

论著·临床研究

咪哒唑仑与地西洋治疗小儿急性惊厥的对照研究

唐容华¹ 周江堡²

(1. 遂宁市中心医院儿科, 四川 遂宁 629000; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 410000)

[摘要] 目的 比较咪哒唑仑(MDL)与地西洋(DZP)治疗小儿急性惊厥的疗效,探讨小儿急性惊厥安全、高效的治疗方法。方法 将120例急性惊厥患儿随机分为MDL组(60例)和DZP组(60例),分别予MDL(0.3~0.5 mg/kg)和DZP(0.5~1 mg/kg)治疗,对出现惊厥反复或呈惊厥持续状态患儿,前组给予MDL维持(每小时1~8 mg/kg),后组给予DZP维持(每小时0.5~1 mg/kg)或联合苯巴比妥钠治疗,比较两种方法疗效。结果 全部患儿于10 min内惊厥得到基本控制,MDL组与DZP组平均控制时间差异无统计学意义。MDL组与DZP组分别有5例及13例患儿10 min后出现惊厥反复或呈惊厥持续状态。维持治疗后平均控制时间分别为40±32 min和69±24 min,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组中无一例出现与MDL及DZP相关的副反应。结论 MDL用于治疗小儿急性惊厥安全、高效,对于惊厥反复或呈惊厥持续状态患儿,疗效优于DZP。

[中国当代儿科杂志,2010,12(7):530-532]

[关键词] 急性惊厥;咪哒唑仑;地西洋;儿童
[中图分类号] R720.597 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)07-0530-03

A control study on the treatment of acute seizures with midazolam and diazepam in children

TANG Rong-Hua, ZHOU Jiang-Bao. Department of Pediatrics, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China (Email: tangronghua333@sohu.com)

Abstract: Objective To compare the efficacy of midazolam and diazepam for treatment of acute seizures in children. **Methods** One hundred and twenty children with acute seizures were randomly divided into two groups: midazolam (0.1-0.3 mg/kg) and diazepam treatment (0.3-0.5 mg/kg) ($n=60$ each). In cases with seizure recurrence or statural convulsivus, a maintenance dose of midazolam (1-8 mg/kg per hour) and a maintenance dose of diazepam (0.5-1 mg/kg per hour) or along with phenobarbital sodium were given in the midazolam and diazepam treatment groups, respectively. The therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** The seizures were relieved in all cases from the two groups 10 minutes after administration of midazolam or diazepam. There were no significant differences in the average time of seizure control between the two groups. Five children in the midazolam group had seizure recurrence or statural convulsivus after 10 minutes compared with 13 children in the diazepam group ($P<0.05$). The time of seizure control averaged 40±32 minutes in the midazolam group compared with 69±24 minutes in the diazepam group after maintenance treatment ($P<0.05$). No midazolam and diazepam treatment related adverse events were observed. **Conclusions** Midazolam is safe and effective in the treatment of acute seizures in children. Midazolam appears to be a better option in the treatment of recurrent seizures or statural convulsivus than diazepam.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (7):530-532]

Key words: Acute seizures; Midazolam; Diazepam; Child

惊厥是小儿时期最常见的神经系统急症,如果处理不及时,易出现反复惊厥或呈惊厥持续状态,导致患儿死亡或留下严重的神经系统后遗症。为探讨小儿急性惊厥安全、高效的治疗方法,我科对120例急性惊厥患儿分别给予咪哒唑仑(MDL)和地西洋(DZP)治疗,比较两种方法的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2006年1月至2008年12月在遂宁市中心医院急诊儿科就诊的急性惊厥患儿120例随机分为

[收稿日期]2009-11-17;[修回日期]2010-01-05
[作者简介]唐容华,女,硕士,副主任医师。
[通信作者]周江堡,主任医师,教授。

两组。MDL 组 60 例,男 34 例,女 26 例,年龄 4.6 ± 2.1 岁;DZP 组 60 例,男 38 例,女 22 例,年龄 4.8 ± 2.0 岁。两组患儿的年龄、病程、发作类型、病因及入院时惊厥持续时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

患儿入院后保持气道通畅、吸氧、建立静脉通道、纠正酸中毒、防治脑水肿及针对病因进行治疗。MDL 组静脉注射 MDL $0.1 \sim 0.3$ mg/kg,30 sec 内注完;DZP 组予以 DZP $0.3 \sim 0.5$ mg/kg,以 1 mg/min 的速度静脉注射,如无效,5 min 后重复一次;期间监测呼吸、心率、血压,观察神志、肌张力的变化,监测血糖和电解质;患儿在给药后 10 min 内惊厥控制为有效。对 10 min 后出现惊厥反复或呈惊厥持续状态患儿,MDL 组给予 MDL 每小时 $1 \sim 8$ mg/kg 静脉维持,DZP 组给予 DZP 每小时 $0.5 \sim 1$ mg/kg 静脉维持,或联合应用苯巴比妥钠 $5 \sim 10$ mg/kg。视惊厥情况调整用药速度。并将患儿收入住院进一步治疗。

1.3 统计学分析

所有数据应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计量资料数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,先进行正态性检验,符合正态性分布后再采用完全随机设计两样本 t 检验;计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDL 组与 DZP 组患儿惊厥控制时间比较

全部患儿均在 10 min 内惊厥得到基本控制。DZP 组在前 2 min 惊厥控制的例数较 MDL 组多,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);控制发作平均时间两组比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿惊厥控制时间比较

