

· 临床研究 ·

法莫替丁治疗新生儿应激性溃疡的疗效及安全性

吴燕永

(武汉科技大学附属医院儿科,湖北 武汉 430064)

[摘要] **目的** 探讨法莫替丁治疗新生儿应激性溃疡的疗效和安全性。**方法** 该院2001~2006年共收治新生儿应激性溃疡54例,其中7例经胃镜证实。采用法莫替丁0.5 mg/kg静脉注射,每12 h一次,待止血和胃pH升至4.5~6后改为每天给药1次,连用2 d。同时治疗原发病和合并症以消除应激的病因。监测症状消失的时间和动态监测应用法莫替丁前、后的胃液pH值,统计治愈率;同时监测法莫替丁可能出现的不良反应以及是否增加其他伴用药物的毒性。**结果** 应用法莫替丁后96.3%的患儿于24 h以内止血、止吐,100%于48 h以内止血、止吐;胃液pH均值由用药前的 2.07 ± 0.22 上升并保持在5.01~5.15;用药后呼吸、心率、血压无明显变化,未发现纳差、恶心、呕吐、腹泻、便秘、皮疹等及其他不良反应;用药前、后的白细胞和血小板计数和肝脏酶学检查均无统计学差异;亦未见增加同时应用的其他药物的毒副作用,最后全部治愈。**结论** 法莫替丁用于治疗新生儿应激性溃疡,疗效好,而且安全。

[中国当代儿科杂志,2008,10(5):593-595]

[关键词] 法莫替丁;应激性溃疡;疗效;安全性;新生儿

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)05-0593-03

Efficacy and safety of famotidine for the treatment of stress ulcers in neonates

WU Yan-Yong. Department of Pediatrics, Wuhan Science & Technical University Affiliated Hospital, Wuhan 430064, China (Email: sutianqi@263.net)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of famotidine treatment for stress ulcers in neonates. **Methods** Fifty-four neonates with stress ulcers from 2001 to 2006 were enrolled. Seven cases were confirmed with stress ulcers by gastroscopy. Famotidine was administered intravenously at a dosage of 0.5 mg/kg every other 12 hrs. After cessation of hematemesis and vomiting, famotidine was administered once a day for two days. Primary diseases and complications were concurrently treated. Clinical symptoms and gastric pH were assessed before and after famotidine treatment. Possible adverse effects of famotidine treatment-related were observed. **Results** After 24 hrs of famotidine treatment, hematemesis and vomiting ceased in 52 patients (96.3%). Clinical symptoms disappeared in all of the 54 patients 48 hrs after famotidine treatment. Gastric pH value increased 6, 12, 24, 36 and 48 hrs after famotidine treatment from 2.07 ± 0.22 (before treatment) to 5.01-5.15 ($P < 0.01$). All of the 54 patients were successfully treated. Famotidine treatment did not lead to abnormal respiration, heart rate and blood pressure. Loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea, constipation and rashes were not seen after famotidine treatment. There were significant differences in white cell count, platelet count and hepatic enzyme levels before and after famotidine treatment. An augmented side effect of the other drugs concurrently used due to famotidine treatment was not noted. **Conclusions** Famotidine is effective and safe for the treatment of stress ulcers in neonates.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (5):593-595]

Key words: Famotidine; Stress ulcer; Efficacy; Safety; Neonate

新生儿应激性溃疡是许多危重疾病常见的并发症,并可能引起胃大出血甚至穿孔。目前国内外多沿用西咪替丁治疗,但该药抑制肝细胞色素P450酶系统,增加依赖这些酶代谢的血药浓度和毒性,而法莫替丁抗H₂受体作用较西咪替丁强,对肝脏P450酶系统几无影响^[1],药理上较西咪替丁为优,但迄

今国内外均罕见用于新生儿的报道。我们试用法莫替丁治疗新生儿应激性溃疡,对其疗效及安全性进行了前瞻性的观察和研究,旨在为治疗本症探索更安全有效的药物。

[收稿日期]2008-01-02;[修回日期]2008-05-13

[作者简介]吴燕永,女,大学,副主任医师,儿科主任。主攻方向:新生儿医学。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2001年1月至2006年12月本院新生儿病房收治新生儿应激性溃疡共54例,其中男32例,女22例;发病日龄1~14 d(平均3.2 d);早产儿18例,足月儿36例;正常出生体重儿40例,低体重儿14例;原发病:围生期窒息37例(Apgar 1分钟评分<3分21例,4~7分16例);37例脐动脉血气pH均<7.10;其中合并胎粪吸入综合征14例、缺氧缺血性脑病4例、心功能不全3例、肾功能不全2例、肝功能受损7例,败血症7例,感染性肺炎6例,呼吸窘迫综合征3例,肺出血1例;合并高未结合胆红素血症14例。54例中17例因Ⅱ型呼吸衰竭进行机械通气治疗,上机前均有混合性酸中毒(血气分析pH 6.90~7.21)。本组54例中均有呕吐,伴呕咖啡渣样物者41例,伴呕鲜血者13例,大便潜血(+)4例、(++)32例,(+++)18例。全部病例血小板计数、出血时间、凝血时间、凝血酶原时间、部分凝血酶原时间均正常。

