

3例儿童癫痫灶切除术后癫痫持续状态的药物治疗

齐晓涟¹ 李晓龙^{1,2} 洪雪姣^{1,3}

1 首都医科大学宣武医院药剂科 (北京 100053)

2 内蒙古呼伦贝尔市人民医院药剂科 (内蒙古呼伦贝尔市 021000)

3 河南省人民医院药学部 (河南郑州 450000)

【摘要】 通过对 3 例儿童癫痫灶切除术后癫痫持续状态的治疗经过和用药进行分析,发现儿童癫痫持续状态治疗用药中的问题,提高癫痫持续状态合理用药水平。患儿的体重,内环境,用药顺应性、抗癫痫药使用的规范程度和剂量对癫痫持续状态的控制具有一定影响。个体化和综合治疗措施是终止癫痫持续状态的保证。

【关键词】 儿童;手术后;癫痫持续状态;药物

【中图分类号】 R742.1; R969.3

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.014

Drugs use in 3 children patients with status epilepticus after epilepsy focus resection

Qi Xiao-lian¹, Li Xiao-long^{1,2}, Hong Xue-jiao^{1,3}. 1 Department of Pharmacy, Xuanwu hospital of Capital Medical University, Beijing 100053; 2 Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region the Hulunbuir City People's Hospital Pharmacy, Inner Mongolia 021000; 3 Department of Pharmacy, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450000, china

【Abstract】 to find the medication problems in the treatment of children patients with status epilepticus and to improve rational use of drugs in status epilepticus. we analyzed the treatment and medication of 3 cases of children patients with status epilepticus after epilepsy focus resection. the patient's weight, internal environment, medication compliance, the standard level and dose of antiepileptic drug had a certain impact on the control of status epilepticus. individualized and comprehensive treatment measures guarantee the termination of status epilepticus.

【Key words】 Children; Postoperation; Status epilepticus; Drugs

癫痫持续状态是一种以持续的癫痫发作为特征的病理状况,是神经科的急症之一^[1]。一旦发生,就应该紧急处理,如果处理不当或不及时,将会危及生命^[2]。同样,癫痫持续状态也是小儿神经系统疾病中最常见的危重症和急症,具有较高的病死率和致残率,救治不当,将对患儿家庭及社会造成不良影响^[3]。

对于有明确病灶的患儿,可采取外科干预的方法减少或控制癫痫发作^[4]。手术早期,由于手术本身对大脑皮质的刺激及手术导致的血液中抗癫痫药浓度的波动,在围手术期和术后一段时间内,可能会出现癫痫发作。为了防止癫痫发作,手术后还需要服用抗癫痫药。但是,

如果抗癫痫药使用不当,也会出现癫痫的频繁发作,甚至癫痫持续状态。临床药师通过亲自参与的 3 例儿童癫痫术后癫痫持续状态的救治,对其用药合理性进行分析,为今后癫痫持续状态的合理用药提供参考。

1 病例诊治

病例 1:患者男性,13 岁,46kg。以发作性四肢抽动 12 年入院,诊断为难治性癫痫。在全麻下行右额顶颞枕开颅,大脑半球切除术。手术顺利,给予抗炎、补液等治疗的同时,给予卡马西平 0.3g,每 8 小时 1 次,奥卡西平 0.6g,每 12 小时 1 次,左乙拉西坦 1.0g,每 12 小时 1

