doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.01.004

· 论著 ·

促肾上腺皮质激素治疗婴儿期癫痫性痉挛的药学监护

韩凤,周昀箐,李浩,王翠锦,王纪文(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心,上海　200127)

[摘要]**目的**:探讨促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗癫痫性痉挛的药学监护方法及不良事件的应对措施。**方法**:2 例患儿采用 ACTH 治疗前中性粒细胞/淋巴细胞比值均<0.5,且前白蛋白异常增高(0.25 g/L),属于 ACTH 治疗引起高血压的高风险人群。临床药师提前制定药学监护方案,由医师及临床药师共同开展 24 h 药学监护,保障患儿治疗安全。**结果**:2 例患儿使用 ACTH 期间均出现高血压,给予卡托普利抗高血压后好转。此外,1 例出现血小板增高(反应性,自行好转),另 1 例出现咳嗽(雾化对症治疗后好转)。**结论**:ACTH 治疗癫痫性痉挛期间应重点关注血压和免疫相关的药学监护。

[关键词]癫痫性痉挛;促肾上腺皮质激素;高血压;咳嗽;血小板增多;药学监护
[中图分类号]R969.3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)01-0014-06

Pharmaceutical Care of Adrenocorticotropic Hormone in the Treatment of Infantile Epileptic Spasm

Han Feng, Zhou Yunqing, Li Hao, Wang Cuijin, Wang Jiwen (*Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200127, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the pharmaceutical care method of adrenocorticotropic hormone (ACTH) in the treatment of epileptic spasm and the countermeasures of adverse events. **Methods**: Before ACTH treatment, the neutrophil/lymphocyte ratio of two children were less than 0.5, and the prealbumin (0.25 g/L) increased abnormally, which indicated these children might associate with high risk of hypertension during ACTH treatment. The clinical pharmacist formulated pharmaceutical care regimen in advance, the clinicians and clinical pharmacists jointly carried out 24 h pharmaceutical care to ensure the safety of treatment. **Results**: Hypertension were developed in both children during ACTH treatment and were improved with the administration of captopril. In addition, one case presented with thrombocytosis (reactive and improved) and one case with cough (improved after symptomatic treatment with nebulization). **Conclusion**: Attention should be paid to blood pressure and immune-related pharmaceutical care during the treatment of epileptic spasm with ACTH.

[**Keywords**]epileptic spasms; adrenocorticotropic hormone; hypertension; cough; thrombocytosis; pharmaceutical care

1841 年,West W J[1]描述了他的孩子出现一种点头伴随智力和四肢发育落后的临床事件,后被称为 West 综合征(West syndrome,WS)。2017 年,国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy,ILAE)明确了癫痫性痉挛(epileptic spasms,ES)这一概念,将婴儿痉挛症(infantile spasms,IS)统称为 ES[2]。ES 是一种与年龄高度相关的癫痫,新生儿 ES 发病率为 0.2‰~0.5‰,94% 的 ES 发生在 1 岁以内[3]。ES 患儿脑电图多表现为高度失律,并伴随着以鞠躬样、点头样或闪电样的痉挛发作[4]。ES 病因多种多样,传统抗癫痫药物治疗效果差,如不及时治疗易引起智力发育迟滞或停滞[5-6]。促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)、糖皮质激素(泼尼松或泼尼松龙)和氨己烯酸是 ES 的一线治疗药物,临床治疗中常首选 ACTH[5,7]。但在 ACTH 治疗过程中易发生不良反应,主要为免疫抑制和高血压[3,8]。因此,在 ACTH 治疗 ES 过程中,需密切开展药学监护工作,以快速对不良事件进行干预[9]。前期研究[10]发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值(N/L)<0.5 和前白蛋白异常增高可作为 ACTH 治疗期间发生高血压的预测因子。本研究对 2 例高血压高风险 ES 患儿采用 ACTH 治疗,结合治疗前制定的药学监护要点与病情进展进行动态药学监护,为临床提供参考。

1　病例资料

1.1　入院诊断

病例 1:患儿,男,9 个月 17 d,身长 78 cm,体质量 10 kg,因"反复惊厥 6 个月余"入院。患儿于 3 月龄时出现反复点头、四肢屈曲样动作,成串发作,10~20 个/串,每天发作 1~3 次,苏醒及入睡时均有发作,发作后无特殊不适,病程中有咳嗽,无其他特殊情况。入院前头颅核磁共振(MRI)提示患儿左侧大脑皮层发育不良伴左侧巨脑畸形。视频脑电图示异常脑电图,但无高度失律。外院给予托吡酯胶囊(12.5 mg,bid)治疗,好转,但每日仍有点头、耸肩表现,夜晚多发。为进一步诊治,以"婴儿痉挛

