

用药教育之外,院外仍然可以随时获得远程、在线用药指导。临床药师为患儿提供人性化、延伸化、全程化药学服务,成功打造临床药学专业品牌,充分体现了“患者至上、为民办事”的核心理念,局部缓解儿科医疗资源的紧缺,同时也构建了更加和谐的医患关系。

致谢:感谢上海市儿童医院全体临床药师对该微信平台咨询工作的付出,以及华院数据技术(上海)有限公司对本文数据分析的支持!

参考文献

- [1] 于广军,钮俊,王淑,等.基于微信平台优化医疗服务流程的探索[J].中国卫生资源,2015,18(5):315-317.
- [2] 孙玲,邹陆曦,胡广禄.微信公众平台在三甲医院的应用现状调查[J].中华医学图书情报杂志,2014,23(12):25-28.

1 例儿童抗癫痫 药物分剂量案例分析

齐晓涟¹,郝文婷^{1,2}

(1.首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053;2.首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科,北京 100038)

摘要 **目的** 探讨临床儿科常用抗癫痫 药物的不同分药方法。**方法** 通过 1 例癫痫 患儿抗癫痫 药物的病例分析,讨论抗癫痫 药物适合的分药方法。**结果** 苯妥英钠虽易溶于水,但因溶液性质不稳定,不可溶于水后分割剂量。左乙拉西坦溶液稳定性较好,可溶于水分剂量。苯巴比妥、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪及氯硝西泮不溶于水;奥卡西平、丙戊酸钠及左乙拉西坦市场上有口服液制剂,剂量不易分割时,可选用口服液剂型。**结论** 临床对于儿童使用成人剂型时,对于溶液稳定性不佳的药物,应选用切片或研磨的方法,而不应使用溶液,避免造成药效降低。

关键词 抗癫痫 药;分剂量;药物剂型

中图分类号 R971.6

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)10-1201-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.10.028

儿童身体各器官的生理功能还没有达到成人水平,用药后可能会有一些与成人差距明显的不良反应^[1],因此患儿个体化用药,需要在保证患儿用药安全的大前提下,达到理想的治疗效果^[2]。目前市场上缺少专为儿童设计的药品剂型,儿童专用药品品种少、规格少、剂型少^[1-4],多采用成人剂型及规格的药品,导致儿童用药剂量的准确性下降,从而使药效出现升高或降低现象。抗癫痫 药物在儿童中的应用,从新生儿到青春期,同一药物用法用量差异更大,需根据儿童年龄、体质量进行计算,得出患儿每次所需服用剂量,因此常会出现 1/2 片、1/4 片、1/10 片甚至更少情况^[2,5-6],此时所使用的抗癫痫 药物能否切分、如何切分及如何分剂量便成为儿科用药的重点以及难点。笔者拟通过 1 例临床病例,为儿科常用抗癫痫 药物在临床使用中的等剂量分割提供参考。

1 病例概况

患儿,男,1 岁 6 个月,身高 86 cm,体质量 17 kg,主因“间断发热抽搐 10 个月,无热抽搐 1 个半月”于

2015 年 10 月 3 日入院。入院前 10 个月无诱因出现发热,体温最高 39.4 ℃,伴有抽搐,表现为双眼凝视、呼之不应,持续时间不详,于当地医院就诊,考虑为上呼吸道感染,予抗炎药物静脉输注后病情好转,未再发热及抽搐,发作间期无呕吐及精神萎靡,无寒战、皮疹,无咳嗽、咯痰及腹痛、腹泻,自此至入院前 2 个月,患儿又出现 3 次发热后抽搐,每次抽搐发作持续 4~5 min,表现同前。入院前 1 个半月,于清醒时无诱因出现无热抽搐,表现为双眼凝视、四肢强直抖动、呼之不应,持续 4~5 min 缓解,缓解后无发热、头痛、呕吐及精神萎靡表现,未特殊处理。入院前 1 个月,患儿再次出现无热抽搐,且当天内反复发作 4 次,每次持续 8~9 min,表现同前,遂于当地医院就诊,查头颅 CT、头颅磁共振及视频脑电图(未见报告单)均未见异常,未明确诊断,未特殊治疗。患儿入院前 2 d,再次发热,体温最高 38.4 ℃,并间断出现 2 次抽搐,每次持续 4~5 min,表现同前,伴有 2 次少量稀糊样便。既往:无相关疾病史。

入院体检:神志清,精神反应好,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,颈软,无抵抗。全身浅表淋巴结未及肿大,咽红,双侧扁桃体 I 度肿大,呼吸平稳,节律规则,双肺呼吸音粗,未闻及啰音。诊断为全面性癫痫 伴

