

病例报告 ·

以静脉注射丙戊酸为主治疗惊厥持续状态 1 例报告

沈思翔, 周柏林, 水泉祥

(浙江大学医学院附属儿童医院神经内科, 浙江 杭州 310003)

[中图分类号] R720.597 [文献标识码] E

1 病例摘要

患儿女, 5岁, 因发热4 d于2001年4月10日入院, 体温呈稽留热, 最高达40.5℃, 稍咳, 无其它不适, 经一般抗炎处理无效而入院。入院时体检: T 40.3℃, 神志清, 无皮疹, 咽部充血, 心肺听诊无殊, 肝脾无肿大, 神经系统无异常发现。化验: WBC $3.8 \times 10^9/L$, L 0.62, N 0.38, Hb 120 g/L, 血 CRP $<8 \text{ mg/L}$, 入院诊断: 急性上呼吸道感染。

入院后予以青霉素、无环鸟苷静脉滴注, 干扰素雾化及口服退热药等, 体温无明显下降, 于入院30 h突然惊厥, 呈持续状态, 曾用多种抗惊厥药, 包括安定静脉推注, 苯巴比妥肌肉注射, 水合氯醛直肠给药, 葡萄糖酸钙、地塞米松和甘露醇静脉滴注及吸氧等治疗, 病情无好转, 频繁抽搐约12 h后诊断为病毒性脑炎转入神经科病区。以后患儿仍有抽搐, 以全身阵挛发作为主, 每小时5~6次, 每次2~3 min, 即予丙戊酸针剂先用12.5 mg/kg 静脉推注, 推注时间 $>3 \text{ min}$, 再以每小时1.5 mg/kg 静脉泵维持, 同时用苯巴比妥每天5 mg/kg, 分2次肌注, 得理多每天15 mg/kg, 分2次鼻饲, 惊厥次数及持续时间减少, 12 h内惊厥发作10次, 仅为双眼凝视, 牙关紧闭, 无四肢抽动。治疗中发现一旦短时间停用丙戊酸静脉泵维持, 不久就有惊厥发作, 治疗3 d后惊厥停止, 予以丙戊酸减量至每小时1 mg/kg, 又有惊厥发作, 再加至每小时1.5 mg/kg, 并改得理多为硝西洋每天0.4 mg/kg, 于治疗第6天(惊厥发作第7天)惊厥止, 在继续使用苯巴比妥和硝西洋的基础上, 维持并逐步将丙戊

酸减量至每小时1 mg/kg, 维持24 h未再发生惊厥, 改丙戊酸针剂为丙戊酸糖浆每天25 mg/kg, 分3次口服, 病情稳定, 改苯巴比妥为口服并逐步撤离。在使用丙戊酸针剂静脉泵维持期间, 予以心肺监护, 观察心率、血压、呼吸的变化, 均无异常。治疗第3天后意识由模糊转清, 2次测丙戊酸钠血药浓度, 分别为67.77 mg/L、72.97 mg/L, 苯巴比妥血药浓度23.27 mg/L, 肝功能、血常规等均在正常范围, 脑脊液外观清, 白细胞 $4 \times 10^6/L$, 糖 $>2.78 \text{ mmol/L}$, 蛋白100 mg/L, 培养阴性, 单纯疱疹病毒和风疹病毒的抗体IgG和IgM均阴性, 血钾3.7 mmol/L, 钠138 mmol/L, 氯102 mmol/L, pH 7.45, PCO_2 34.7 mmHg, PO_2 80 mmHg, 脑电图为中度异常伴痫样放电, 1个月后查为轻-中度异常, 头颅CT在入院2 d无异常发现, 1个月后复查有脑萎缩, X线胸片正常, 心电图正常。用药3周体重增加0.5 kg。住院30 d病情稳定而出院, 继续予丙戊酸糖浆和硝西洋口服, 出院随访3个月, 未再发生惊厥, 智力情况与发病前相似, 脑电图转为正常, 头颅CT无脑萎缩, 肝功能、血常规一直在正常范围, 继续逐步撤离抗惊厥药物。

2 讨论

病毒性脑炎的严重病例可因发生惊厥持续状态而危及生命, 必须及时有效地加以处理, 治疗惊厥持续状态理想的止惊药物应具备下列性能: ①脂溶性高, 迅速达到脑内峰值; ②作用强而不会显著抑制呼吸和血压; ③半衰期长, 不必多次给药; ④不仅能静脉注射, 紧急时也可通过肌注或灌肠而迅速止惊; ⑤