基金项目:上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项-青年项目,编号 20204Y0339;2019 年上海市"医苑新星"青年医学人才培养资助计划-临床药师项目,沪卫生人事〔2020〕87 号;上海交通大学"交大之星"计划医工交叉研究基金,编号 YG2021QN110。
作者简介:韩凤(1988.04-),女,硕士,住院医师,主要从事神经内科临床工作,E-mail:hanfeng@scmc.com.cn。
通讯作者:李浩(1988.08-),男,硕士,主管药师,主要从事医院药学、临床药学工作,E-mail:lihao19880810@hotmail.com。

症”收入我院神经内科。患儿入院体温 36.5 ℃，心率 100 次/分，呼吸 28 次/分，血压 80/60 mm Hg，神志清，精神反应可，发育落后，可追视，不能翻身、独坐。心脏超声提示存在少量心包积液。诊断：婴儿痉挛症；左侧脑发育不全。

病例 2：患儿，男，7 个月 21 d，身长 71 cm，体质量 8.0 kg，因“反复惊厥 2 个月余”入院。患儿于 5 月龄时出现反复点头、四肢抖动，并成串发作，5～10 个/串，每天发作 3～5 次，均为睡醒后发作，发作后无特殊不适，病程中无其他特殊情况。1 个月前在院外就诊，头颅 MRI 未见异常，视频脑电图示异常脑电图-高度失律，未予特殊治疗。为进一步诊治，以“婴儿痉挛”收入我院神经内科。患儿入院体温 36.4 ℃，心率 118 次/分，呼吸 24 次/分，血压 90/50 mm Hg，神志清，精神反应可，发育落后，可翻身、追视，不能独坐（需靠物）。心脏超声提示房间隔缺损 0.21 cm，左向右分流。诊断：婴儿痉挛症；生长发育迟缓；房间隔缺损。

1.2 主要用药情况

病例 1：患儿入院第 2 天起采用每日 1 剂 ACTH 静脉缓慢滴注治疗（记为治疗第 1 天），起始剂量 25 U，之后剂量 12.5～37.5 U，连续给药 14 d。ACTH 治疗第 3 天血压 108/70 mm Hg，心率 130 次/分，给予卡托普利片（3 mg，tid）。治疗第 5 天血压 120/60 mm Hg，心率 115 次/分，加用美托洛尔片（6.25 mg，q12h）稳定心率。治疗第 9 天，加用 25% 硫酸镁注射液静脉滴注（4 mL，qd）。治疗第 14 天，出现咳嗽，采用吸入用异丙托溴铵溶液（2 mL，bid）、硫酸特布他林雾化液（2.5 mg，bid）、吸入用布地奈德混悬液（1 mg，bid）雾化治疗，孟鲁司特钠（4 mg，qn，po），氨溴特罗口服溶液（5 mL，bid）。患儿 ACTH 治疗 14 d 后停药改为醋酸泼尼松片（20 mg，qd，po）并于2 d 后开始生酮饮食。第 17 天，将醋酸泼尼松片调整为甲泼尼龙片（16 mg，qd，po）。入院第 20 天，患儿血压连续 4 d 未出现异常增高，予以出院。出院带药口服：甲泼尼龙片（16 mg，qd）、托吡酯胶囊（25 mg，q12h）、酒石酸美托洛尔片（6.25 mg，q12h）、卡托普利片（3 mg，tid）和氨溴特罗口服溶液（5 mL，bid）。

病例 2：患儿入院 4 d 后采用 ACTH（25 U，qd）静脉缓慢滴注治疗，最大剂量 50 U，共使用 12 d。ACTH 治疗第 9 天，患儿血压 100/50 mm Hg 较前增高，第 10～15 天血压均高于正常范围，最高达 125/50 mm Hg。降低 ACTH 剂量至 25 U 后血压仍偏高，于第 13 天停用 ACTH 改为泼尼松片（20 mg，qd）口服治疗，但血压仍持续偏高。第 14 天予卡托普利片（3.125 mg，tid）口服治疗后血压逐渐平稳，予以出院。患儿出院后采用卡托普利（3.125 mg，tid）继续治疗 20 d 预防血压增高；托吡酯胶囊（12.5 mg，q12h）口服；醋酸泼尼松片（20 mg，qd）口服，每周减量 5 mg/d，至 5 mg/d 后服用 3 d，减为“5 mg，qod”再服用 3 d 后停药。

