

不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效对比

潘俊可

(河南科技大学附属许昌市中心医院药学部 许昌 461099)

摘要:目的:探讨不同维持剂量枸橼酸咖啡因对早产儿呼吸暂停的应用效果。方法:回顾性分析 2017 年 6 月~2019 年 12 月收治的 110 例早产儿呼吸暂停患儿的临床资料,均已接受负荷剂量 20 mg/kg 枸橼酸咖啡因治疗,而后根据不同维持剂量分为三组,常规组(24 h 后维持剂量 5 mg/kg,35 例)、进阶组(24 h 后维持剂量 10 mg/kg,36 例)与高剂量组(24 h 后维持剂量 20 mg/kg,39 例),对比三组用药第 1 天、第 2 天、第 3 天呼吸暂停发作次数、症状消失时间、呼吸机使用时间及不良反应发生情况。结果:高剂量组用药第 1 天、第 2 天及第 3 天呼吸暂停发作次数均低于常规组与进阶组,差异有统计学意义($P<0.05$);高剂量组呼吸机使用时间、症状消失时间均短于常规组与进阶组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组心动过速、高血糖症、低钾血症、喂养困难等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:高剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停效果较为显著,可有效减少呼吸暂停发作次数,缩短呼吸机使用时间、症状消失时间,且未见不良反应发生率明显增加。

关键词:呼吸暂停;早产儿;枸橼酸咖啡因;不同剂量

中图分类号:R722.6

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.01.059

呼吸暂停是指呼吸停顿超过 20 s 或不足 20 s 但伴有心动过缓,皮肤青紫或苍白、肌张力降低的异常呼吸现象,其中约 25%的早产儿会发生不同程度的呼吸暂停,且胎龄越小发病率越高^[1-2]。若治疗不及时或治疗不当,可引起脑损害、多器官缺氧性损伤及严重的临床后遗症,严重危及患儿生命安全^[3]。目前,临床常采用枸橼酸咖啡因进行对症治疗,可有效缓解临床症状,但维持剂量不同,其治疗效果将存在一定差异性。基于此,本研究旨在探讨不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 6 月~2019 年 12 月在我院接受治疗的 110 例早产儿呼吸暂停患儿的临床资料,均已接受负荷剂量 20 mg/kg 枸橼酸咖啡因治疗,而后根据不同维持剂量分为三组,常规组 35 例、进阶组 36 例与高剂量组 39 例。常规组男 20 例,女 15 例;胎龄 28~33 周,平均胎龄(31.10 ± 2.05)周;出生体质量 1 112~1 389 g,平均体质量($1 250.51\pm 26.23$)g。进阶组男 19 例,女 17 例;胎龄 29~32 周,平均胎龄(31.13 ± 2.04)周;出生体质量 1 106~1 390 g,平均体质量($1 248.42\pm 24.31$)g。高剂量组男 21 例,女 18 例;胎龄 28~32 周,平均胎龄(31.11 ± 2.06)周;出生体质量 1 108~1 386 g,平均体质量($1 247.42\pm 24.27$)g。三组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:符合第 4 版《实用新生儿学》^[4]诊断标准,且每日发作次数 ≥ 2 次,并伴有皮肤青紫、苍白及肌张力明显下降;病历及随访资料

均完整;呼吸暂停超过 20 s,或呼吸停止 <20 s 伴心率减慢 <100 次/min。(2)排除标准:对本研究药物存在过敏者;凝血功能障碍者;先天性心脏病者;严重器官功能衰竭者;伴有遗传代谢性疾病者。

1.3 治疗方法 两组患儿均给予加强保暖、选用面罩或头罩给予呼吸支持、纠正贫血、维持水电解质平衡,并严密监测心率、呼吸及血氧饱和度,以防高氧血症。在此基础治疗上,所有患儿予以枸橼酸咖啡因(国药准字 H20183216)治疗,负荷剂量为 20 mg/kg,缓慢静脉输注 30 min。常规组在 24 h 后给予 5 mg/kg 枸橼酸咖啡因维持治疗,1 次/24 h,每次缓慢静脉输注 10 min。进阶组在 24 h 后给予 10 mg/kg 枸橼酸咖啡因维持治疗,1 次/24 h,每次缓慢静脉输注 10 min。高剂量组在 24 h 后给予 20 mg/kg 枸橼酸咖啡因维持治疗,1 次/24 h,每次缓慢静脉输注 10 min。三组均连续治疗至呼吸暂停停止 5~7 d 以上,或校正胎龄 34 周停药。

1.4 观察指标 (1)对比三组患儿用药第 1 天、第 2 天及第 3 天呼吸暂停发作次数;(2)对比三组患儿呼吸机使用时间及临床症状消失时间;(3)对比三组患儿不良反应发生情况,包括心动过速、高血糖症、低钾血症、喂养困难。

1.5 统计学方法 采用 SPSS24.0 统计学软件分析处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿呼吸暂停发作次数对比 高剂量组用药第 1 天、第 2 天及第 3 天呼吸暂停发作次数均

低于常规组与进阶组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组患儿呼吸暂停发作次数对比(次, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	用药第 1 天	用药第 2 天	用药第 3 天
常规组	35	8.61± 2.43*	7.32± 2.40*	5.94± 1.68*
进阶组	36	6.68± 2.41*	5.64± 2.35*	4.12± 1.85*
高剂量组	39	5.23± 1.12	4.11± 1.02	3.12± 1.04
F		25.022	23.722	31.116
P		0.000	0.000	0.000