收稿日期 2016-09-20 **修回日期** 2016-12-29

作者简介 齐晓涟(1964-),女,北京人,主任药师,学士,研究方向:神经科临床药学。电话:010-83198832, E-mail: qxlxw@163.com。

热性惊厥,左侧海马硬化,反复上呼吸道感染,心肌损伤。

2 治疗经过

入院第7天,头颅磁共振结果提示左侧海马硬化改变;视频脑电图提示左侧顶、枕部可见尖波、棘慢波发放,结合患儿近10个月的病史,故诊断为全面性癫痫伴热性惊厥,当日起加用左乙拉西坦0.062 5 g(1/8片,规格:每片0.5 g),q12h,口服抗癫痫治疗。因我院没有左乙拉西坦口服液,只能通过护士掰片后给予患儿服用。

3 讨论

3.1 患儿应用左乙拉西坦的治疗分析 患儿1岁6个月,病史10个月,以多次发热抽搐及多次无热抽搐为主要表现,有两种发作形式,一种表现为双眼凝视、四肢强直抖动、呼之不应,持续4~5 min缓解;另一种表现为双眼上翻、左上肢屈曲抖动、呼之不应,持续十余秒缓解,缓解后无头痛、呕吐及精神萎靡等症状,无愣神、全身抖一下等其他发作形式,发作间期一般状况好,智力运动发育无落后及倒退。入院查头颅磁共振提示左侧海马硬化,行视频脑电图监测左侧顶、枕部可见尖波、棘慢波发放,故诊断为全面性强直阵挛发作伴热性惊厥。

全面性强直阵挛发作首选丙戊酸、拉莫三嗪、卡马西平、奥卡西平、左乙拉西坦及苯巴比妥。左乙拉西坦片剂的说明书指出可用于成人及4岁以上儿童癫痫发作的治疗,但左乙拉西坦口服溶液的说明书指出可用于成人及1个月以上儿童癫痫发作的辅助治疗,因我院没有左乙拉西坦口服溶液,因此给予该患儿口服左乙拉西坦片基本合理。问题在于左乙拉西坦用于6个月~4岁的儿童,起始剂量为一次 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,q12h;该患儿17 kg,起始剂量可为0.17 g(170 mg),q12h,考虑到患儿的耐受问题,医嘱起始剂量0.062 5 g,q12h。

3.2 左乙拉西坦分剂量的方法合理性分析 对于此类小剂量应用的药物,临床大多采用直接掰片粗略分割的方法,而对于剂量过小而无法人工分割的药物,则采取将药片均匀溶于水后,取所需量的药液给予患儿口服。采取以上两种方法,一方面不溶性药物使用极小剂量时,剂量准确性无法保证;另一方面,即使为可溶性药物,其溶液的稳定性也会对溶解后的药效产生影响。由此可以看出,临床对于儿童使用成人剂型时的剂量分割不能单纯考虑药品是否能溶解,还应该注意溶解或分割后的药物成分是否被破坏,药效是否保持稳定。

该患儿使用左乙拉西坦片剂,虽极易溶于水,但因

其分子式中含有酰胺键,在碱性条件下容易水解。由于本品溶液pH值为5~8,一般溶解条件下可保证性质稳定^[7],因此左乙拉西坦分剂量时可以采用制成溶液或掰片和研磨成粉后分割剂量的方法。

片剂包衣主要目的为避光、防潮、隔绝空气,以提高药物稳定性;同时包衣可以遮盖药物的不良气味,以提高患者服药依从性。左乙拉西坦为薄膜包衣片,虽然分割剂量时,不可避免的会破坏原包装及药片保护层,但由于该药在一般溶解条件下性质稳定^[7],故对于左乙拉西坦用水溶解分剂量的方法可行。如果患儿因味苦不宜接受,可以将药物加在食物或添加白糖等矫味剂喂食。

3.3 儿童常用抗癫痫药物 儿科临床常用抗癫痫药物主要包括苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、奥卡西平、托吡酯、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪及氯硝西泮。根据《新编药理学》(第17版)和《马丁代尔药物大典》提供药物水溶性及稳定性的数据,对于这些常用抗癫痫药物水溶性及稳定性做出总结与分析^[8-10],见表1。

根据表1分析可得:苯妥英钠虽易溶于水,但因溶液性质不稳定不可溶于水后分割剂量。左乙拉西坦因含有酰胺键,在碱性条件下稳定性差,而一般情况下左乙拉西坦溶液pH值为5~8,可保证溶液稳定性,故可溶于水后分取剂量。丙戊酸钠与托吡酯水溶性好,且水溶液稳定性较好,故剂量较小时可选择溶于水后分取剂量;苯巴比妥、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪及氯硝西泮不溶于水,故临床只能选择切片或研磨的方法分割剂量;奥卡西平、丙戊酸钠及左乙拉西坦市场上有口服液制剂,剂量不易分割时,可选用口服液剂型。

