

川崎病住院患儿的常见用药调查分析

杜国敏

(菏泽市牡丹人民医院分院小儿内科, 山东 菏泽, 274000)

摘要:目的 本研究通过对菏泽市牡丹人民医院分院川崎病住院患儿的临床治疗用药情况进行分析,为临床安全、有效地选用川崎病治疗药物提供更多的科学依据。方法 采用回顾性研究,通过临床电子病历系统收集菏泽市牡丹人民医院分院 2016 年 10 月~2020 年 10 月收治的 637 例川崎病住院患儿的病历资料,观察患儿用药不良反应、用法用量及药物利用指数值。结果 根据本次调查统计,川崎病患者主要用药有阿司匹林片(ASA)、布地奈德(BUN)、双嘧达莫片等;发生药物性皮炎 10 例(1.57%),寒颤 7 例(1.10%),头痛头晕 4 例(0.63%),高热及胸闷各 3 例(0.47%),过敏性休克、鼻衄及双下肢斑疹点各 2 例(0.16%),反酸、胃肠道出血及喘息各 1 例(0.03%)。结论 菏泽市牡丹人民医院分院川崎病患者用药基本合理,其中使用频率最高的药品分别为 ASA、BUN、双嘧达莫片,发现双嘧达莫片超剂量用药,属于不合理用药情况,药师需要向医生提出规范用药量的建议。

关键词:川崎病;用药情况;儿童

中图分类号:R725.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-8011(2022)-20-0174-04

川崎病(Kawasaki's disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征,常发生在孩童时期,患病的患儿表现为急性发热时同时全身出现红色斑点。日本医生川崎富作在 1967 年首次发现并命名了该疾病^[1]。KD 的众多并发症中危险性最大的要属冠状动脉损害,患儿在患病后如果出现该类损伤,极易在其成年后引发冠心病等心血管系统疾病,其不同国家及种族的发生率各有差异,其中以日本为主的亚洲人群明显^[2]。KD 的当前临床症状主要包括急性的全身发热,患儿的双侧球结膜充血、唇部和口腔黏膜发红,部分患儿会出现非化脓性的淋巴结肿大(主要集中在颈部),上述症状主要在患儿发生胃肠道及呼吸道症状后逐渐出现^[3-4]。KD 的临床症状不是同时发生,也不会以固定的顺序发生,具有个体差异性。目前尚无特异性疗法,主要是应用西药进行治疗,这其中包括抗血小板聚集、静脉注射两种球蛋白以及糖皮质激素^[5-6]。药品的合理使用有助于 KD 患者的康复,也有利于减少就医花费、提高临床用药安全性。因此,本研究通过调查菏泽市牡丹人民医院分院住院 KD 患儿的基本情况,统计分析当前治疗用药情况,为提高临床医师对 KD 患儿的关注提供理论依据,也为临床 KD 患儿合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2016 年 10 月~2020 年 10 月在菏泽市牡丹人民医院分院进行住院治疗的 KD 患儿为研究对象,通过信息科导出资料,整理汇编成 Excel 表格进行记录。根据信息科导出的资料,总共 51 895 条医嘱,其中临时医嘱 22 723 条,长期医嘱 6 449 条。本研究经菏泽市牡丹人民医院分院医学

伦理委员会审批。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:年龄 0~14 岁;符合《川崎病心血管后遗症的诊断和管理指南(JCS/JSCS2020)》^[7]中的 KD 诊断标准的患儿入选标准^[7];其临床资料完整;首次治疗与后期持续治疗均在菏泽市牡丹人民医院分院进行;持续发热 5 d 或 5 d 以上,颈部淋巴结肿大、眼结合膜充血,手足硬性水肿,皮肤可见多形性红斑。

排除标准:合并其他风湿或免疫性疾病的患儿;合并严重脏器疾病的患儿;有药物过敏史的患儿。

1.3 方法

1.3.1 分析方法

采用儿童限定日剂量(children defined daily dose, CDDD)和儿童药物利用指数(children drug utilization index, CDUI)判断用药合理性,用药频度=患儿用药总量/限定日剂量,用药频度指标主要是对临床用药不同年份的用药结构以及用药动态进行统计分析,当计算的用药频度数值越大,则说明该药物使用频率越高,临床医生越倾向于使用该药物。药物利用指数=用药频度/实际用药天数,该计算指数可以用来评价临床应用该药物的剂量合理性,评估临床应用该药物是否符合标准。若计算得出的药物利用指数>1,则说明该药物的实际应用超过临床限定日剂量,预示该药物可能存在超剂量使用的情况^[8]。当前对上述两个指标的计算主要根据 WHO 推荐的限定日剂量来进行比较,或者参考 2010 版《中国药典》中所规定的剂量为标准,确定药品的限定日剂量值,并计算用药频度(用药频数)及药物利用指数值^[9]。药典未收录的药品可按该药品的平均剂量作为限定日剂量或者根据临床实际情况而定。