组别	例数	2 min 控制数 (例)	5 min 控制数 (例)	10 min 控制数 (例)	平均控制时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
MDL 组	60	22	56	60	3.1 ± 1.68
DZP 组	60	30	59	60	2.8 ± 2.62
χ^2 或 t 值		2.172	0.835	0.00	0.85
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 MDL 组与 DZP 组维持治疗疗效比较

MDL 组和 DZP 组分别有 5 例和 13 例患儿在用药 10 min 后出现惊厥反复或呈惊厥持续状态,两组比较差异有统计学意义,MDL 组复发较 DZP 组少。MDL 组 5 例患儿维持治疗后发作控制时间平均为

40 ± 32 min, DZP 组 13 例患儿维持治疗后发作控制平均时间为 69 ± 24 min,MDL 组发作控制时间较 DZP 组明显为短,两组比较差异有统计学意义。见表 2。

表 2 MDL 组与 DZP 组维持治疗疗效比较

组别	例数	10 min 后惊厥反复例数 [例(%)]	发作控制时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
MDL 组	60	5(8)	40 ± 32
DZP 组	60	13(22)	69 ± 24
χ^2 或 t 值		4.183	2.67
P 值		<0.05	<0.05

2.3 不良反应

两组中无一例出现与 MDL 及 DZP 相关的血压、心率及呼吸节律改变和尿潴留及血氧饱和度下降等副反应。

3 讨论

约 5% ~ 6% 的儿童曾经发生过惊厥^[1],若惊厥发作超过 5 min,则有可能发展为惊厥持续状态,导致惊厥性脑损伤,包括神经元丧失、反应性胶质增生、海马齿状核颗粒细胞树突丝状芽生,释放大量的锌,反复兴奋齿状回内分子层神经元,致惊厥延长^[2],导致患儿留下神经系统后遗症,严重者甚至危及生命。MDL 作为麻醉剂自 1982 年以来已广泛应用于临床,它具有抗焦虑、肌松弛、镇静作用,常被首选为术前用药。在动物实验中发现其有显著的抗癫痫作用之后,已成为急性惊厥或癫痫持续状态时常规抗癫痫药物无效之后一种新的选择。MDL 是唯一的水溶性苯二氮卓类药物,进入体内迅速转变成具有高度的亲脂性,快速通过血脑屏障进入中枢神经系统而起效^[3],MDL 不但能成功地控制惊厥发作,而且能够有效地消除发作间期样放电,持续抗惊厥作用效果好,惊厥不易复发^[4]。其作用机制不明,推测可能为 MDL 能够更快地到达与惊厥终止相关的受体部位有关。新近的研究发现 MDL 能够抑制人类胶质细胞谷氨酸载体 (human sliai glutamate transporter, hGLT) 的反向转运,从而减少谷氨酸的释放^[4]。由于在体内代谢迅速,其代谢产物无药理活性,所以 MDL 的作用时间短,半衰期为 2.5 h,停药后多数患儿意识即可完全恢复^[5],国外甚至有学者建议把它作为癫痫持续状态的一线或首选抗癫痫药^[6]。Mahmoudian 等^[7]比较 MDL 鼻腔给药与

静脉推注 DZP 治疗小儿急性惊厥的疗效,若加上静脉穿刺所用时间,前者控制惊厥更快。Hayashi 等^[8]也研究发现 MDL 用于治疗癫痫持续状态有非常好的效果,尤其在惊厥发作的早期使用效果更好。本研究分别使用 MDL 与 DZP 治疗小儿急性惊厥,发现所有患儿在 10 min 内惊厥都能得到基本控制,虽然在前 2 min 内 DZP 组惊厥得到控制的人稍多,但两组控制惊厥平均时间差异无统计学意义;且 MDL 组复发较 DZP 组少,对复发病例的治疗,MDL 组的疗效明显优于 DZP 组,差别有统计学意义。

综上所述,MDL 组是一种安全、高效、副反应少的抗惊厥药物,具有独特的药理学特点和多种应用途径(肌肉、静脉、鼻粘膜、口腔粘膜),有望成为小儿急性惊厥及惊厥持续状态的一线用药。

[参 考 文 献]

(本文编辑:黄 榕)

[1] 王清江,郑之卿. 临床小儿神经病学[M]. 北京:人民军医出版

社,2000;63-67.

[2] 蔡方成. 癫痫持续状态的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2002,17(5):502-504.

[3] Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus[J]. Child Neurol, 2002, 17(2):106-110.

[4] 钟建民. 咪达唑仑在小儿急性惊厥中的应用进展[J]. 国外医学·儿科学分册, 2002, 29(6):333-334.

[5] Clssen J, Hirseh LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam; a systematic review[J]. Epilepsia, 2002, 43(2):146-153.

[6] Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children[J]. Brain Dev, 2000, 22(4):239-242.

[7] Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children[J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(2):253-255.

[8] Hayashi K, Osawa M, Aihara M, Lzumi T, Ohtsuka Y, Haginoya K, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood[J]. Pediatr Neurol, 2007, 36(6):366-372.

· 消息 ·

书 讯

由韩玉昆、杨于嘉、邵肖梅、周丛乐、朱小瑜主编,人民卫生出版社出版的《新生儿缺氧缺血性脑病》第二版已于2010年6月问世并在国内公开发行。第二版内容较第一版增加50%以上,如窒息复苏,MR影像学诊断,整合脑电图,高压氧治疗,亚低温治疗,神经干细胞治疗等均由国内著名专家执笔编写,并增加了早产儿脑损伤内容。全书645千字,硬面精装,道林纸印刷,图片清晰,是儿科、产科医生临床工作的高级参考书,也适合高等医学院校研究生阅读深造,欢迎广大读者选购。每本售价73元。