

文章编号: 1672-3384 (2007)-04-0029-04

## 儿科用药初探

【作者】 卢燕

首都医科大学附属北京儿童医院 (北京 100045)

【中图分类号】 R725

【文献标识码】 B

儿童时期身体处于生长发育阶段,各器官尚未发育成熟,生理、生化功能以及肝、肾、内分泌系统发育还不甚完善,免疫机制亦不健全,在儿童时期药效学、药物动力学具有特殊性,对药物的吸收、代谢、排泄,不能完全等同于成人。儿童时期对药物的不良反应耐受力比较弱,发生药物不良反应的几率大大高于成人。因此,不能简单地认为儿童仅仅是成人的缩影,儿童是一个特殊的用药群体,医药工作者有必要认真研究儿童期的生理特点及用药特殊性,儿童时期的合理用药应受到广泛的关注。

儿童期是指自出生后至 14 岁的年龄阶段,此阶段又分为新生儿期、婴幼儿期、儿童期三个不同的生理阶段。这三个生理分期中,因为生理特点的不同,有着不同的用药特点。

### 1 新生儿期用药特点

新生儿期是指自出生至生后 28d 这个短暂的阶段,由于刚刚离开母体,生理特点与成人差异较大。

#### 1.1 新生儿期药物吸收特点

新生儿期体表面积与体重比,体表面积相对较大,加之皮肤黏膜娇嫩,皮肤角质层薄,局部用药吸收比成人迅速。大面积使用硼酸制剂,可引起腹泻、皮肤病变,严重的可致肝中毒死亡;应用皮质类固醇软膏、水杨酸软膏容易引起全身中毒反应,应引起足够的重视。

新生儿在出生一周内几乎没有胃液分泌,出生两周后,新生儿胃液接近中性,此后胃黏膜开始发育,胃酸分泌逐渐增多,2 岁以后逐渐达到成人水

平。新生儿胃排空时间长达 6~8h,出生后 6~8 个月接近成人水平。因此,不耐酸的药物以及主要在胃部吸收的药物在新生儿期吸收较完全。

新生儿小肠液 pH 偏高,影响药物的化学稳定性和非离子态转运,肠道菌群量少,可影响一些药物的吸收。新生儿肠蠕动不规则,表现为分节运动,药物吸收无规律。一些不耐酸的口服药物吸收量和吸收速率增加,主要在十二指肠吸收的药物表现吸收缓慢。

新生儿肌肉组织和皮下脂肪少,局部血流灌注不足,肌肉注射药物多滞留局部组织,容易形成硬肿或硬结,影响药物的吸收。静脉给药可直接进入血循环,药效发挥迅速、可靠,是新生儿期常用的给药途径。新生儿血脑屏障通透力强,静脉给药可使药物在脑脊液达到一定浓度,一般较少脑脊液直接给药。直肠给药简便易行,不易引起呕吐,但新生儿大便次数多,直肠给药易使黏膜受到刺激,引起反射性排便,使药物吸收不完全。且新生儿肠黏膜娇嫩,频繁给药易造成肠黏膜损伤。

#### 1.2 新生儿期药物分布特点

药物的分布取决于患者体液量的多少、细胞内液与细胞外液的比例、体液的 pH、药物的极性、油水分配系数、载体的数量、生物膜的通透性、血浆蛋白含量以及药物与血浆蛋白的结合率等方面。新生儿总体液量占体重的 80% (成人 60%),细胞外液 40% (成人 20%)。水溶性药物在细胞外液被稀释,浓度降低,对药物表现一定的耐受性。

新生儿脂肪含量低,早产儿占体重 1%~3%,足月儿占 12%。脂溶性药物与脂肪结合位点少,血

药浓度较成熟儿高,表现出对药物的敏感性。新生儿血浆蛋白含量较少,与药物的结合位点少。在严重的感染、低蛋白血症的情况下,药物与血浆蛋白结合明显减少,药物呈游离状态增多,药物的作用增强。

### 1.3 新生儿期药物代谢特点

新生儿肝脏尚未发育成熟,酶系统发育尚未完善。药物在肝脏进行氧化、还原、水解和结合等过程,葡萄糖醛酸转移酶不足,药物与葡萄糖结合减少,药物在肝脏代谢速率减慢,血浆半衰期延长,如不调整给药方案,容易发生药物蓄积中毒。新生儿对某些药物可以产生与成人不同的代谢产物。成人口服氯霉素,在肝脏转化为氯霉素葡萄糖醛酸酯,90%在24h之内排出体外。新生儿则不同,氯霉素排出量与结合量均不到50%,导致血内游离氯霉素浓度增高,易引起灰婴综合征。

