢、对各种药物的反应均与成人不同,其用药也有自身特点,而有些药物对儿童生长发育会产生不良影响,这又必须予以警示。本文重点阐述儿科用药的特点及抗菌药物使用注意事项,与成人相同部分不予详述。

#### 1 儿科药物应用特点

1.1 概述 ①儿童新陈代谢比成人旺盛,药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的过程也较成人快;②儿童时期体液

占体重比例较大,其中细胞内液百分比较成人小,但组织间液百分比较成人高,故儿童用药相对剂量比成人小;③儿童肝、肾功能发育尚未完善,酶系统尚未成熟,用药不良反应的概率比成人高;④由于儿童处于动态发育之中 and 个体差异,故儿童用药剂量应该按体表面积或体重计算。

1.2 药动学特点 药动学是研究药物进入体内后随时间而变化的动态规律,其受药物的吸收、分布、代谢和排泄等影响。

1.2.1 吸收 儿童口服药物的吸收与成人区别较大,口服是儿科用药主要途径。儿童胃酸度较低、胃排空较快,总体吸收比成人快。新生儿则情况特殊:其胃容积小、胃酸低、

胃肠蠕动慢,因此一些对酸不稳定药物,如氨苄西林吸收会增加,而弱酸性药物则吸收减少,如苯巴比妥、苯妥英钠和利福平等。婴幼儿皮下脂肪相对少、易发生感染,故皮下注射给药很少使用。肌肉注射的疼痛以及婴幼儿臀部肌肉不发达,加之局部肌肉注射易造成非化脓性炎症以及臀肌挛缩等并发症,因此肌肉注射给药,尤其长时期肌肉注射应予限制。静脉注射或静脉滴注给药,药物直接进入体循环,故不存在吸收过程。

1.2.2 分布 体液占体重的百分比:新生儿为80%,1岁婴儿为70%,成人则为60%;同时,婴幼儿组织间液高于成人,达体重40%以上,成人仅为20%。因此,水溶性药物在婴幼儿体内分布相对广泛,而药物剂量就相对较大。

1.2.3 血浆蛋白结合率 血浆蛋白结合率低于成人,这是因为儿童血浆蛋白偏低,而血pH偏酸,这均可影响药物与血浆蛋白的结合。磺胺类药物可与胆红素竞争结合血浆蛋白,故这类药物不宜用于新生儿,尤其是早产儿使用。

1.2.4 代谢 年龄越小,肝内各种酶活性越低,使药物代谢较慢,药物易在体内蓄积,如茶碱和洋地黄药物的中毒发生率儿童高于成人。氯霉素在新生儿引起灰婴综合征是由于肝内葡萄糖醛酰转移酶活性低下致血中游离氯霉素过高所致。

1.2.5 排泄 儿童肾小球滤过、肾小管再分泌和浓缩功能均比成人差,致使相当部分从肾排泄的药物半衰期延长,这必然会影响到用药间隔时间。如青霉素G半衰期在生后0~6d的新生儿长达3.2h,≥14d的新生儿则为1.4h;氯霉素在新生儿半衰期长达250h,而成人仅为1.5h。

1.3 药理学特点 儿童用药必须注意药物与药物间的相互作用,应尽可能发挥“协同”或“相加”作用,避免拮抗作用。要注意协同和相加作用并不总是对机体有利的,例如氨基糖苷类抗生素与利尿剂合用,可使听神经损害加重,甚至发生永久性耳聋。又如甲氨喋呤与磺胺类、水杨酸类合用,会加重骨髓抑制作用。

## 2 儿科抗菌药物合理使用的原则

抗菌药物包括抗生素和人工合成的有抗微生物作用的化学制剂,是儿科使用的最主要的药物。合理使用的基本原则是有效、安全和低潜在耐药性等。

2.1 抗菌药物的使用指征 正确诊断、尽可能确立病原学是合理选用抗菌药物的基础。治疗开始通常经验选用抗菌药物,所谓经验,除了个人经验外,更重要是他人积累的经验、文献资料中总结的经验和当地细菌耐药的实际情况,而不是盲目地、习惯性地使用抗菌药物,应综合患儿年龄、疾病严重程度、X线胸片和各项检查等特征。