另有研究表明^[11],刀片分割及研磨分剂量在室温条件下,药品有效成分含量无明显变化,但溶出行为发生改变,溶出度大小为:研磨分剂量>刀片分割>整片服用。因此临床选择两种方法分割剂量时,要考虑到药品有效成分溶出加快从而造成的药物快速吸收现象。

奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯及丙戊酸钠为薄膜包衣剂型,临床采用切分或研磨分割剂量时,应注意是否保证剩余药片稳定性及药品不良气味对患儿依从性的影响,在保证剩余药品保存稳定性的前提下使用药物,否则分割后产生的有效成分下降会导致患儿的治疗效果降低,不能达到临床期望的疗效。

临床中应用上述抗癫痫药物时,可根据上表选择合适的分剂量的方法,对于溶解度高、溶液稳定性好的药物,可选择将药物溶解于水中后取所需量给予儿童口服,可保证有效成分不受影响,疗效稳定;对于难溶于

表 1 儿科常用抗癫痫药物水溶性及溶液稳定性等分析比较

药品	溶解性	溶液稳定性	有无口服溶液	推荐分药方法
苯妥英钠	可溶	溶液不稳定,易吸收空气中 CO ₂ 析出 苯妥英 ^[8-9]	无	切分或研磨药片使用,尽量不要溶于水分药。
苯巴比妥	极微溶解	...	无	切分或研磨药片使用。
卡马西平	不溶	...	无	切分或研磨药片使用。
奥卡西平	在水中几乎不溶	...	有 ^{*1}	本品为薄膜衣片,药片中央有刻痕,可掰开服用
托吡酯	溶解度 9.8 mg·mL ⁻¹	分子式中多为醚键,醚化学性质不活泼,在中性、碱性和弱酸性条件下稳定,本品溶液 pH 值 6.3,弱酸性,故醚键不易断裂,所以水溶液性质较稳定 ^[10] 。	无	本品可溶于水后进行分药。
拉莫三嗪	难溶于水	...	无	切分或研磨药片使用。
丙戊酸钠	极易溶于水	...	有	本品应整片吞服,可以对半掰开服用,但不能研碎或咀嚼。剂量小于半片剂量时,选用口服液制剂。
左乙拉西坦	极易溶解	分子式中含有酰胺键,碱性条件下容易水解,本品溶液 pH 值 5~8,一般条件下溶液较稳定 ^[7] 。	有	可选择溶于水后分取剂量或切片或研磨的方式。
氯硝西泮	微溶于水	...	无	切片或研磨药片使用。

^{*1}为混悬液,用前需要摇匀

水的药物,1/2 或 1/4 片时,可选择直接掰片使用,或选择使用分药器进行准确的剂量分割,保证使用剂量符合所需;对于使用更小剂量的患者,尽可能选择有口服溶液制剂的抗癫痫药;若使用药物无口服溶液剂型,可以选择将药片研磨后与适量淀粉充分混合均匀,精确称取所需的质量,剩余的药粉与淀粉的混合物可分装保存,方便下次使用,同时也避免了药片的浪费。

参考文献

[1] 雷永芳,张杨,刘东.儿童用药风险分析与建议[J].医药导报,2016,35(5):473-475.
[2] 孙蕊.探析儿科不合理用药现状及合理用药原则[J].中国实用医药,2015,10(5):256-258.
[3] 郭霖.儿童用药存在的问题及对策[J].临床合理用药,2016,9(2A):94-95.
[4] 胡萍.儿童临床不合理用药的影响因素及存在的问题[J].中国医药指南,2016,14(12):297-298.

[5] 郑映,鲍仕慧,李菁.儿童用药的现状与思考[J].医药导报,2008,27(5):544-545.
[6] 胡利华,王晓玲.我院片剂分剂量使用现状调查分析[J].儿科药学杂志,2013,19(3):32-35.
[7] 杨静,化林,李洪鑫,等.左乙拉西坦原料的质量研究[J].河南科学,2011,29(11):1313-1315.
[8] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:214.
[9] 李大魁,金有豫,汤光,等译.马丁代尔药物大典[M].北京:化学工业出版社生物医药出版分社,2009:390.
[10] 王积涛,王永梅,张宝申,等.有机化学[M].天津:南开大学出版社,2011:335.
[11] 蔡育红,钟慧敏,谭洁英,等.三种片剂药品小儿分剂量用药对有效成分含量及溶出度的影响[J].儿科药学杂志,2014,20(7):37-39.

[本栏目由江苏豪森药业集团有限公司冠名]