2 例患儿住院期间主要治疗事件、血压和心率变化情况见图 1。

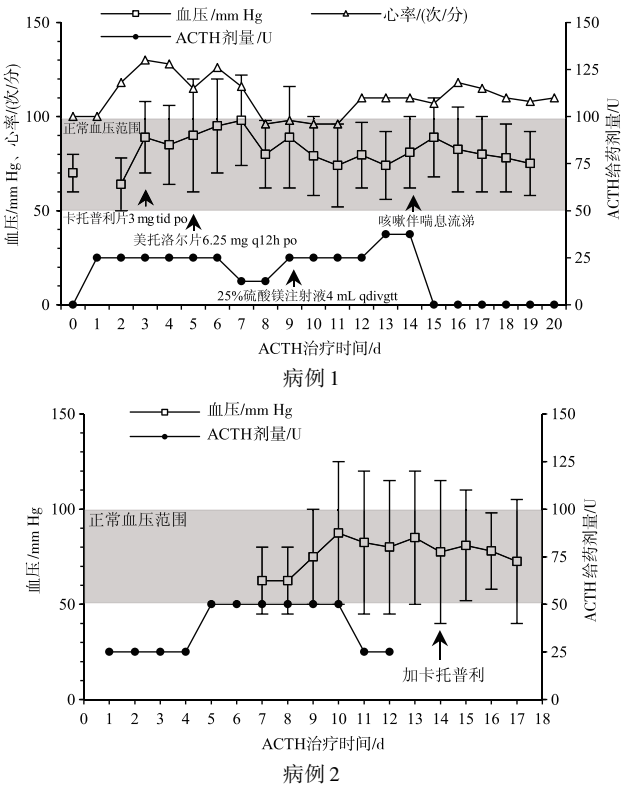


图 1 2 例患儿住院期间主要治疗事件、血压和心率变化情况

1.3 实验室检查

病例 1：ACTH 治疗前，N/L<0.5 且前白蛋白水平增高。治疗第 3 天，中性粒细胞计数升高，淋巴细胞计数降低。治疗第 14 天，患儿淋巴细胞计数仍低于正常值，呼吸道副流感病毒 RNA 阳性。见表 1。

病例 2：ACTH 治疗前，N/L<0.5 且前白蛋白水平增高，血 K^+ 5.26 mmol/L 偏高，AST 偏高，CK-MB 偏高。ACTH 治疗第 10 天，患儿血小板计数和白细胞计数增高，其余未见明显异常。ACTH 治疗第 13 天，血小板计数和中性粒细胞百分比偏高，其余未见明显异常。见表 2。

2 治疗与转归

病例 1：患儿采用 ACTH 治疗第 3 天出现血压和心率增高，给予卡托普利对症治疗，但血压、心率仍偏高。ACTH 治疗第 5 天血压达到 120/60 mm Hg，加用美托洛尔后心率逐渐稳定，但收缩压连续 3 d 高于 120 mm Hg，减小 ACTH 剂量后，血压恢复正常。第 9 天恢复 ACTH 剂量后，患儿血压仍偏高，加用硫酸镁注射液后，恢复正常。治疗第 14 天，患儿因副流感病毒感染出现咳嗽，采用雾化吸入治疗，加用孟鲁司特钠和氨溴特罗口服液治疗后，咳嗽改善，于治疗第 20 天出院。

病例 2：患儿使用 ACTH 治疗第 10 天开始出现血压异常增高，降低 ACTH 给药剂量和停止 ACTH 给药后，血压仍未得到良好的控制，于 ACTH 治疗第 14 天采用卡托普利对症治疗后，血压逐渐恢复平稳。考虑患儿血小板增多为反应性，未给予特殊处理。