1.2 诊断依据

本文54例均符合如下标准^[2]:①存在引起应激的原发病因,如围生期窒息、缺氧、酸中毒、严重感染等;②反复多次呕血、呕咖啡渣或胃管吸出血性物;③通过碱变性试验(APT试验)排除咽下综合征;④通过病史、体检和实验室检查排除其他出血性疾病,如口、咽、鼻部出血,维生素K缺乏,血小板或凝血因子缺乏以及插管损伤所致出血。7例呕血严重者经新生儿胃镜检查证实,发现胃黏膜充血、水肿,呈散在大小不等的出血斑、点,其中5例呈大块出血斑,以胃窦部和胃前壁为多,出血斑块表面可见浅表溃疡和渗血以及血凝块,2例十二指肠部有散在出血点;另47例因家长拒绝未作胃镜检查。

1.3 治疗方法

①用1%碳酸氢钠溶液洗净胃内容物;②用法莫替丁(famotidine)注射剂每次0.5 mg/kg,加5%葡萄糖3~5 mL,缓慢静脉注射,每12 h一次,至胃出血停止和胃液pH升至4.5~6后,改为每日1次,连用2 d后停药;③7例因用法莫替丁后12 h胃液pH仍<4而加用氢氧化铝凝胶口服,每次1 mL/kg,每6 h一次,以辅助抗酸和保护溃疡面;④除产房常规肌注维生素K₁ 1 mg外,未用其他止血药;⑤治疗原发病和合并症,消除应激病因。如置辐射保暖台或暖箱保温;纠正缺氧、酸中毒(其中17

例上呼吸机,34例血pH<7.20、BE≤-12且PaCO₂不高者,静脉给予5%碳酸氢钠4 mL/kg);积极控制感染;3例呼吸窘迫综合征和1例肺出血应用了固尔苏;4例惊厥应用了苯巴比妥钠;3例心衰应用了地高辛;3例早产儿频发呼吸暂停应用了氨茶碱;5例早产儿胃食道反流应用了吗叮啉;14例高未结合胆红素血症采用了光疗;⑥43例在洗胃和停止呕吐后开奶,17例上呼吸机患儿采用静脉营养,撤机后恢复喂奶;⑦全部病例治疗期间均采用多参数监护仪进行监护。

1.4 疗效及不良反应观察

监测和记录症状消失的时间及其百分比,动态监测应用法莫替丁前、后的胃液pH值变化;同时监测和记录法莫替丁可能出现的不良反应以及是否增加其他伴用药物的毒性。

1.5 统计方法

数据通过微机SPSS软件进行统计分析,均数及标准差以($\bar{x} \pm s$)表示,计量单位的组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 疗效观察结果

用法莫替丁后52例(96.3%)于24 h内止吐、止血,其中<12 h 16例,~24 h 36例,~48 h 2例。48 h内症状消失率100%。

分别于洗胃前及用法莫替丁后6,12,24,36,48 h监测胃液pH值,用药前与用药后各时段比较有统计学显著差异(表1)。全部病例停药后均未见复发,全部治愈。

表1 54例患儿用法莫替丁后胃液pH值的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	时间	pH值	t	P
用药前		2.07 ± 0.22		
用药后	6 h	5.15 ± 1.02	12.2	< 0.01
	12 h	5.01 ± 0.42	11.8	< 0.01
	24 h	5.10 ± 0.38	11.6	< 0.01
	36 h	5.08 ± 0.31	11.0	< 0.01
	48 h	5.04 ± 0.21	10.8	< 0.01

2.2 不良反应观察结果

用药前和用药后呼吸、心率、血压无明显变化,未见纳差、恶心、呕吐、腹泻、便秘、皮疹及其他明显不良反应,亦未见增加同时应用的其他药物的毒副作用。用法莫替丁前和停药后的白细胞和血小板计数、肝脏酶学(ALT、AST、ALP、γ-GT)的检测结果均无差异显著性(表2)。

表2 54例患儿用法莫替丁前后的实验室监测结果

($\bar{x} \pm s$)

	WBC($\times 10^9$)	PLT($\times 10^9$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	γ GT(U/L)
用药前	12.52 \pm 2.13	182 \pm 31.12	10.92 \pm 4.15	14.67 \pm 2.52	49.82 \pm 9.22	9.12 \pm 2.22
用药后	11.88 \pm 2.41	180 \pm 33.02	11.20 \pm 4.28	15.06 \pm 2.22	51.02 \pm 8.20	9.42 \pm 2.06