作者简介:杜国敏(1986.11-),女,汉族,籍贯:山东省菏泽市,本科,主治医师,研究方向:小儿内科。

1.3.2 药物不良反应调查方法

根据用药详细医嘱单、护士执行给药后发现的不良反应症状后的记录报告、临床药师登记上报不良反应的报告以及医生的详细查房记录确认为药物不良反应的病例。

1.4 观察指标

观察患儿用药后产生的药物性皮炎、寒颤、头痛头晕、高热、胸闷、过敏性休克、鼻衄、双下肢斑疹点、反酸、胃肠道出血、喘息等不良反应，药品的用法用量及药物利用指数值。

1.5 统计学分析

采用 Microsoft Office Excel 2010 表格进行数据统计，统计常见用药构成比、联合用药构成比、用药频度、药物利用指数、不良反应例数等，并进行分析。

2 结果

2.1 KD 患儿基本临床信息

本研究共选取 2016 年 10 月 ~ 2020 年 10 月在菏泽市牡丹人民医院分院住院的 KD 患儿 637 例，其中男 424 例，占 66.56%，女 213 例，占 33.44%；1 岁以下 103 例，占 16.17%，1 ~ 3 岁 358 例，占 56.20%，3 ~ 5 岁 132 例，占 20.72%，5 ~ 11 岁 40 例，占 6.28%，11 ~ 14 岁 4 例，占 0.63%。

2.2 KD 患儿用药情况统计与分析

根据本次调查统计，菏泽市牡丹人民医院分院中 KD 住院患儿主要用药为阿司匹林片 (ASA)，使用占比高达 92.31%；其次是双嘧达莫片，使用占比为 90.42%；使用频率较高的还有布地奈德、人免疫球蛋白、布洛芬混悬液等，使用占比均达到了 60% 以上。使用频率较低的药品有地塞米松针、氯吡格雷、尿激酶、头孢克洛、阿奇霉素与肝素，均未超过 10%。见表 1。

表 1 KD 患儿临床用药

药物名称	病例数 (n)	构成比 (%)
阿司匹林片	588	92.31
双嘧达莫片	576	90.42
布地奈德	518	81.32
人免疫球蛋白	502	78.81
布洛芬混悬液	421	66.09
头孢呋辛	225	35.32
还原型谷胱甘肽	184	28.89
肌苷	121	19.00
青霉素	99	15.54
头孢曲松	79	12.40
醋酸泼尼松片	64	10.04
肝素	48	7.54
阿奇霉素	44	6.91
头孢克洛	31	4.87
尿激酶	16	2.51
氯吡格雷	5	0.78
地塞米松针	2	0.31

2.3 用药后的不良反应

用药后产生最多的不良反应是药物性皮炎，共 10 例 (1.57%)，其次为寒颤 7 例 (1.10%)，头痛头晕 4 例 (0.63%)，

高热及胸闷各 3 例 (0.47%)，过敏性休克、鼻衄及双下肢斑 (淤) 点各 2 例 (0.16%)，反酸、胃肠道出血及喘息各 1 例 (0.03%)。见表 2。

表 2 用药后的不良反应及构成比

不良反应症状	病例数 (n)	构成比 (%)
药物性皮炎	10	1.57
寒颤	7	1.10
头痛头晕	4	0.63
高热	3	0.47
胸闷	3	0.47
过敏性休克	2	0.16
双下肢斑 (淤) 点	2	0.16
鼻衄	2	0.16
反酸	1	0.03
胃肠道出血	1	0.03
喘息	1	0.03