表 1　病例 1 ACTH 治疗期间的主要实验室检查结果

指标	治疗前	治疗第 4 天	治疗第 14 天	正常参考值	指标	治疗前	正常参考值
白细胞计数(×10^9/L)	11.70	10.58	6.03	4.00 ~ 15.00	AMON/(μmol/L)	12	40 ~ 80
红细胞计数(×10^{12}/L)	4.46	4.33	4.64	3.70 ~ 5.80	Lac/(mmol/L)	1.8	0.7 ~ 2.1
血小板计数(×10^9/L)	362	346	345	100 ~ 550	CK-MB/(μg/L)	5.7 ↑	<3.7
血红蛋白/(g/L)	108	106	113	110 ~ 160	CK/(U/L)	216 ↑	55 ~ 170
中性粒细胞百分比/%	26.1 ↓	68.9 ↑	50.9 ↑	31.0 ~ 40.0	Glu/(mmol/L)	5.3	4.1 ~ 5.9
淋巴细胞百分比/%	64.3 ↑	27.7 ↓	43.6	40.0 ~ 60.0	ACTH/(pg/mL)	6.6	0 ~ 46.0
中性粒细胞计数(×10^9/L)	3.05	7.29 ↑	3.07	2.4 ~ 4.0	皮质醇/(μg/dL)	13.8	6.7 ~ 22.6
淋巴细胞计数(×10^9/L)	7.52 ↑	2.93 ↓	2.63 ↓	3.6 ~ 7.2	ALT/(U/L)	22	0 ~ 55
N/L	0.41 ↓	2.49	1.17	>0.5	AST/(U/L)	31	5 ~ 34
C-反应蛋白/(mg/L)	<0.8	<0.8	<0.8	<8	白蛋白/(g/L)	45	38 ~ 54
Na^+/(mmol/L)	134	-	-	137 ~ 145	前白蛋白/(g/L)	0.25 ↑	0.09 ~ 0.12
K^+/(mmol/L)	4.5	-	-	3.5 ~ 5.1	血清肌酐/(μmol/L)	29	9 ~ 88
副流感病毒-RNA	-	-	阳性	阴性			

表 2　病例 2 ACTH 治疗期间的主要实验室检查结果

指标	治疗前	治疗第 10 天	治疗第 13 天	正常参考值	指标	治疗前	正常参考值
白细胞计数(×10^9/L)	8.67	23.67 ↑	9.93	4.00 ~ 15.00	AMON/(μmol/L)	17 ↓	40 ~ 80
红细胞计数(×10^{12}/L)	4.73	4.92	4.99	3.70 ~ 5.80	Lac/(mmol/L)	5.7 ↑	0.7 ~ 2.1
血小板计数(×10^9/L)	413	685 ↑	676 ↑	100 ~ 550	CK-MB/(μg/L)	4.6 ↑	<3.7
血红蛋白/(g/L)	120	127	130	110 ~ 160	CK/(U/L)	104	55 ~ 170
中性粒细胞百分比/%	15.7 ↓	39.5	59.6 ↑	31.0 ~ 40.0	Glu/(mmol/L)	4.8	4.1 ~ 5.9
淋巴细胞百分比/%	77.2	50	37	40.0 ~ 60.0	ACTH/(pg/mL)	3.7	0 ~ 46.0
中性粒细胞计数(×10^9/L)	1.36 ↓	9.36	5.92	2.4 ~ 4.0	皮质醇/(μg/dL)	9.9	6.7 ~ 22.6
淋巴细胞计数(×10^9/L)	6.69	11.83	3.67	3.6 ~ 7.2	ALT/(U/L)	35	0 ~ 55
N/L	0.2	0.79	1.61	>0.5	AST/(U/L)	44 ↑	5 ~ 34
C-反应蛋白/(mg/L)	<0.8	-	<0.80	<8	白蛋白/(g/L)	46	38 ~ 54
Na^+/(mmol/L)	138	138	-	137 ~ 145	前白蛋白/(g/L)	0.14 ↑	0.09 ~ 0.12
K^+/(mmol/L)	5.26 ↑	4.04	-	3.5 ~ 5.1	血清肌酐/(μmol/L)	<29	9 ~ 88

3　讨论

3.1　药学监护方案的制定

ACTH 是治疗 ES 的首选药物，但作为垂体前叶分泌的一种激素，进入人体后会作用于肾上腺皮质进而促进肾上腺皮质激素的分泌[11]。2012 年美国神经病学会和儿童神经病学会循证指南推荐低剂量 ACTH 作为治疗 ES 的首选[11]。免疫抑制和高血压是 ACTH 治疗过程中的常见不良事件[3]。McGarry L 等[12]研究发现，IS 患儿采用 ACTH 治疗期间，高血压发生率为 44%。Angappan D 等[13]研究发现，IS 或 WS 患儿采用 ACTH 肌肉注射治疗后，高血压的发生率高达 93.3%。在我国，Yin J 等[14]研究发现，IS 患儿采用不同 ACTH 剂量治疗时，高血压的发生率在 13.5% ~ 23.6%。我们前期研究发现，N/L<0.5 和前白蛋白水平可能可以作为预测 ACTH 治疗 ES 期间是否会发生高血压的预测因子[10]。在成人中，N/L 在预测高血压中的作用已被证实[15-16]。中性粒细胞通过参与炎症反应介导活性氧成分的产生，进而参与一氧化氮基细胞信号传导，从而导致与高血压相关的血管反应[17-18]。淋巴细胞，尤其是 B7/CD28 T 细胞，与高血压的发生密切相关[19]。对于 N/L<0.5 的患儿，在 ACTH 治疗过程中，中性粒细胞水平的快速提升、淋巴细胞的高水平可能共同介导患儿发生高血压。血清前白蛋白可能通过甲状腺激素的转运来影响人体的血压[20]。因此，在采用 ACTH 治疗前，如果患儿 N/L<0.5，且存在血清前白蛋白水平异常增高的情况，应当在 ACTH 治疗过程中密切监护患儿血压。如果采用卡托普利进行血压的控制，需要同时对卡托普利的使用开展药学监护。

