

枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的临床对照研究

王 玉, 倪莎莎*, 韩丽华

宝鸡市中心医院 儿科, 陕西 宝鸡 721000

摘要: **目的** 探讨枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效。**方法** 80例原发性呼吸暂停早产儿入院后被分为两组, 对照组(40例)给予氨茶碱治疗, 观察组(40例)给予枸橼酸咖啡因治疗, 依据治疗后的疗效、原发性呼吸暂停的发作次数和消失时间及治疗期间不良反应发生情况, 评价枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效。**结果** 观察组有效率85.0%, 对照组有效率75.0%, 观察组有效率明显更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组呼吸暂停发生次数少于对照组, 消失时间短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组患儿心动过速、喂养不耐受、支气管肺发育等不良反应率均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与氨茶碱相比, 枸橼酸咖啡因对早产儿原发性呼吸暂停具有较好的治疗效果, 能快速降低呼吸暂停的发作频率, 消除临床症状, 具有较高的药物安全性, 是理想的用于治疗原发性呼吸暂停的药物。

关键词: 枸橼酸咖啡因; 氨茶碱; 早产儿; 原发性呼吸暂停

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)11-1622-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.019

Clinical study of caffeine citrate and aminophylline in treatment of primary apnea of prematurity

WANG Yu, NI Sha-sha, HAN Li-hua

Department of Pediatric, Baoji Central Hospital, Baoji 721000, China

Abstract: **Objective** Discuss the clinical efficacy of caffeine citrate and aminophylline in treatment of primary apnea of prematurity. **Methods** 80 cases of primary apnea of prematurity were selected. They were divided into two groups randomly. The control group (40 cases) received aminophylline treatment and the observation group (40 cases) received caffeine citrate therapy. The efficacy of caffeine citrate and aminophylline in treatment of primary apnea of prematurity was evaluated by efficacy, primary apnea episodes and disappeared time, adverse reaction during treatment. **Results** The effective rate of observation group was 85%, the effective rate of control group was 75%. The observation group had higher efficiency ($P < 0.05$). The frequency of apnea of observation group was less than that of the control group. The disappearance time of observation group was shorter than that of the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the tachycardia, feeding intolerance, bronchopulmonary dysplasia and other adverse reactions rate of observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with aminophylline, caffeine citrate had a good therapeutic effect of primary apnea of prematurity. It can reduce apnea frequency, eliminate clinical symptoms with high safety. It was an ideal drug for treatment of primary apnea.

Key words: aminophylline; caffeine citrate; prematurity; primary apnea

原发性呼吸暂停多发于胎龄 <34 周或出生体重 <1.75 kg的早产儿, 发病多与呼吸中枢发育不全有关。若不能及时给予治疗, 当小儿呼吸暂停时间超过20 s时, 会直接影响大脑血流动力, 引发脑损伤等后续需要消耗大量医疗资源的后遗症^[1]。有研究发现, 早产儿在3岁时期神经系统发育异常与早

期呼吸暂停和心动过缓发作过于频繁有关^[2-3]。更严重的是, 原发性呼吸暂停发作时间较长还会导致婴儿的死亡。因此积极有效治疗与预防早产儿原发性呼吸暂停具有重要的临床意义^[4]。除了必要的护理干预措施, 临床主要采用改善呼吸系统功能的药物予以治疗。氨茶碱和咖啡因均属于甲基黄嘌呤类药

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 王 玉(1984—), 女, 陕西宝鸡人, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科。Tel: 13759785701 E-mail: wangyu_1984@126.com

物,作用机制为刺激呼吸中枢,增加每分钟通气量,能显著改善呼吸暂停症状,为了对比两药物在临床治疗早产儿原发性呼吸暂停的效果,回顾性分析了80例来我院治疗的原发性呼吸暂停的患儿。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取资料为2015年4月—2016年8月宝鸡市中心医院新生儿病房收治的原发性呼吸暂停患儿80例,纳入标准:(1)均符合原发性呼吸暂停的诊断标准^[5],出生后24 h或更长一段时间内呼吸暂停发作1次以上;(2)呼吸停止>20 s,HR<100次/min;(3)经本院伦理委员会批准,治疗前患儿家属签署书面知情同意书;排除标准:伴有严重呼吸系统病,对枸橼酸咖啡因和氨茶碱过敏的患儿。按照随机数字表法分为两组,对照组40例,其中,男24例,女16例,胎龄28~34周,平均胎龄(29.17±5.65)周,出生体质量(932.5±135.1)g;观察组40例,其中,男22例,女18例,胎龄28~36周,胎龄(30.42±6.24)周,出生体质量(996.7±132.8)g。两组患儿一般资料相比,具有可比性。