3 讨论

应激性溃疡是新生儿常见急症之一,除少数需做胃镜检查外,一般根据病史及临床表现即可诊断。各种病因由于应激,血中儿茶酚胺升高,引起胃、十二指肠血管收缩痉挛,导致胃黏膜缺血、缺氧和胃黏液分泌减少,胃黏膜屏障受损,同时胃泌素和胃蛋白酶分泌增加,以及组胺和乙酰胆碱对胃黏膜上 H_2 受体的刺激, H^+ 分泌增加,在胃黏膜屏障受损的基础上, H^+ 反流造成胃黏膜损伤,有时波及十二指肠。因此,应用 H_2 受体拮抗剂是治疗急性应激性溃疡的重要措施之一^[3,4]。Dipiro 等^[5]的药理学研究发现,胃液 pH 1.8~3.5 时,胃蛋白酶活性最强,胃液 pH=4 时胃蛋白酶失活, pH=7 时,胃蛋白酶发生不可逆性破坏。我们用法莫替丁治疗应激性溃疡时,将胃液的 pH 目标值定在 4.5~6 是合理的。

法莫替丁是第三代强效组胺 H_2 受体拮抗剂,抑酸作用是西咪替丁的 32 倍和雷尼替丁的 5~10 倍,半衰期和作用时间较后两者长^[1,3,4],在新生儿平均半衰期为 $10.5 \pm 5.4 h$ ^[6],其药效学和药动学优于后两者。本组 54 例患儿的应用结果显示,用药后胃液 pH 均值由 2.07 上升并维持在 5.01~5.15 ($P < 0.01$),96.3% (52/54) 在 24 h 内止血、止吐,100% 在 48 h 内止血、止吐,无 1 例死亡。效果明显优于此前国内报道应用西咪替丁治疗本病 48 h 止血率 86.84% (33/38)、^[7] 96.3% (19/20)^[8]、和雷尼替丁治疗本病 24 h 止血率 87% (13/15)^[9],与彭倩等^[10]用以治疗 20 例新生儿急性胃黏膜损伤的效果相仿,提示法莫替丁治疗本病似较后两者更为有效,不失为治疗本病的重要药物之一^[11]。

通过用药后对胃液 pH 的动态监测,基本上均在治疗目标值 (pH 4.5~6) 的范围内,提示我们所用的药物剂量和给药间隔比较适当。通过监测用药前、后的呼吸、心率、血压、WBC、血小板、肝酶、用药后的不良反应以及是否增加其他伴用药物的毒副作用,所有监测项目均未发现明显异常,提示本药用于新生儿比较安全。国外一项应用法莫替丁治疗婴儿

胃食道反流的多中心研究也未发现有明显的不良反应^[12]。而西米替丁可抑制肝细胞色素 P450 酶系统,增加许多伴用药物的血药浓度和毒性:如茶碱、咖啡因、抗心律失常药、抗惊厥药、抗癫痫药、促胃肠动力药、地高辛、酮康唑、华法林、氨基糖甙类等^[1]。而法莫替丁则对肝细胞色素 P450 系统几无影响^[1],因此不会增加依赖此酶系统代谢的伴用药物的血药浓度和毒性。本文中有部分病例因病情需要用过苯巴比妥钠、地高辛、氨茶碱或吗叮啉,未见配伍不良反应,提示本药安全、有效,可推荐用于治疗新生儿应激性溃疡。

[参 考 文 献]

- [1] 陈自励,李凤英. 新生儿临床用药[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002, 206-207.
- [2] Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics[M]. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001, 1149.
- [3] Hardman TG, Limbird LE. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of The Therapeutics[M]. 10th ed. Beijing: People Health Press, McGraw-Hill, 2001, 1005-1019.
- [4] Ward RM, Lugo RA. Drug therapy in the newborn[M]. // MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD. Avery's Neonatology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1507-1556.
- [5] Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC. Pharmacotherapy[M]. 4th ed. Beijing: Science Press, McGraw-Hill, 2000, 551-552.
- [6] James LP, Marotti T, Stowe CD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine in infants[J]. J Clin Pharmacol, 1998, 38(12): 1089-1095.
- [7] 陆日舰. 新生儿应激性溃疡出血 38 例临床分析[J]. 右江医学, 2001, 29(2):220-221.
- [8] 陆月玲,赵玲. 西米替丁治疗新生儿急性胃粘膜出血 20 例疗效观察[J]. 中原医刊, 2004, 31(17):59.
- [9] 涂林修,王海燕. 静滴雷尼替丁治疗新生儿上消化道出血 15 例疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(2):82.
- [10] 彭倩,张玉琼,黎小秀. 法莫替丁治疗新生儿急性胃粘膜损伤的疗效及安全性观察[J]. 小儿急救医学, 2004, 11(1):52-53.
- [11] 张亚明. 新生儿应激性溃疡的药物治疗[J]. 新医学, 2006, 37(2):119-121.
- [12] Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN. Famotidine for infant gastroesophageal reflux: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial[J]. Pharmacol Ther, 2003, 17(9): 1097-1107.

(本文编辑:吉耕中)