3.2　ACTH 的药学监护

在 ACTH 治疗前，2 例患儿 N/L<0.5、前白蛋白水平均增高，推测这 2 例患儿在 ACTH 治疗过程中发生高血压的风险较高[10]。为此，在 ACTH 治疗前，临床药师会同临床医师为患儿制定严密的药学监护计划，主要包括针对 ACTH 的药学监护，即每日清晨 ACTH 用药前、下午和晚上共 3 次监测血压、心率、感染指标和血清电解质。对于血压监护的指标，由于我国目前缺乏 3 岁以下儿童血压参考标准，低龄儿童高血压的诊断和监护存在困难[21]。Dionne J M 等[22]指出，32 周龄血压参考值第 99 百分位数(P_{99})为收缩压 88 mm Hg，舒张压 60 mm Hg。2017 年美国儿科学会儿童高血压防治指南中 1 岁身高为 77.2 cm 的男孩 P_{95} 血压参考值为收缩压 102 mm Hg，舒张压 54 mm Hg[23]。国外 38 周婴儿收缩压参考值 P_{99} 为 97 mm Hg[22-23]。儿童 3 个不同时间点收缩压≥P_{95} 即可诊断为高血压。高血压程度分级：1 级，血压在 P_{95} ~

<P_{99}+5 mm Hg;2 级,血压≥P_{99}+5 mm Hg[21]。当患儿血压持续高于参考值 P_{99} 时需启动降压治疗[22-23]。病例 1 患儿为 9 月龄男孩,身高 78 cm,依据我国 3 岁且身高< 96 cm 的男童收缩压参考值 P_{99} 为 108 mm Hg,结合儿科临床标准血压估算公式[(80+年龄×2)(mm Hg)],拟定该患儿收缩压 P_{99} 为 103 mm Hg。病例 2 患儿初始血压为 90/50 mmHg,根据国外有关资料推测,该患儿如果收缩压高于 100 mm Hg 时,可以考虑患儿已达到异常血压增高,如果收缩压高于 112 mm Hg(血压 P_{95}+12 mm Hg)则可以推断为高血压 2 级[21]。因此,在药学监测过程中,如果患儿血压≥108 mm Hg,则已达到 2 级高血压,需快速启动降压治疗。此外,ACTH 治疗过程中可能导致血钾流失,用药过程中需密切监护血 K^+,同时避免感染。

3.3 血小板增多的药学监护

血小板增多依据诱发原因可分为反应性血小板增多和原发性血小板增多症[24]。内源性血小板生成素、白细胞介素-6 或儿茶酚胺水平升高可能诱发反应性血小板增多[25]。儿茶酚胺主要包括去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺。儿茶酚胺在临床上可用于辅助诊断高血压、甲亢、嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤等内分泌相关疾病。ACTH 可通过促进肾上腺皮质激素的分泌,增强多巴胺 β 羟化酶和苯乙醇胺-N-甲基转移酶活性从而促进肾上腺髓质合成儿茶酚胺,进而引起反应性的血小板增多[24-27]。然而,对于病例 2 出现的反应性的血小板增多,临床无需过多干预,在正常的疾病治疗方案完成后血小板即可逐渐恢复正常[24]。

3.4 卡托普利的药学监护

对于婴儿,在非医源性干扰的情况下,如果血压持续高于参考值 P_{99} 时,需要对高血压进行干预,推荐采用静脉输注抗高血压药物。卡托普利是美国 FDA 批准用于婴儿的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类抗高血压药物,对年龄>3 个月的婴儿推荐单次剂量为 0.15 ~ 3.00 mg/kg,最大日剂量 6.00 mg/kg[22-23]。该患儿为 ACTH 治疗 ES 的潜在高血压高风险患儿,经临床医师和临床药师讨论,采用口服降压药物控制血压较静脉输注对婴儿的损伤更小,因此计划一旦发生高血压,应首先考虑使用卡托普利。卡托普利作为 ACEI 类药物,在使用过程中需要进行密切的药学监护,监护内容包括以下三点:(1)首剂给药后密切监护血压,避免血压快速下降造成低血压,尤其在合用利尿剂时。该患儿初次使用卡托普利后未发生低血压现象。(2)密切监测血清肌酐和血 K^+。使用 ACEI 治疗时可能会导致血 K^+ 和血清肌酐升高。该患儿治疗期间未发生血钾和血清肌酐异常增高的情况。(3)给药期间注意患儿是否存在干咳,并与呼吸道感染进行鉴别。患儿使用 ACTH 治疗呼吸道感染风险增高,结合干咳是 ACEI 较为常见的不良反应,在治疗期间应当密切监护。当出现咳嗽症状时,可通过肺部体征、呼吸道病原学检测、肺部影像学等鉴别。病例 1 患儿 ACTH 治疗第 3 天,血压 108/70 mm Hg,已达到 2 级高血压,紧急启用卡托普利治疗;ACTH 治疗第 14 天出现咳嗽伴喘息流涕,经鉴别诊断为呼吸道感染,非使用卡托普利引起的不良反应。病例 2 患儿于 ACTH 起始治疗第 14 天使用卡托普利控制血压。2 例患儿在卡托普利用药期间并未出现用药相关不良事件。