次, 丙戊酸钠 800mg, 静脉泵入, 肌内注射苯巴比妥 0.1g, 每 8 小时 1 次。手术第 2 天, 患儿没有发作, 于是停用丙戊酸钠静脉泵入。术后第 3 天, 患儿神清, 血生化示: 肝肾功能基本正常, 前白蛋白 (PAB) $183\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 白蛋白 $28.92\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 给予复方氨基酸 (18AA) 250mL, 每天 1 次, 静脉滴注。术后第 4 天, 因没有癫痫发作, 停用奥卡西平, 将苯巴比妥调整为 0.1g, 每 12 小时 1 次。术后第 6 天, 患儿出现全面强直发作数次, 于是给予丙戊酸钠缓释片 0.5g, 每 12 小时 1 次, 并将卡马西平调整为 0.2g, 每 8 小时 1 次。术后第 8 天, 患者出现癫痫持续状态, 给予地西泮 20mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250mL, 以 $80\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 泵入, 停用苯巴比妥肌内注射。患儿处于嗜睡状态, 每 5 分钟发作 1 次, 每次发作 30s。临床药师建议: 将苯巴比妥 0.2g 加入注射用水 10mL, 静脉推注 10min; 复查卡马西平、丙戊酸钠和苯巴比妥的血药浓度, 复查肝功能。必要时 6h 后再重复静脉推注苯巴比妥 0.2g, 如果有效, 自术后第 9 天加用苯巴比妥 30mg, 每天 3 次, 口服。患儿在第 2 次静脉给予苯巴比妥 4h 后 (术后第 9 天凌晨 2:00AM) 停止发作。术后第 9 天晨, 患儿再次出现频繁的癫痫发作, 每 5 分钟发作 1 次, 患儿处于嗜睡状态, 于是按时口服给予丙戊酸钠缓释片 0.5g, 左乙拉西坦 1g 和苯巴比妥 30mg, 患儿发作仍较频繁。下午血药浓度结果回报: 丙戊酸钠 $34.07\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 卡马西平 $5.64\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 苯巴比妥 $26.86\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 临床药师考虑患儿处于嗜睡状态, 且癫痫发作频繁, 准时服用抗癫痫药有一定难度, 而体内抗癫痫药物浓度的平稳对发作的控制非常重要。为保证患儿按时服药, 临床药师建议给予患儿鼻饲喂养, 既保证准时用药, 又可保证患儿足够的营养支持。另外将丙戊酸钠缓释片 0.5g, 每 12 小时 1 次调整为丙戊酸钠片 0.4g, 每 8 小时 1 次, 鼻饲。术后第 10 天凌晨, 患儿频繁的癫痫发作停止。由于患儿之后的癫痫发作仅集中在入睡前的 1 ~ 2h, 于是医生与药师商议: 为建立睡

眠周期, 保证患儿有良好的休息和充足的睡眠, 每晚给予咪达唑仑 3.75mg, 3d 后患儿的癫痫发作得以控制。

病例 2: 患者男性, 11 岁, 60kg。以发作性四肢抽搐 10 年入院, 诊断为难治性癫痫。在全麻下行右额顶颞枕半球解剖位切除术。术后在给予抗炎、补液、止血等治疗的同时, 给予肌内注射苯巴比妥 0.1g, 每 8 小时 1 次, 和口服奥卡西平 0.3g, 每 12 小时 1 次。术后 3d 患者神清, 无发作, 于是在术后第 4 天将苯巴比妥调整为 0.1g, 每天 1 次。患者术后病情平稳。术后第 14 天, 患者出现 2 次癫痫发作, 表现为右口角抽动, 然后左手僵硬强直, 每次持续 20s, 每 10 分钟发作 1 次。为此给予地西泮 10mg, 静脉推注, 苯巴比妥 0.1g, 肌内注射, 因发作没有控制, 20min 后再次给予地西泮 10mg, 静脉推注, 苯巴比妥 0.1g, 肌内注射, 癫痫发作仍控制欠佳。术后第 15 天, 患儿每 3min 发作 1 次, 表现为肌阵挛和失神发作。患儿意识障碍, 给予口服左乙拉西坦 1.0g, 每 12 小时 1 次, 氯硝西泮 1mg, 每 12 小时 1 次, 奥卡西平 0.3g, 每 12 小时 1 次, 地西泮 10mg, 静脉推注, 疗效欠佳。临床药师参与治疗后, 与医生商议, 提出给予苯巴比妥 0.2g 加入注射用水 10mL, 静脉推注大于 10min。静脉推注苯巴比妥 1.5h 后, 患者神清, 癫痫发作得以控制。临床药师考虑苯巴比妥治疗有效, 建议给予患儿肌注苯巴比妥 0.1g, 每 8 小时 1 次, 同时复查苯巴比妥血药浓度。术后第 16 天, 苯巴比妥血药浓度回报为 $12.17\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 继续给予上述口服抗癫痫药和肌注苯巴比妥。术后第 17 天凌晨 (距前次静脉推注苯巴比妥 40h 后) 患儿再次出现癫痫持续状态, 表现与上次相同。再次静脉推注 0.2g 苯巴比妥, 1.5h 后癫痫发作消失。早晨复查苯巴比妥血药浓度为 $36\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。临床药师与医生商议, 考虑患儿的发作与苯巴比妥浓度有关, 建议静脉推注苯巴比妥 0.1g, 每 8 小时 1 次; 同时口服苯巴比妥 30mg, 每 8 小时 1 次。入院第 18 天, 患儿的癫痫持续状态被