注:与高剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 三组呼吸机使用时间、症状消失时间对比 高剂量组呼吸机使用时间、症状消失时间均短于常规组与进阶组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组呼吸机使用时间、症状消失时间对比(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	呼吸机使用时间	症状消失时间
常规组	35	4.24± 1.68*	7.91± 2.38*
进阶组	36	3.11± 1.45*	6.23± 2.14*
高剂量组	39	2.12± 1.10	5.10± 1.09
F		20.580	19.707
P		0.000	0.000

注:与高剂量组对比, $P < 0.05$ 。

2.3 三组不良反应发生情况对比 三组心动过速、高血糖症、低钾血症、喂养困难不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 三组不良反应发生情况对比[例(%)]

组别	n	心动过速	高血糖症	低钾血症	喂养困难
常规组	35	5(14.29)	3(8.57)	3(8.57)	2(5.71)
进阶组	36	7(19.44)	1(2.78)	4(11.11)	3(8.33)
高剂量组	39	9(23.08)	2(5.13)	5(12.82)	3(7.69)
χ^2		0.947	1.168	0.345	0.196
P		0.623	0.558	0.842	0.907

3 讨论

呼吸暂停为新生儿期最为常见的病证, 特别是呼吸中枢发育不成熟、呼吸系统解剖结构未完善的早产儿, 任何细微外界干扰刺激均会影响呼吸调节, 进而导致发生呼吸暂停^[9]。呼吸暂停若反复发作, 可导致低氧血症及心动过缓, 增加脑积水、脑室内出血、神经系统发育异常及颅脑损伤发生风险, 甚至猝死, 严重危及患儿生命安全^[6]。

目前, 临床除给予基础治疗外, 常采用甲基黄嘌呤类药物进行对症治疗, 其中枸橼酸咖啡因最为常见, 现已取代氨茶碱成为治疗新生儿呼吸暂停的首选药物^[7]。但由于新生儿肝肾功能不全, 且身体发育尚不完善, 临床对不同维持剂量的选择尚未标准化, 而不同剂量的枸橼酸咖啡因应用效果存在一定差异性^[8]。本研究根据新生儿呼吸暂停的特点, 分别对枸橼酸咖啡因不同维持剂量的治疗效果进行对比分析, 其研究结果显示, 高剂量组用药第 1 天、第 2 天

及第 3 天呼吸暂停发作次数均低于常规组与进阶组, 且高剂量组呼吸机使用时间、症状消失时间均较常规组与进阶组短, 而三组心动过速、高血糖症、低钾血症、喂养困难等不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。这与谭艳鸣等^[9]研究结果基本相符, 其研究表明高剂量 (20 mg/kg) 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停较常规推荐剂量 (5 mg/kg) 与进阶剂量 (10 mg/kg) 更有效, 且未增加不良反应。分析其原因为, 枸橼酸咖啡因属于甲基黄嘌呤类药物, 为非选择性腺苷受体拮抗剂, 具有刺激中枢神经系统、增强骨骼肌张力的作用, 其透过血脑屏障后与腺苷受体结合而发挥作用, 以提高呼吸中枢对血二氧化碳 (CO₂) 的敏感性, 刺激呼吸系统, 增加每分钟通气量, 从而兴奋呼吸, 达到恢复呼吸功能的目的^[10]。因此, 随着枸橼酸咖啡因剂量的增加, 患儿每分钟通气量随之升高, 且迅速达到平稳期, 对促进早产儿肺成熟具有较好的效果。

综上所述, 对于早产儿呼吸暂停患儿采用高剂量枸橼酸咖啡因进行治疗, 效果明显, 可有效减少呼吸暂停发作次数, 缩短呼吸机使用时间、症状消失时间, 且未增加不良反应发生情况, 值得临床推广使用。

参考文献

- [1]肖景霞,张成云,安丽花.枸橼酸咖啡因治疗新生儿呼吸暂停临床疗效观察[J].现代诊断与治疗,2017,28(7):1229-1230.
- [2]范莉莉,王婷,王佐.不同剂量咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的临床疗效研究[J].中国全科医学,2017,20(10):1204-1207.
- [3]陈静,陈晓,龚放.不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效和安全性的 meta 分析[J].临床儿科杂志,2018,36(9):697-701.
- [4]邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学(第 4 版)[M].北京:人民卫生出版社,2011.245-247.
- [5]向绍蓉,朱芸,邢珩,等.不同剂量枸橼酸咖啡因对早产极低出生体重儿呼吸暂停治疗效果及安全性评估分析[J].重庆医学,2019,48(2):225-228.
- [6]贾小红,张倩,高红霞,等.不同剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效比较[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(5):658-660.
- [7]张霄,张海涛,吕勇,等.不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗极低出生体重早产儿呼吸暂停的前瞻性随机对照研究[J].中国当代儿科杂志,2019,21(6):558-561.
- [8]高晓燕,奚碧冰,陈明娟,等.不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床效果比较[J].广西医学,2017,39(12):1808-1810.
- [9]谭艳鸣,段妮,易明,等.不同剂量枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停中的临床应用[J].中国新生儿科杂志,2016,31(2):129-132.
- [10]陈厚炎,谭举方,朱晓芳.不同剂量枸橼酸咖啡因和氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的研究[J].中国新生儿科杂志,2016,11(5):348-352.

(收稿日期: 2020-08-10)