3.5 β 受体阻滞剂/激动剂的药学监护

病例 1 患儿在 ACTH 治疗第 2 天起,心率明显增快,第 3 天达到 130 次/分,且伴随有血压异常增高,使用卡托普利控制血压,但血压仍在 ACTH 治疗第 5 天达到 120/60 mm Hg。经心内科会诊和临床药师讨论,建议增加 β 受体阻滞剂稳定心率,并控制血压。我院供应的 β 受体阻滞剂包括美托洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和艾司洛尔。普萘洛尔和索他洛尔是非选择性 β 受体阻滞剂,考虑其与患儿 ACTH 治疗过程中如发生呼吸道感染时的潜在治疗药物存在相互作用,因而选用选择性 β_1 受体阻滞剂选择性阻断心脏 β_1 受体而达到稳定心率和降低血压的作用。美托洛尔和艾司洛尔均为选择性 β_1 受体阻滞剂,但艾司洛尔仅有注射剂型,因此选用美托洛尔。用药期间,应密切监护心率和血压。病例 1 患儿使用美托洛尔期间,心率平稳,血压控制良好。患儿在 ACTH 治疗 14 d 后出现咳嗽伴喘息流涕,呼吸道 RNA 检查提示副流感病毒感染,采用异丙托溴铵、特布他林和布地奈德雾化吸入治疗,氨溴特罗口服溶液、孟鲁司特钠口服治疗。特布他林和氨溴特罗中的克仑特罗均为选择性 β_2 受体激动剂,使用过程中可能引起低血钾,用药期间需要进一步检测血钾。选择性 β_2 受体激动剂可能会导致震颤,应密切监护。此外,应继续密切监测心率,避免心率过快。患儿在治疗期间心率出现轻微上升,未出现血钾异常和震颤。

3.6 用药宣教

2 例患儿在病情得到控制后准予出院。对于卡托普利和美托洛尔,在出院前建议进行详细的用药指导。对于卡托普利,在出院前应告知患儿家长,婴儿对卡托普利的降压作用更为敏感,用药期间应当密切注意观察是否出现血压过度下降或者少尿的症状。食物可以减少卡托普利的吸收,建议在餐前服用药物。卡托普利可能降低白细胞水平,使患儿更容易发生感染,用药期间建议每 2 周检查一次血常规,如出现发热、寒战和喉咙疼痛等症状需要及时就医。卡托普利可能引起高血钾,应向家长宣教出院后需要门诊定期复查血钾。此外,用药期间如出现干咳应告知医师或药师,对于卡托普利可能引起的喉头水肿,需密切监测呼吸状况,观察有无气急、呼吸困难、发绀等表现。对于美托洛尔的使用,应告知患儿监护人美托洛尔在儿童专科医院中使用的是普通片剂,食物可以增加美托洛尔的吸收,因此在使用时建议空腹服药。美托洛尔停药时需要在医师的指导下逐渐减量,不可擅自停药。为了解药物疗效,建议定期检

测心率和血压。

3.7　基于临床药师与临床医师职能互补的全时间段药学监护模式

我国目前正加快临床药师队伍建设。临床药师工作不仅包含临床查房、药学监护,还需要完成合理用药监管、处方点评和医嘱审核等工作。由于儿童专科医院临床药学队伍建设起步晚,临床药师数量少,较难实现临床药师全职下临床。即使可以全职下临床,临床药师参与临床工作也难以覆盖全天时段,无法实现全时间段的药学监护。在临床实践中,临床医师对药学监护点和药物相互作用等药学专业知识存在较多盲区,临床药师在临床工作中可以很好的与临床医师形成知识互补。临床药师与临床医师在治疗前进行病例讨论,制定个体化药学监护方案,并在治疗过程中对药学监护方案进行动态调整,由住院医师在患儿治疗期间进行药学监护全时间段覆盖,在出现新的问题时及时反馈给上级医师和临床药师,快速进行干预,以最大程度地减少不良事件的发生。这种临床全时间段药学监护模式,是一种新颖的、可操作的、具有实践意义的临床治疗模式[28]。