### 1.4 新生儿期药物排泄特点

新生儿肾小球滤过率和肾小管分泌率相当于成人的1/8~1/5。早产儿更低,生后2~3个月后才逐渐趋于完善,8~12个月达到成人水平。肾脏清除率低,易导致药物血浓度过高,半衰期延长,药物在体内发生蓄积中毒。

### 1.5 孕产期用药对新生儿的影响

某些药物可以通过胎盘,影响胎儿在宫内的发育,造成先天代谢性疾病,可造成严重损害。妊娠4个月胎儿甲状腺开始出现功能活动,药物可以通过胎盘影响胎儿甲状腺功能和甲状腺的发育。

利血平可以通过胎盘,还能进入乳汁。妊娠期服用利血平,可使胎儿发生呼吸困难,呼吸道阻塞,甚至危及生命。产前应用利血平,约有10%的新生儿出现嗜睡、心动过缓、厌食、鼻充血、呼吸抑制等严重不良反应。

注射用氨基糖苷类药物能通过胎盘,损害胎儿第8对颅神经致先天性耳聋。孕妇服用氯奎可使新生儿发生惊厥、智力障碍和先天性耳聋。

## 2 婴幼儿期用药特点

婴幼儿期是指出生29d至3岁的幼小儿童。这

个时期生长发育较快,自我控制能力差,容易出现意外伤害。

2.1 婴幼儿期发育尚未成熟,服药依从性差,容易造成呛咳,严重者药物可呛入气管,重则危及生命,应引起足够重视。建议婴幼儿应服用口感好的糖浆剂、颗粒剂型药物,提高服药的顺应性。片剂、丸剂应在融化后服用。

2.2 由于婴幼儿期语言表达能力差,不能准确表述药物的毒性反应,此期应特别注意药物产生的不良反应。某些药物对第8对颅神经损害,出现听神经障碍,早期症状表现为耳鸣,婴幼儿不能清楚表达,直至听力损伤影响到语言功能,才被发现,造成患儿终身残疾。在婴幼儿期,此类药物应权衡利弊慎重使用,并且尽可能缩短用药疗程,避免联合用药,防止不良反应的发生。

2.3 婴幼儿期呼吸道狭窄,炎症时黏膜肿胀,渗出物较多,容易造成呼吸道梗阻。治疗呼吸道感染,应以祛痰消炎为主,保持呼吸道通畅。不主张轻易应用中枢镇咳药,避免抑制分泌物排出,阻塞呼吸道。婴幼儿腹泻不宜过早使用止泻剂,以免肠内毒素吸收增加,加重全身中毒症状。便秘时应以饮食调整为主,不宜过早或长期使用泻剂。

2.4 婴幼儿血脑屏障通透性较强,服用鱼肝油、四环素可造成良性颅内压增高,引起前囟膨起,应注意与中枢神经系统感染进行鉴别。在此阶段,神经系统发育也不成熟,容易出现高热惊厥,发热时,要及时服用退热药,或采取积极的物理降温措施。

## 3 儿童期用药特点

儿童期是指3~14岁。这一阶段,生长发育迅速,第二性征开始发育,心理性疾病也开始出现。

3.1 儿童时期处于生长发育阶段,内分泌系统变化明显,发育速度加快,开始进入青春早期。对神经、骨骼发育和内分泌的药物敏感。长期服用中枢性抑制剂,可造成中枢神经及智力损害。服用类固醇皮质激素,可造成毳毛增多、面部痤疮、骨质疏松、结核感染扩散。四环素与血钙结合,形成络合物沉积于牙齿,使牙齿黄染。雄激素长期使用,导

致骨骼过早闭合,女童男性化。

3.2 儿童期对水盐代谢调节能力差,容易造成电解质紊乱。长期禁食病人,输注葡萄糖或生理盐水,易出现低钾血症,应注意监测血生化指标。应用利尿剂,也容易出现低钾低钠等症状。