2.4 用法用量及药物利用指数值

ASA 是目前治疗 KD 的重要药物。但单独使用 ASA 并不能降低冠状动脉病变 (CAL) 的发生率，一般与人免疫球蛋白联合使用^[10]。中国和日本以 30 ~ 50 mg/(kg · d) 的中剂量为主，分 2 ~ 3 次，与球蛋白合用^[11]。目前，ASA 的剂量一般在退烧 3 d 后减至 10 ~ 30 mg/(kg · d)。给药 2 周后根据血常规和红细胞沉降率结果减至小剂量。阿根廷研究人员在高剂量球蛋白无反应的情况下使用肾上腺皮质激素休克疗法^[12]。陈茂荣等^[13]将患者分为 3 组。A 组单次注射球蛋白 2 g/kg；B 组给予甲泼尼龙 2 mg/(kg · d) 静脉注射，5 d 后口服 2 mg/(kg · d)；C 组联合甲泼尼龙和球蛋白，剂量与 A、B 组相同。结果表明，甲泼尼龙治疗 KD 不仅对降温、降红细胞沉降率和 C 反应蛋白恢复有效，而且促进冠状动脉扩张，减少 CAL 的发生率。研究证实，糖皮质激素联合 ASA 治疗 KD 可显著降低冠状动脉瘤的发生率^[14]。在 ASA 和球蛋白治疗的基础上，加用甲泼尼龙治疗，结果显示血清炎症因子明显降低，降低了再次使用球蛋白的概率。马金丝等^[15]指出，接受球蛋白 400 mg/(kg · d) 的 CAL 患者，其康复率高于接受球蛋白 1 000 mg/(kg · d) 的患者。研究发现，使用大剂量球蛋白可使 CAL 患者的发病率降低至 2% ~ 4%。李涛等^[16]经过研究后发现，丙种球蛋白和阿司匹林片可以有效缓解早期用药患者的急性症状和控制炎症反应，其总热病程明显短于 6 ~ 10 d 和 >10 d 的患者。朱春等^[17]将患者分为 3 组，研究发现以单剂量冲击体积丙种球蛋白达到患者血浆浓度的 20 g/kg 时，对急性期 KD 患者有着良好的控制效果。除了常用药物，对于临床应用糖皮质激素以及丙种球蛋白治疗后发热控制仍然不理想的患者，可以采用蛋白酶抑制剂 (乌司他丁) 进行治疗，也可以采用部分的血浆置换的治疗方式。上述药物的临床应用常规剂量一般为 3 000 ~ 5 000 U/(kg · d)，输注时分两次对患者进行静脉滴注，要注意滴注过程要缓慢，用药持续时间一般为 3 d 内。英夫利昔

表 3 KD 患儿常用用药的限定日剂量、用药频度及药物利用指数

药品名称	年用药消耗总量 (mg)	用药天数 (d)	限定日剂量 (mg/d)	用药频度 (d)	药物利用指数值
阿司匹林肠溶片 (福州海王)	820 050	13 667.02	100.01	8 200.53	0.60
阿司匹林肠溶片 (德国拜耳)	593 400	8 128.81	100.01	5 934.02	0.73
静脉丙种球蛋白 (成都蓉生)	1 312 500	2 050.72	2 000.02	656.33	0.32
静脉丙种球蛋白 (上海莱士)	950 000	1 357.13	2 000.03	475.05	0.35
双嘧达莫	901 200	7 282.44	112.51	8 010.71	1.10

单抗以及依那西普等发挥抗肿瘤坏死因子作用的药物可以用来对球蛋白耐药的患儿进行治疗,且治疗效果显著,在临床可以作为该类药物治疗无效的患儿的替代临床治疗药物之一^[18]。

统计菏泽市牡丹人民医院分院住院药房所用用药的年用药消耗量、用药天数,计算其限定日剂量、用药频度、药物利用指数值。在菏泽市牡丹人民医院分院年用药消耗总量最多的是人免疫球蛋白(生产企业:成都蓉生),达到 1 312 500 mg;但用药天数最久的却为阿司匹林肠溶片(生产企业:福州海王),达到 13 667.02 d。见表 3。

3 讨论

根据本次调查统计,阿司匹林在菏泽市牡丹人民医院分院仍然是治疗儿童 KD 最为常见的药物。双嘧达莫药理作用基本与 ASA 相近,但抗感染效果不及 ASA 强,主要用于辅助治疗^[18]。相对于 ASA 用药频度来说,输注人免疫球蛋白要少得多。KD 发生在幼儿时期,但其对成年后也产生着严重影响,如并发冠状动脉病变等,引起心血管疾病,因此对其临床治疗十分重要^[20]。近年来,研究表明,二者联合治疗川崎病,能够很好地改善患者各项临床症状、提高临床痊愈率。此次病案材料统计分析表明,BUN 混悬液在该院中使用频繁较高,它能抑制免疫反应、抗体合成,从而使组胺等过敏活性介质的释放减少和活性降低,抑制支气管收缩物质的合成和释放,从而减轻平滑肌的收缩反应,用药安全性较好。