1.2 给药方法

两组患儿均置于新生儿暖箱,由护士加强监护,监护内容主要包括心电监护和每日必要的营养支持。小儿出现呼吸暂停症状后,立即采取保持呼吸道畅通等应急处理。观察组给予枸橼酸咖啡因(意大利凯西制药公司,规格1 mL:20 mg,批号140673),首剂量20 mg/kg,每隔1 d静脉注入5

mg/kg维持量,对照组给予氨茶碱(河南润弘制药有限公司,规格10 mL:0.25 g,批号140358),首剂量5 mg/kg,每隔12 h静脉注入2 mg/kg维持量。两组均连续监测7 d,若无呼吸暂停,则停药。治疗期间如呼吸暂停仍频发的早产儿,改用其他治疗措施如呼吸机治疗。

1.3 疗效标准和观察指标

1.3.1 疗效判定标准 显效,用药24 h内控制症状,呼吸暂停症状暂时消失,呼吸节律正常;有效:用药48 h内呼吸暂停症状发作频率明显降低(<3次/d),呼吸节律基本正常;无效:用药48 h后呼吸暂停症状发作频繁(>3次/d)。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.3.2 症状消失时间 观察并记录治疗后两组患儿出现的呼吸暂停发生次数和消失时间。

1.4 不良反应

治疗期间,观察两组患儿是否出现心动过速、喂养不耐受、发热、腹胀、支气管发育不良、低钠血症等不良反应。

1.5 统计方法

所有数据采用SPSS 17.0软件进行分析,将调查统计的内容作为变量,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效

观察组有效率为85.0%,明显高于对照组的75.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组疗效对比

Table 1 Comparison on curative effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	14	16	10	75.0
观察	40	15	19	6	85.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 呼吸暂停发生次数及消失时间对比

观察组呼吸暂停发生次数少于对照组,消失时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 不良反应对比

治疗期间,观察组患儿心动过速、喂养不耐受、支气管肺发育等不良反应率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 两组呼吸暂停发生次数及消失时间对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the number of apnea and the disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	发作次数/次	消失时间/s
对照	40	3.47±0.71	64.82±11.34
观察	40	2.25±0.56*	45.31±9.87*

与对照组相比: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	心动过速		喂养不耐受		发热、腹胀		支气管肺发育不良		低钠血症	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	40	8	20.0	11	27.5	6	15.0	7	17.5	3	7.5
观察	40	3	7.5*	5	12.5*	2	5.0	1	2.5*	0	0

与对照组相比: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

早产儿呼吸暂停是临床上常见疾病,目前该病在新生儿科的发病率为20%左右,早产儿呼吸暂停以原发性为多见,主因是呼吸中枢发育不成熟引起^[6-7]。早产儿呼吸暂停发病机制复杂,与其胎龄、体重、呼吸中枢均有关。早产儿胎龄越小、出生体重越低,呼吸中枢发育越不成熟,发病率也随之增加^[8-9]。若不能及时有效给予针对性预防和治疗,呼吸暂停反复、长时间的发作将导致脑部缺氧,损伤早产儿脑细胞,还会引起呼吸衰竭、肺出血等并发症,严重者甚至导致死亡,影响早产儿生命健康或后期生长发育^[10-11]。