#### 4 遗传因素与儿童用药

遗传因素导致的疾病在婴幼儿及儿童期首次被发现。特异体质儿童在用药中易出现特异反应,一些药物导致的中毒性表皮坏死症,是与病人个体差异有关。琥珀胆碱是肌肉松弛剂,静脉注射后很快被胆碱酯酶水解,故作用短暂,毒性表现轻微。若胆碱酯酶遗传缺陷,不能及时水解此药,可造成呼吸短暂停止,如果不及时抢救可致死亡。

正常人使用双氧水消毒创面,会产生大量气泡,创面呈鲜红色。过氧化氢酶缺乏的患者,使用双氧水后创面无气泡产生,局部呈黑棕色。主要是由于过氧化氢酶缺乏,不能及时水解双氧水,双氧水使血红蛋白氧化成高铁血红蛋白,创面呈黑棕色。这是一种常染色体隐性遗传变异性疾病。

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷。G6PD缺乏造成还原型谷胱甘肽(GSH)减少,红细胞脆性增加,红细胞通过脾窦时被破坏,造成溶血,严重则危及生命。诱发溶血的药物有奎宁、氯喹、氯霉素、水杨酸、氨基比林、维生素K、丙磺舒、奎宁丁等药。

#### 5 儿童用药的合理调整

5.1 全面掌握药物的作用和使用方法,掌握药物间的相互作用,选择合适配伍。用药前详细询问病史、过敏史、家族史和机体的异常情况。药物疗程要适当,对长期用药,尤其治疗量与中毒量接近的药物,要进行药物浓度监测,以防中毒。

儿童在各个时期用药剂量各不相同。早产儿、新生儿用药剂量应在正常量偏低水平,早产儿、新生儿早期,除测量体重外,还应注意胎龄及日龄。绝对禁用对肝肾有严重毒性的药物和敏感性极强的药物。在新生儿时期,结合生理特点,给药剂量要小,给药次数要少,疗程不宜过久,间隔时间要适

当延长。

5.2 肝脏疾患可使药物代谢减慢,使药物不良反应机会增加。重症肝炎患者,使用吗啡会导致昏迷。肝硬化患者对氯丙嗪敏感。肝硬变合并腹水,使用利尿剂,会导致昏迷。要调整肝脏疾病时的用药剂量,在严重肝脏疾患时,肝毒性药物要严格使用指征。

肾功能损害,肾小球滤过率降低或肾小管功能受损,造成药物排泄障碍,血药浓度升高,半衰期延长,药物相互的作用增强。在新生儿期尤为明显。机体对药物的敏感性增加,进一步加重肾脏疾患。使用主要通过肾脏排泄的药物,应慎重对待。

长期禁食或腹泻、严重肝硬变、营养不良及婴幼儿血浆蛋白水平较低,药物在体内的蛋白结合率下降,药物游离状态增多,药效增强,药物之间的相互作用明显,不良反应危害加大。

5.3 在正确诊断的基础上,合理选择药物。查明病因,对因施治,对症用药。权衡利弊,慎重用药。某些病人患糖尿病、甲状腺功能低下、癫痫、精神病对药物反应差异大,合并用药要格外小心。药物相互作用即刻发生较为少见,一般要在合并用药一段时间后始能发生,所造成的生理损害需要经过更长的时间才能发现。苯巴比妥与麻黄碱合用,麻黄碱的中枢兴奋作用被苯巴比妥对抗,要在合并用药数小时才能察觉到。酶抑制作用与酶促作用则需用药1~2周方能显示。

5.4 要注意提高儿童服药的依从性,药品的剂型要适合儿童。滴剂、混悬剂、咀嚼片、泡腾片作为儿童用药较为适宜,药品的外形、颜色要适合儿童心理,药品的口感更应适合儿童,使服药成为儿童的愉快过程。

#### 【参考文献】

- [1] 胡亚美, 张金哲, 江载芳. 儿科药物治疗学. 第1版, 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 12-24
- [2] 魏国义, 申昆玲. 发育药理学-药物在小儿体内的作用特点. 世界临床药物, 2004, 25 (6): 326-329

(下转第44页)