在用法用量及 CDUI 值方面,根据世界卫生组织对成人限定日剂量的定义,将儿童限定日剂量定义为药品主要适应证在儿科药物治疗中的单位体质量日剂量,同时结合儿科在对患儿进行临床诊断与开具处方时常以儿童体质量表示患儿用药剂量的特点,以“儿童单位体质量总限定日剂量数”表示 CDUI 计算中的“总限定日剂量数”,该方法同时保留了儿童用药剂量中体质量与年龄因素的影响。药品阿司匹林肠溶片(生产企业:福州海王)的限定日剂量为 100 mg/d,并计算用药频度 = 年用药总量 / 该药品的限定日剂量 $\approx 8 200.5$ d,药物利用指数 = 用药频度 / 总用药天数 = 0.60, CDUI < 1,根据联合 CDUI 与 CDDD 进行分析的方法来看,说明菏泽市牡丹人民医院分院 ASA 的用药情况基本合理。同理,阿司匹林肠溶片(生产企业:德国拜耳)的 CDUI < 1,表明用药合理。辅助用药双嘧达莫片的药物利用指数 > 1,菏泽市牡丹人民医院分院医生使用该药不太合理,辅药的选择大于一线用药,

药师需要向医生提出建议。本次调查资料发现,人免疫球蛋白(生产企业:成都蓉生)和人免疫球蛋白(生产企业:上海莱士)的 CDUI 很接近,均 < 0.5,表明用药基本合理且选用倾向不高,这其中与人免疫球蛋白价格昂贵有关,也很大程度考虑到患儿的药物耐受和过敏程度。

总体而言,菏泽市牡丹人民医院分院川崎病住院患儿的常见药物用药基本合理。但主要存在以下几个问题:部分辅助药物用量超标、不合理的药物配伍、用药间隔不恰当、个别临时医嘱调配不太合理,因此需要提高药师干预作用,严格控制药物用量,提出合理药方、用药安全间隔,向医师提出合理用药分析。

参考文献

- [1] 乔红玉,张若涵,钱新宏. 儿童川崎病的研究进展[J]. 心脏杂志,2020,32(3):302-305.
- [2] 李芳芳,李崇巍. 川崎病初始治疗应用糖皮质激素的研究进展[J]. 医学综述,2020,26(12):2396-2401.
- [3] 徐玮玮,徐利,杨蕾. 不同剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗小儿川崎病效果观察[J]. 解放军医药杂志,2022,34(1):40-43.
- [4] 黄国英. 川崎病诊断和治疗面临的挑战[J]. 中华儿科杂志,2022,60(1):3-5.
- [5] 吴海燕. 不同剂量丙种球蛋白治疗小儿川崎病对血清炎性因子的影响[J]. 中国处方药,2021,19(12):112-114.
- [6] 许阳琼,刘国桥. 丙种球蛋白与阿司匹林对川崎病患儿的效果及安全性观察[J]. 中国医药科学,2021,11(22):86-88,100.
- [7] 穆志龙,焦富勇,谢凯生. 《川崎病心血管后遗症的诊断和管理指南(JCS/JSCS2020)》解读[J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(3):213-220.
- [8] 王永,彭茜. 川崎病的研究概况及诊断治疗进展[J]. 现代临床医学,2021,47(6):468-471.
- [9] 王凤娟,邢雅明. 双嘧达莫辅助治疗川崎病患儿的治疗及对抗血小板聚集相关因子免疫功能CRP及PCT水平的影响[J]. 河北医学,2021,27(10):1724-1729.
- [10] 杜忠东,冯迎军,焦富勇. 静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识 [J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(9):867-876.
- [11] 赵凌. NADPH 氧化酶P22^{phox} 亚基C242T 基因多态性与川崎病及冠状动脉损伤的相关研究[D]. 南充: 川北医学院,2019.
- [12] 国家呼吸医学中心. 儿童常见呼吸道病原免疫预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(22):1681-1709.
- [13] 陈茂荣,杨运刚. 甲基泼尼松龙治疗川崎病的疗效及对冠状动脉影响的探讨[J]. 临床儿科杂志,2006,19(6):520-522.
- [14] 张明明. 儿童川崎病精准治疗方案探索[D]. 北京: 北京协和医学

院,2021.

[15] 马金丝, 余明杰. 不同剂量静脉丙种球蛋白治疗川崎病疗效分析[J]. 海南医学, 2016, 17(6): 107-108.