2.2 抗菌药物的合理选择 分析病原微生物与抗菌药物间相互关系,选出几种可能有效的抗生素。选择依据是感染部位、严重程度、病程、患儿年龄、原先抗菌药物使用情况

和全身脏器(肝、肾)功能状况等。医生要区分社区感染和院内感染,两者的病原菌及其耐药性差异很大;对可能的病原菌,要了解其固有耐药性和获得耐药性;要了解当地细菌耐药的流行病学资料。抗生素的选择根据抗菌药物-机体-致病菌三者关系,择优选取最适宜的、有效而安全的抗菌药物。对一般感染,应保留1~2种有效抗菌药物或有效方案,以作备选。所谓“一线”与“二线”抗菌药物仅是相对而言,必须注意个体特点,对危重患儿和耐药菌感染就不能按常规逐步升级选用抗生素。

2.3 抗菌药物的剂量和用法 足量抗菌药物才能保证药效、减少耐药菌产生的机会。儿科特别要注意年龄的个体差异的特点,肝、肾功能发育不完善的特点,还要注意抗菌药物的血清浓度和感染组织部位浓度。目前国内儿科学普遍存在抗菌药物每日用药次数和间隔时间上的问题,β-内酰胺类抗生素是时间依赖性抗生素,为了达到最高细菌清除率,为了使其血清浓度超过最低抑菌浓度后持续的时间至少达到用药间隔时间的40%以上,就必须每6~8h使用1次。β-内酰胺类抗生素除头孢曲松半衰期达6~9h,可每日1次用药外,其余的半衰期均仅1~2h,必须每6~8h用药1次。抗菌药物的联合用药也是合理用药的一个重要方面,联合用药可以增强药效,还可治疗混合感染和延缓细菌耐药,故常用于严重感染、耐药菌感染、院内感染、混合感染和结核病等。

2.4 抗菌药物疗程 取决于病原菌、部位、严重程度、有无并发症、机体反应性和依从性等。任何感染性疾病都有恰当的抗菌药物疗程,例如儿童肺炎一般用至热退、全身症状明显改善和呼吸道症状改善后5~7d。必须充分考虑机体对感染的抵御功能和免疫能力,必须完整地评估组织器官修复能力,而不是单一依靠抗菌药物并且无原则地延长其疗程。

2.5 抗菌药物依从性、不良反应和药物经济学 口服抗菌药物的依从性在婴幼儿中很重要,还必须考虑抗菌药物的不良反应,因此氨基糖苷类、四环素类、氯霉素类、喹诺酮类药物在儿科的使用受到很大限制。在疗效和安全性等同的条件下,结合我国国情,应该选择相对价廉的抗菌药物。

2.6 抗菌药物应用警示 抗菌药物包括β内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、氯霉素类、四环素类、林可霉素类、利福霉素类、多肽类、磺胺类、喹诺酮类和磷霉素等。

氯霉素类由于对造血系统的毒性作用和不良反应,尤其口服剂型可能导致再生障碍性贫血,虽其发生率仅为1/24 500~1/40 800,但曾用过氯霉素者不良反应发生率是未用者的13倍,个别白血病患者也可能与氯霉素使用有关,该药在新生儿尤其早产儿可以引起灰婴综合征,因此目前这类药物在儿科使用已很有限。

四环素类选择性沉积在牙和骨骼中,与钙结合引起牙釉质和骨质发育不全,牙齿变黄并影响婴幼儿骨骼正常发

育,故不可用于8岁以下患儿。

多肽类抗生素包括多黏菌素、万古霉素和杆菌肽等,其抗菌谱窄、选择性强,目前在儿科全身使用的仅有万古霉素,主要针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)以及耐青霉素肺炎链球菌(PRSP),应该在有明确指征下方可选用这类药物。

利福霉素类的利福平、利福定及利福喷汀均有一定的肝功能损害,儿科限于结核、麻风病和MRSA感染时的联合用药。

磷霉素是一类低毒广谱抗生素,单独使用抗菌作用不强,儿科常将此药与β内酰胺类抗生素联合使用。

磺胺类药物由于其可能引起肝、肾功能损害和高铁血红蛋白血症等,故在婴幼儿原则上不用。

喹诺酮类,如左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星等是成人常用的抗菌药物,然而在儿科受到很大限制,因其在动物实验中对幼年动物负重关节的软骨发育有破坏性改变,该类药物避免用于18岁以下患儿。

