

我国最大规模的枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停临床研究发布 早产儿呼吸暂停：早用咖啡因可改善预后

▲《医师报》融媒体记者 蔡增蕊



杜立中 教授

早产儿出生后由于身体器官机能发育不成熟，往往要面临诸多难关，临床医生在治疗中需要时刻保持警惕，其中早产儿呼吸暂停（AOP）是最常见的呼吸系统问题之一。

AOP一般指呼吸停止10~20s，伴或不伴窦性心动过缓或紫绀，分为原发性和继发性呼吸暂停。原发性呼吸暂停是早产儿尤其是极低出生体重儿最常见的症状之一，发病机制尚不明确，可能与早产儿呼吸中枢和呼吸系统发育不成熟相关。

AOP会导致早产儿呼吸衰竭、肺出血、颅内出血、缺氧缺血脑损伤、多脏器衰竭，甚至猝死等后果，严重威胁着患儿的生命健康。研究显示，AOP发病率随新生儿的成熟程度剧增，极低出生体重儿患病率为49%，胎龄28~29周的早产儿患病率高达90%。

为推广AOP规范化治疗理念，本报专访浙江大学儿科研究所所长、浙江大学医学院附属儿童医院杜立中教授，分享AOP的临床治疗经验与思考。

AOP对患儿神经系统发育造成影响

早产儿反复出现AOP会导致许多健康问题，特别是脑缺氧可能会对患儿的神经系统发育产生一定影响。引起早产儿发生呼吸暂停的原因有很多，譬如肺部、神经系统病变，或者感染、气道狭窄等原因导致，而由于呼吸中枢发育不成熟导致的原发性呼吸暂停，则是新生儿病房中最常见的情况之一。

杜立中教授指出，当发现早产儿出现呼吸暂停症状时，需要先明确引起呼吸暂停的原因。对于原发性呼吸暂停，首先可采取保守治疗方式，如果没有显著改善，则需要进一步干预治疗。“近年来，AOP治疗的基本原则包括持续正压通气、触觉刺激、机械通气、供氧、避免颈部弯曲及其他支持疗法。如果呼吸暂停反复发作，除非药物治疗外，还需进行药物治疗干预。”

在药物干预治疗方面，经过几十年的发展，AOP的治疗药物经历了从氨茶碱、茶碱到咖啡

因的嬗变。

20世纪末，氨茶碱在我国开始被应用于AOP治疗，临床研究证实其可以刺激患儿的呼吸中枢，提高通气量和对CO₂的敏感性，改善血气，并降低AOP的发生率。然而，氨茶碱的治疗安全范围较窄，临床常见副作用包括脱水、消化不良反应、心动过速等，因此在临床应用时需要一天给药多次，并严密监测患儿的血药浓度。

值得注意的是，氨茶碱说明书适应症主要为支气管哮喘、喘息型支气管炎、阻塞性肺气肿等缓解喘息症状，因此临床上将其用于AOP治疗属于“超说明书用药”，而茶碱同样存在这方面的问题。“作为氨茶碱的替代药物，茶碱刺激中枢的作用并不十分理想，同时也存在副作用较大等问题。因此临床上亟需一种安全、有效，并且有AOP处方适应证的治疗药物。”杜立中教授指出。

咖啡因治疗AOP具有诸多优势

随着对AOP认识的深入，咖啡因开始被应用于AOP的临床治疗。目前，咖啡因已被许多国家正式列为AOP处方治疗药物，并广泛应用于临床实践。多项研究证实，咖啡因可以减少患儿呼吸暂停发生次数、通过提高中枢呼吸驱动作用而提高每分钟通气量，且不改变呼气时间。杜立中教授介绍，“咖啡因脂溶性较高，渗透入脑脊液更迅速，故对茶碱治疗不耐受的患儿同样有效，诸多因素使其治疗范围较茶碱更为广泛。”