[16] 李涛, 付萍. 川崎病 5 天以内应用静脉丙种球蛋白和阿司匹林的疗效评价[J]. 福建医科大学学报, 2016, 31(5): 258.

[17] 朱春, 朱利华. 静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病的疗效[J]. 现代实用医学, 2019, 17(6): 401.

[18] 刘莹, 张献, 赵荣生. 不同药物方案治疗难治性川崎病有效性和安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国药房, 2021, 32(16): 2025-2034.

[19] 谭雪松, 张太海, 罗红平. 丙种球蛋白对小儿川崎病的疗效及影响因素分析[J]. 河北医药, 2021, 43(15): 2334-2336, 2340.

[20] 穆志龙, 焦富勇, 谢凯生. 《川崎病心血管后遗症的诊断和管理指南(JCS/JSCS 2020)》解读[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(3): 213-220.

阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的疗效

康金花

(德州市陵城区人民医院脑血管病科, 山东 德州, 253500)

摘要: **目的** 研究阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的效果。**方法** 回顾性分析 2019 年 7 月~2021 年 7 月德州市陵城区人民医院收治的 76 例 AIS 患者资料,按治疗方案不同分为对照组(35 例)与观察组(41 例)。对照组采用尿激酶溶栓治疗,观察组采用阿替普酶静脉溶栓治疗,比较两组治疗效果、日常生活能力(Barthel)指数、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、纤维蛋白原(FIB)、部分活化凝血酶活化时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、氧化应激指标谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、脂肪因子(Chemerin)及不良反应。**结果** 治疗后,观察组总有效率高于对照组,NIHSS 评分低于对照组,Barthel 指数高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组 Chemerin、MDA、FIB、D-D 水平低于对照组,GSH-Px、SOD、APTT、PT 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿替普酶静脉溶栓用于 AIS 治疗,可促进疗效提高,有利于减轻氧化应激与炎症反应,改善患者神经功能及日常生活能力,且不良反应少,值得临床应用。

关键词: 阿替普酶;急性缺血性脑卒中;静脉溶栓;神经功能;日常生活能力

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-8011(2022)-20-0177-04

脑卒中是临床常见病及多发病之一,据统计,我国每年约有 250 万新发脑卒中病例^[1]。该病不仅起病急,且可于短时间内进展,患者病情危重,多发生于老年人群,致残率和病死率都极高。缺血性脑卒中在所有脑卒中中占比高达 87%,而急性缺血性脑卒中(AIS)占比达到 60%~80%^[2]。有报道显示,AIS 发病后 3 个月病死率高达 10%,致残率可达到 25%,即便患者存活,也有超过 50% 遗留后遗症,如失语、偏瘫等,降低患者生活质量^[3]。AIS 患者多表现为口齿不清、肢体无力、视力降低、呕吐伴随眩晕等症状,发病机制复杂,可能与血栓导致动脉堵塞有关。此外,血小板聚集、血脂代谢异常、脑血管堵塞及血管内皮细胞损伤等也可诱发该疾病。目前,临床用于治疗 AIS 方法为溶栓疗法,患者于发病后 3~6 h 内接受溶栓治疗最为有效,其中静脉溶栓在临床得到广泛应用,可改善患者脑缺血症状,规避不可逆损伤。静脉溶栓用药主要是尿激酶、阿替普酶等,其中尿激酶应用风险较大,易出

血。报道显示,单一用药尿激酶静脉溶栓治疗,治疗后 1 d 约有 14% 患者再次发生瘫痪,由此阿替普酶逐渐成为首选药物之一^[4]。本研究选取 76 例德州市陵城区人民医院 2019 年 7 月~2021 年 7 月收治的 AIS 患者作为研究对象,旨在探讨阿替普酶静脉溶栓治疗 AIS 的效果,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 7 月~2021 年 7 月德州市陵城区人民医院收治的 76 例 AIS 患者。

根据治疗方案不同分为对照组(35 例)与观察组(41 例)。对照组男 20 例,女 15 例;年龄 48 岁~82 岁,平均年龄(55.98 \pm 2.18)岁。观察组男 24 例,女 17 例;年龄 50 岁~81 岁,平均年龄(55.75 \pm 2.24)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。患者对研究知情同意,自愿签署知情同意书。本研究经德州市陵城区人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]

作者简介: 康金花(1987.6-),女,汉族,籍贯:山东省德州市,本科,主治医师,研究方向:脑血管病。