临床药师在患儿用药治疗前,制定临床和药学监护方案,由临床医师开展患者住院期间的全时间段监护是可行的。临床药师与临床医师共同开展异常病情讨论,形成知识互补,能更好地为患者提供服务。

参考文献:

[1] WEST W J. On a peculiar form of infantile convulsions [J]. Lancet, 1841, 35(911): 724-725.

[2] FISHER R S. The new classification of seizures by the international league against epilepsy 2017 [J]. Current neurology and neuroscience reports, 2017, 17(6): 48.

[3] WILMSHURST J M, IBEKWE R C, O'CALLAGHAN F J K. Epileptic spasms--175 years on: trying to teach an old dog new tricks [J]. Seizure, 2017, 44: 81-86.

[4] LI S, ZHONG X, HONG S, et al. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotropic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Developmental medicine and child neurology, 2020, 62(5): 575-580.

[5] KELLEY S A. Corticosteroids and ACTH for infantile spasms: are we closer to equipoise? [J]. Developmental medicine and child neurology, 2020, 62(5): 540-541.

[6] 李宝广, 杨花芳, 郑华城, 等. 婴儿痉挛症遗传学病因研究[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(10): 4-7.

[7] MESSER R, KNUPP K G. Infantile spasms: opportunities to improve care [J]. Seminars in neurology, 2020, 40(2): 236-245.

[8] 朱丽娜, 王彩霞, 何芳, 等. 不同剂量促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛的疗效及不良反应[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(11): 17-19.

[9] 杨彤, 何艳玲. 1 例婴儿痉挛症的药学监护实践[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(9): 33-35.

[10] LI H, WANG C J, ZHOU Y Q, et al. Neutrophil to lymphocyte rate and serum prealbumin maybe predictors for abnormal high blood pressure caused by adrenocorticotropic hormone therapy in children with epileptic spasms: two cases report [J]. Annals of translational medicine, 2020, 8(5): 248.

[11] GO C Y, MACKAY M T, WEISS S K, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society [J]. Neurology, 2012, 78(24): 1974-1980.

[12] MCGARRY L, MESSER R, CREE-GREEN M, et al. Incidence of hypertension among children treated with adrenocorticotropic hormone (ACTH) or prednisolone for infantile spasms [J]. Journal of child neurology, 2020, 35(3): 215-220.

[13] ANGAPPAN D, SAHU J K, MALHI P, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of oral zonisamide therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotropic hormone therapy in infants with West syndrome [J]. European journal of paediatric neurology, 2019, 23(1): 136-142.

[14] YIN J, LU Q, YIN F, et al. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotropic hormone for infantile spasms [J]. Paediatric drugs, 2017, 19(4): 357-365.

[15] JHUANG Y H, KAO T W, PENG T C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor for incident hypertension: a 9-year cohort study in Taiwan [J]. Hypertens Res, 2019, 42(8): 1209-1214.

[16] LIU X, ZHANG Q, WU H, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension [J]. Am J Hypertens, 2015, 28(11): 1339-1346.

[17] VALLANCE P, COLLIER J, BHAGAT K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? [J]. Lancet, 1997, 349(9062): 1391-1392.

[18] PIERINI D, BRYAN N S. Nitric oxide availability as a marker of oxidative stress [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1208: 63-71. doi: 10.1007/978-1-4939-1441-8_5.

[19] VINH A, CHEN W, BLINDER Y, et al. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension [J]. Circulation, 2010, 122(24): 2529-2537.

[20] INGENBLEEK Y, YOUNG V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications [J]. Annu Rev Nutr, 1994, 14: 495-533.

[21] 范晖, 闫银坤, 米杰. 中国3~17岁儿童性别、年龄别和身高别血压参照标准[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(5): 428-435.

[22] DIONNE J M, ABITBOL C L, FLYNN J T. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(1): 17-32.

[23] FLYNN J T, KAELBER D C, BAKER-SMITH C M, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents [J]. Pediatrics, 2017, 140(3): e20171904.

[24] SCHAFER A I. Thrombocytosis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(12): 1211-1219.

[25] SCHAFER A I. Thrombocytosis and thrombocythemia [J]. Blood Rev, 2001, 15(4): 159-166.