还有研究表明，咖啡因较茶碱具有更强的呼吸刺激作用，而且不具有剂量依赖性。同时，由于咖啡因的半衰期更长、治疗指数更高，因此更易于给药、血药浓度更稳定、副作用也更少。杜立中教授提示，“有研究证实，在使用常规剂量的咖啡因治疗后，95%以上早产儿的血药浓度均可维持在有效范围内。因此使用咖啡因治

1 《新英格兰医学杂志》发表的CAP研究证明，与安慰剂组相比，咖啡因组发生BPD的风险降低37%。长期随访后发现，与安慰剂治疗组相比，咖啡因组的早产儿在成长中发生小儿脑瘫和认知滞后的发生率降低，且对其成长状况（根据身高、体重以及头围来计算）无影响。

2 《儿科学杂志》发表的大型研究提示，咖啡因的早期使用（出生<3d）相比晚期使用（出生3d）能进一步降低极低出生体重儿BPD的发生风险。

3 对AWAKEN研究进行二次分析的回顾性队列研究表明，与未使用咖啡因组相比，咖啡因治疗组可降低早产儿（胎龄<33周）的急性肾损伤发生率。

疗AOP的安全性更好，理论上无需进行血药浓度监测。”

咖啡因不仅可以降低早产儿AOP的发生风险，还具有减少支气管肺发育不良（BPD）风险，改善神经系统预后等多种优势。

基于咖啡因治疗AOP在有效性和安全性等方面的优势，美国儿科学会在2016年发布的《早产儿呼吸暂停》

指南中指出：与氨茶碱相比，咖啡因的半衰期长、治疗指数更高，且不需要监测血药浓度；推荐的负荷剂量为枸橼酸咖啡因20 mg/kg，维持剂量5~10 mg/kg。

“总而言之，尽早使用咖啡因治疗AOP可以为患儿带来更多的临床获益，这对改善预后具有重要的临床意义。”杜立中教授强调。

用中国人群研究证实药物安全性

为探讨枸橼酸咖啡因对中国人群的有效性和安全性，凯西医药开展了倍优诺®（枸橼酸咖啡因注射液）治疗AOP的多中心、前瞻性、开放、单臂临床研究。这项研究是迄今为止我国最大规模的关于倍优诺®的临床研究，研究结果已于近期公布（Front. Pediatr. 8:76）。

该研究纳入247例在出生24h内至少发生4次呼吸暂停的早产儿，接受负荷剂量枸橼酸咖啡因20 mg/kg；部分患儿接受维持剂量5 mg·kg⁻¹·d⁻¹（反应不足

增至10 mg·kg⁻¹·d⁻¹）。在用前6~12h，记录呼吸暂停事件作为基线，用药后12h、2周、4周分别记录呼吸暂停事件数量。研究主要终点为在应用枸橼酸咖啡因后，呼吸暂停事件数量相对于基线减少数值。

结果发现，接受药物后，患儿AOP事件显著降低，平均自基线相比减少3.9个事件发生。接受维持治疗的患儿亚组中，在所有访视中的呼吸暂停事件均有显著降低。安全性数据显示，药物安全性良好，和治疗相关不良事件发生率为0.4%：仅有1例非严重事件与治疗有关（窦性心动过速，停用研究药物后未进行治疗，自发缓解），未发生与治疗相关的严重不良事件。

“研究结果表明，有呼吸暂停史的早产新生儿接受枸橼酸咖啡因治疗，可显著降低未来发生呼吸暂停事件的可能性。”杜立中教授强调，“这项研究的临床价值还在于，为亚洲人群使用枸橼酸咖啡因治疗AOP提供了循证医学证据，相比于国外的临床研究更有说服力。”

杜立中教授对AOP治疗的关键环节进行总结：在发现早产儿出现呼吸暂停时，首先要做好诊断，明确是原发性呼吸暂停还是继发性呼吸暂停，并据此开展针对性的治疗手段；同时需要明确疾病的严重程度，再进行保守治疗或药物干预治疗；在进行药物干预治疗时，需要注意规范用药，最好使用处方说明书有相应适应证的药物，以提高治疗的安全性。



扫一扫
关联阅读全文