浆和脑组织中纤溶功能可能对预防糖尿病脑血栓形成有一定作用。

总之, 本实验为中药单体研究提供了理论依据和实验基础, 提示丹参素具有良好的新药开发前景, 可能在临床预防和治疗糖尿病脑血管病中发挥有效的作用。

## 【参考文献】

- [1] 韩仲岩, 唐盛孟, 石秉霞. 实用脑血管病学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1994; 5(3): 43
- [2] Mavri A, Alessi MC, Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular diseases. *J Intern Med*, 2004, 255: 448-456
- [3] Mavrikakis ME, Sfrikakis PP, Kontoyannis D, et al. Macrovascular disease of coronaries and cerebral arteries in streptozocin-induced diabetic rats. A Controlled comparative study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1998, 106: 35-40
- [4] 毛春, 张苏明, 邓小红, 等. 一种改进的自体血血栓栓塞性大鼠缺血性脑卒中模型的建立. *中华老年心脑血管病杂志*, 2000, 2 (1): 48-50
- [5] Busch E, Kruher K, Hossmann KA. Improved model of thromboembolic stroke and rt-PA induced reperfusion in the rat. *Brain Res*, 1997, 778: 16-24
- [6] 陈亚梅, 谢莲君. 2型糖尿病合并脑血管疾病的危险因素分析. *中国临床康复*, 2004, 8 (36): 8241-8245
- [7] Graier WF, Grubenthal I, Dittrich P, et al. Intracellular mechanism of high D-glucose-induced modulation of vascular cell proliferation. *Eur J Pharmacol*, 1995, 294 (1): 221
- [8] 王亮, 吕传真, 董强, 等. 慢性糖尿病大鼠脑缺血再灌注损伤时纤溶酶原激活物及其抑制剂 mRNA 表达的动态变化. *复旦学报 (医学版)*, 2002, 29 (2): 83-86
- [9] Sappino A P, Madan R, Huarte J, et al. Extracellular proteolysis in the adult murine brain. *J Clin Invest*, 1993, 92: 679-685
- [10] Kanse SM, Benzakour O, Kanthou C, et al. Induction of vascular SMC proliferation by urokinase indicates a novel mechanism of action in vasoproliferative disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 1997, 17: 2848-2854
- [11] Piallat MLB, Gabbiani G, Pepper MS, et al. Plasminogen activator expression in rat arterial smooth muscle cells depends on their phenotype and is modulated by cytokines. *Circ Res*, 1998, 82: 1086-1093
- [12] Knoop A, Andreasen PA, Andersen, et al. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in primary breast cancer. *Br J Cancer*, 1998, 77 (6): 932
- [13] Lee HY, Hwang IY, Im H, et al. Non-proteolytic neurotrophic effects of tissue plasminogen activator on cultured mouse cerebrocortical neurons. *J Neurochem*, 2007, 101 (5): 1236-1247
- [14] Aso Y, Okumura KI, Yoshida N, et al. Enhancement of fibrinolysis in poorly controlled, hospitalized type 2 diabetic patients by short-term metabolic control: association with a decrease in plasminogen activator inhibitor 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, 112 (4): 175-180
- [15] Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. *Thromb Haemost*, 2007, 97 (3): 336-1342
- [16] Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, Tayama K, Inukai T, Take-mura Y. Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: association with increased plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism*, 2002, 51: 471-476
- [17] 王倩, 汪海. 具有抗动脉粥样硬化作用的天然药物及其单体化合物. *世界科学技术: 中药现代化*, 2004, 4 (5): 52-58
- [18] 金昔陆, 陈滨凌, 吴卫江, 等. 8种丹参素衍生物对兔血小板聚集性的影响. *上海医科大学学报*, 2000, 27 (3): 181-184
- [19] 孙可青, 徐长庆, 王新一, 等. 丹参素的抗心律失常作用及其电生理机制的研究. *中国中医药科技*, 2000, 7 (3): 171-172
- [20] 郑元义, 戴立里, 王文兵, 等. 丹参素治疗肝纤维化及其作用机制研究. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11 (5): 288-291

(上接第31页)

- [3] 谭家凤. 谈儿童的合理用药. *江苏药学与临床研究*, 2005, 13 (1): 38-40
- [4] 王俊, 王奕, 毛德莉. 儿童合理用药中值得注意的若干问题. *中国药师*, 2005, 8 (3): 247-248
- [5] 孙蓓蓓, 赵真龄. 浅谈临床合理用药. *儿科药学杂志*, 2003, 9 (4): 33-35
- [6] 郑育平. 儿科用药特点与儿科合理用药. *中医临床杂志*, 2004, 16 (1): 13-15