[26] SHARARA-CHAMI R I, JOACHIM M, PACAK K, et al. Glucocorticoid treatment--effect on adrenal medullary catecholamine production [J]. Shock, 2010, 33(2): 213-217.

[27] TSENG Y T, WADHAWAN R, STABILA J P, et al. Molecular

interactions between glucocorticoid and catecholamine signaling pathways [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2002, 110(6 Suppl): S247-S254.

[28] SHI F H, SHEN L, PAN M M, et al. The successful rapid adjustment of blood glucose in a patient with acute coronary syndrome, renal insufficiency, and diabetes: a case report of management coordinated by clinical pharmacists and clinicians [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 756. doi: 10.3389/fphar.2020.00756.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-12-14 修回日期:2021-02-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.01.005

· 论著 ·

超高效液相色谱法测定奥卡西平活性代谢产物的血药浓度

宗静,李发双,茹毅,余绍春,雷嫣,李惠英(昆明市儿童医院,昆明 650034)

[摘要]**目的**:建立测定奥卡西平活性代谢产物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平血药浓度的超高效液相色谱法。**方法**:采集静脉血样本、高氯酸沉淀蛋白,离心取上清液进样,色谱柱为 Waters ACQUITY UPLCBEH C_{18}(2.1 mm×50 mm,1.7 μm),流动相为 0.05% 甲酸:乙腈=75:25,检测波长 254 nm,流速 0.20 mL/min,柱温 40 ℃。**结果**:10,11-二氢-10-羟基卡马西平在 5~100 μg/mL 浓度范围峰面积与内标峰面积比值对浓度比值的线性关系良好(r=0.999 9),回收率、精密度、稳定性、准确度均在限度要求范围内。**结论**:该方法操作简单、准确、灵敏,可用于临床监测奥卡西平活性代谢产物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平血药浓度监测。

[关键词]癫痫;奥卡西平;10,11-二氢-10-羟基卡马西平;血药浓度;超高效液相色谱法

[中图分类号]R917 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)01-0019-03

Determination for Blood Concentration of Oxcarbazepine Active Metabolite by Ultra-High Performance Liquid Chromatography

Zong Jing, Li Fashuang, Ru Yi, Yu Shaochun, Lei Yan, Li Huiying (*Kunming Children's Hospital*, *Kunming* 650034, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To establish the ultra-high performance liquid chromatography method for the blood concentration determination of active metabolite of oxcarbazepine 10,11-dihydro-10-hydroxyl carbamazepine. **Methods**: Venous blood samples were collected, proteins were precipitated by perchloric acid, and the supernatant was centrifuged and fed into the sample. The determination was performed on Waters ACQUITY UPLCBEH C_{18}(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm) with 0.05% formic acid aqueous solution : acetonitrile=75 : 25 as mobile phase. The detection wavelength was 254 nm, the flow rate was 0.20 mL/min, and the column temperature was 40 ℃. **Results**: The linearity of the peak area of 10, 11-dihydro-10-hydroxyl carbamazepine in the concentration ranged from 5 to 100 μg/mL and the peak area ratio of the internal standard to the concentration ratio were good (r=0.999,9), and the recoveries, precision, stability and accuracy were within the limit requirements. **Conclusion**: The method is simple, accurate and sensitive, which can be used for blood concentration monitoring of active metabolite of oxcarbazepine 10, 11-dihydro-10-hydroxyl carbamazepine.

[**Keywords**]epilepsy; oxcarbazepine; 10, 11-dihydro-10-hydroxyl carbamazepine; blood concentration; ultra-high performance liquid chromatography

奥卡西平是卡马西平的 10-酮基衍生物[1],临床上主要用于局限性和强直-阵挛性癫痫、三叉神经痛及情感性精神障碍的治疗。奥卡西平服药后药动学过程个体差异大,年龄、性别、联合用药等因素都会影响其疗效及不良反应[2],因此临床应监测血药浓度。

奥卡西平是前体药物,经口服完全吸收后会迅速代谢为活性产物 10,11-二氢-10 羟基卡马西平(MHD),生物利用度约 95%[3],因此监测 MHD 血药浓度具有临床意义[4],可有效反映奥卡西平的血药浓度,从而指导临床安全合理用药和制定个体化给药方案,减少药物不良反应。

MHD 的检测方法有高效液相色谱法、液相色谱-串联质谱法等。但前者保留时间较长(6~9 min)[5-7],目前医疗机构中需要测定 MHD 血药浓度的患儿与日俱

作者简介:宗静(1987.07-),女,硕士,主管药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 1040734250@qq.com。

通讯作者:李惠英(1980.04-),女,硕士,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 1819971603@qq.com。