与其它止惊药物之间无不良和相互作用;⑥苏醒较快;⑦无矛盾反应,即某药效果不佳需加大剂量或换用同类药物时,惊厥反而加重^[1]。

治疗惊厥持续状态的止惊药常选用安定、苯巴比妥等,近年来静脉注射丙戊酸提供了一个新的治疗方法,扩大了对急性惊厥治疗的用药选择范围^[2]。众所周知,安定类或巴比妥类药物,在静脉注射时可能会抑制呼吸和发生低血压,而惊厥持续状态本身也会导致呼吸和循环衰竭,故缺乏安全性;它们又具有镇静和安眠作用,使患儿处于不清醒状态,不利于观察意识改变。丙戊酸针剂这一非镇静性药物,不影响呼吸和循环,抢救时有很好的安全性。国外报道^[2,3]丙戊酸针剂先用12~15 mg/kg静脉推注,然后以每小时0.5~1 mg/kg维持,在20 min内对惊厥持续状态的控制达83%,并不产生心血管方面的副作用,同时不影响患儿意识,有利于病情观察。因此我们认为在适当的临床条件下静脉注射丙戊酸是治疗惊厥持续状态的一种快速、有效的方法,它可代替安定类和巴比妥类药物。

另外,丙戊酸针剂连续静脉维持可有一个稳定的血药浓度,药物可经塑料容器(PVC,聚乙烯)或玻

璃容器等输注,而安定易吸附在塑料容器上,需用玻璃容器^[1],但玻璃容器难与输液泵配用,故单位时间内其进入体内的真正药量难以估计。苯巴比妥针剂国内厂家的产品均未注明可静脉使用,肌肉注射起效慢,影响了迅速止惊。

丙戊酸针剂连续静脉维持一般不超过3 d,该患儿在连续注射3 d并同时合用其它抗惊厥药的情况下予以减量即有惊厥发生,故继续丙戊酸针剂连续静脉维持并对合用的其它抗惊厥药进行合理调换,积极治疗原发病,在丙戊酸针剂连续静脉维持第7天惊厥控制未再复发后逐步撤离。在治疗期间应注意监测丙戊酸血药浓度及肝功能和血小板等,以防药物的副作用。

[参 考 文 献]

- [1] 梁承玮. 小儿癫痫和癫痫综合征 [M]. 北京:人民卫生出版社,1997, 98~111.
- [2] Limdi NA, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(10): 1342~1345.
- [3] Naritoku DK, Mueed S. Intravenous loading of valproate for epilepsy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1999, 22(2): 102~106.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第555页)

BUN 5.8 mmol/L, CRE 42 mmol/L。血细菌培养阴性。腹部B超提示肝大,心脏B超正常。

入院后立即停用苯巴比妥,给予小剂量肾上腺皮质激素,地塞米松6 mg/日,大剂量丙种球蛋白10 g/日,罗氏芬抗感染以及对症处理,10 d后出院。

讨论:抗癫痫药物所引起的高敏反应综合征,主要由含苯环的抗癫痫药物所致,包括苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪等,属特异体质反应。可能与遗传缺陷致肝细胞氧化物羟化酶缺乏,引起中间代谢产物储积,启动自体免疫机制有关。据文献报道^[1],其发生率为1~4.5/万,儿童多见,平均为1/3 000,其死亡率为20%~40%。主要表现为发热(100%),皮疹(87%),肝炎(51%),嗜酸细胞增多(30%),血液系统表现(23%,有三系细胞减少,可以有溶血),肾炎表现(11%),肺受累(9%,罗音、渗出)。例1由苯巴比妥和苯妥英钠联合所致,例2由苯巴比妥所致,它们有共同的特征:①发病前2~3周有服含苯环的抗癫痫药物史;②起病突然,发展迅速,很快累及各系统;③均有发热,以稽留高热为主;④皮疹,表现为多形性,麻疹样疹,粟粒样,斑丘疹、

大疱、剥脱、溃烂;⑤均有浅表淋巴结肿大,且有压痛;⑥均有肝大,肝功损害;⑦均有嗜酸细胞计数增高。另外例1有肾脏损害表现,有明显的骨髓受累和溶血表现。根据服药史及典型的临床表现,诊断应该不困难,但应注意与败血症、皮肤粘膜淋巴结综合征相鉴别,以免误诊、漏诊。两例患者出院后,均复查心脏超声检查未发现异常。

一旦诊断,应立即停用所服的抗癫痫药物,改用苯氮䓬类或妥泰控制发作,给予小剂量肾上腺皮质激素,大剂量丙种球蛋白以及对症处理,可以取得良好疗效。但也有报道^[2],大剂量丙种球蛋白对治疗因抗癫痫药物引起的药疹效果不确定,可出现过敏性水肿。

[参 考 文 献]

- [1] 孙道开. 新抗癫痫药物进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 1999, 14(1): 17~18.
- [2] 陆达林. 抗癫痫药致皮疹及粘膜充血3例报告 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(1): 61~62.

(本文编辑:吉耕中)