氨基糖苷类包括链霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星、新霉素、核糖霉素、小诺霉素、妥布霉素,以及新一代的奈替米星、西索米星等。这类药物有明确的耳、肾毒性,在内耳外淋巴液中浓度超过在其他组织中浓度的670倍,而且一旦进入内耳,半衰期比其在血清中延长15倍。耳毒性在一般剂量发生率为2.8%,大剂量时达44%。且有效血清浓度和中毒浓度甚为接近,例如庆大霉素有效血清浓度为 $5 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $> 12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 也可能致聋,阿米卡星有效浓度为 $15 \sim 25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $> 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 就可能致聋。《抗菌药物临床使用指导原则》中明确:儿童应尽量避免应用氨基糖苷类,仅在应用指征明确且无其他毒性低的抗

菌药物选择时方可选用,并在治疗过程中严密观察不良反应,有条件者应进行血药浓度监测、个体化给药。由此,氨基糖苷类不宜作为儿科轻至中度感染和门诊急诊的一线用药。

实际上,儿科广泛使用的抗菌药物仅局限在两大类:β-内酰胺类:青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、头霉素类和单环类抗生素;大环内酯类:红霉素、克拉霉素、罗红霉素、阿奇霉素、交沙霉素和麦迪霉素等。β内酰胺类抗生素是儿科使用最多的抗生素,除过敏反应外,这类抗生素毒性作用和和不良反应相对少,而且是快速杀菌类抗生素。大环内酯类,尤新一代大环内酯类抗生素抗菌谱广,不仅对敏感细菌,而且对非典型微生物(支原体、衣原体和嗜肺军团菌)、结核分支杆菌及弓形虫等也有效。阿奇霉素静脉制剂在我国儿科感染尤其呼吸道感染治疗中有过度使用的现象,根据2005年版《中华人民共和国药典》临床用药须知所示:<6个月患儿,阿奇霉素疗效和安全性尚无确立,应慎用。静脉使用阿奇霉素可能引起严重过敏反应甚至死亡,应该严格控制。

总之,使用抗菌药物的目的是杀灭或抑制病原微生物以有效控制感染,同时尽可能对机体内外环境友好,也就是有良好的生态学,抗菌药物对机体毒性作用和不良反应要尽可能小、对机体免疫防御功能最好有保护和增强作用。有效和安全是抗菌药物使用的最基本原则,合理使用抗生素以有效控制感染与细菌耐药、减少医疗资源浪费、降低药物不良反应和毒性作用,是我们不懈追求的目标,更是每一位儿科医生和药师的职责。

(收稿日期:2008-06-20)

(本文编辑:张崇凡,陈贞华,丁俊杰)

## · 讲座 ·

文章编号:1673-5501(2008)增刊-0025-02

## 惊厥

张灵恩 复旦大学附属儿科医院

儿童急性惊厥发作(convulsion)是儿科的常见病、多发病,儿童时期的发生率为4%~5%,年龄越小越多见。其病因根据体温可以分为有热惊厥和无热惊厥,根据部位可以分为颅内、颅外因素。

有热惊厥的常见病因为:①高热惊厥;②中枢神经系统感染(病毒性、细菌性、真菌性脑炎或脑膜炎);③非中枢神经系统严重感染:如脓毒症、中毒性菌痢和重症肺炎,多为中毒性脑病引起惊厥。

无热惊厥的常见病因为:①代谢性疾病和水电解质紊乱:低血钙、低血镁、高钠或低钠血症、低血糖、维生素B<sub>1</sub>/B<sub>6</sub>缺乏或依赖、半乳糖血症、先天性氨基酸代谢异常和胆红素脑病等;②非感染性中枢神经系统疾病:新生儿产伤、先天性脑发育畸形、颅内出血、颅脑外伤和脑肿瘤等;③中枢神经系统功能异常引起的惊厥:原发性癫痫、婴儿痉挛症等;④中毒引起的惊厥:误服药物或某些药物过量,一氧化碳、有机磷农药、有机氯杀虫剂,灭鼠药中毒,植物或食物中