目前临床对于该疾病的治疗以改善呼吸频率和肺功能的药物治疗为主,此外,加强监护可早期发现与治疗呼吸暂停,提高治愈率,降低早产儿的死亡率,或降低早产儿原发性呼吸暂停带来的后遗症^[12]。药物治疗方面,氨茶碱是最为常见的药物之一,主要作用刺激呼吸中枢,增加化学感受器对二氧化碳的敏感性,兴奋吸气神经元。增加肺部呼吸频率,提高通气量。增加膈肌收缩能力^[13]。但氨茶碱类的治疗窗较窄,当血药浓度 $>13 \text{ mg/L}$ 即可产生毒副作用,由于一般医院无法监测血药浓度的条件,容易出现毒副作用,如增加脑部耗氧引发其他神经系统疾病,因此临床选择使用存在一定风险。枸橼酸咖啡因是治疗呼吸暂停时可选的一种呼吸刺激剂,与氨茶碱相比,其优势为:(1)半衰期长,可达100 h左右;(2)脂溶性高,渗透入脑脊液更迅速,对呼吸中枢的刺激作用较氨茶碱作用强,更能使血浆达到稳定状态;(3)药物治疗窗宽,不易引起过度副作用,无剂量依赖性,具有较高的药物安全性^[14]。

许景林等^[15]采用枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停,枸橼酸咖啡因治疗有效率为86%,氨茶碱治疗有效率为72%。本研究中,观

察组治疗有效率85.0%,对照组治疗有效率75.0%,观察组有效率更高($P < 0.05$),说明枸橼酸咖啡因对早产儿原发性呼吸暂停具有较好的治疗效果。观察组呼吸暂停发生次数少于对照组,消失时间短于对照组($P < 0.05$),说明枸橼酸咖啡因能快速解除呼吸抑制作用,加强通气量。观察组患儿心动过速、喂养不耐受、支气管肺发育等不良反应率均低于对照组($P < 0.05$),说明枸橼酸咖啡因具有较高的药物安全性。一般临床对于早产儿疾病的治疗,在保证药物疗效的前提下,尽可能选择副作用小的药物。国外有报道称,枸橼酸咖啡因服用后,会加快机体新陈代谢速度,增加耗氧量约20%左右,因此在服药期间,应注意保持早产儿持续性的热量摄入,保证营养。

综上所述,与氨茶碱相比,枸橼酸咖啡因对早产儿原发性呼吸暂停具有较好的治疗效果,能快速降低呼吸暂停的发作频率,消除临床症状,具有较高的药物安全性,是理想的用于治疗原发性呼吸暂停的药物。

参考文献

- [1] 金小兰,谭 玮,丁香平,等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的疗效比较 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(11): 985-987
- [2] Balbay E G, Balbay O, Annakkaya A N, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients with primary open-angle glaucoma [J]. Hong Kong Med J, 2014, 20(5): 379-385.
- [3] Walsh P, Shanholtzer L, Loewen M, et al. A matched case control study with propensity score balancing examining the protective effect of paracetamol against parentally reported apnoea in infants [J]. Resuscitation, 2012, 83(4): 440-446.
- [4] Islam S, Aleem F, Ormiston I W. Does the Kushida morphometric model predict outcomes following maxillomandibular advancement surgery for obstructive sleep apnoea? [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014, 42(8):

- 1675-1678.
- [5] 刘 玲, 申孟平. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效对比 [J]. 中国医药科学, 2014, 4(24): 57-58.
- [6] 张 磊, 高 瑛, 孙建伟. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(8): 789-791
- [7] Sánchez-de-la-Torre M, Nadal N, Cortijo A, et al. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing CPAP treatment: a randomised controlled trial [J]. Thorax, 2015, 70(4): 346-352.
- [8] 祝毓斌. 氨茶碱、枸橼酸咖啡因以及氨茶碱联合纳洛酮防治早产儿呼吸暂停的疗效对比 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2883-2885.
- [9] Roth C, Deinsberger W, Kleffmann J, et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure during apnoea testing for the diagnosis of brain death — an observational study [J]. Eur J Neurol, 2015, 22(8): 1208-1214.
- [10] Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP) ? A randomised cross-over trial [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(1): F17-23.
- [11] 林万青, 黄玉平, 朱晓河, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效比较 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(5): 1029-1030.
- [12] 王蕴娴. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的疗效比较 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(5): 555-557.
- [13] Keenan T D, Goldacre R, Goldacre M J. Associations between obstructive sleep apnoea, primary open angle glaucoma and age-related macular degeneration: record linkage study [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(2): 155-159.
- [14] Hsieh Y J, Liao Y F. Effects of maxillomandibular advancement on the upper airway and surrounding structures in patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013, 51(8): 834-840.
- [15] 许景林, 王瑞泉, 陈冬梅. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的比较 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1129-1132.