控制, 此后 3d 患儿无癫痫发作。临床药师与医生商议: 逐渐用口服苯巴比妥制剂替代静脉注射的苯巴比妥。

病例 3: 患儿女性, 6 岁, 体重 17kg。因发作性抽搐 5 年余, 以症状性癫痫, 部分发作继发全身发作入院。入院后患儿发作频繁, 平均每小时发作 4 次, 应用抗癫痫药疗效欠佳。经检查发现患儿颅内软化灶, 且与癫痫发作关系密切。于是患儿转入外科, 欲行手术治疗。患儿术前血常规和血生化的各项检查正常。为尽快控制发作, 患儿于转入外科的第 2 天行左额顶开颅, 致痫灶切除术。术后给予甘露醇脱水降颅压, 克林霉素抗感染, 补液止血等治疗的同时, 肌肉注射苯巴比妥 0.05g, 每 8 小时 1 次, 口服托吡酯 37.5mg, 每 12 小时 1 次和苯巴比妥 30mg, 每 12 小时 1 次控制癫痫。术后第 1 天, 患儿神清, 发作 11 次, 表现为左手屈曲, 右手伸直, 双眼睑眨动, 给予口服氯硝西泮 1mg, 每 12 小时 1 次。术后第 2 天, 患儿神清, 生命体征正常。发作 25 次, 表现为左手屈曲, 右手伸直, 双眼向右斜视。术后第 4 天, 患儿神清, 发作 57 次, 表现为双眼上翻, 喉阵挛, 口角阵挛。CT 示: 无明显积血, 水肿明显。血常规示 WBC: $9.22 \times 10^9 L^{-1}$, N: 0.636, RBC: $3.83 \times 10^{12} L^{-1}$, HB: $114 g \cdot L^{-1}$, PLT: $275 \times 10^9 L^{-1}$ 。血生化示肝肾功能基本正常, PAB: $93 mg \cdot L^{-1}$ 。药师建议监测苯巴比妥血药浓度。术后第 5 天, 苯巴比妥血药浓度回报为 $48.41 mg \cdot L^{-1}$ 。于是停用苯巴比妥, 继续脱水降颅压治疗。临床药师嘱患儿家长注意为患儿增加营养。术后第 8 天, 患儿神清, 发作 60 余次, 口服给予卡马西平 0.1g, 每 12 小时 1 次, 继续脱水降颅压。血生化回报 PAB: $123 mg \cdot L^{-1}$ 。术后第 11 天, 患儿神清, 癫痫发作 30 余次, 无强直发作。卡马西平血药浓度回报为 $3.06 mg \cdot L^{-1}$, 苯巴比妥为 $15.21 mg \cdot L^{-1}$ 。临床药师考虑卡马西平血药浓度偏低与苯巴比妥的药酶诱导作用有关, 建议调整卡马西平的剂量为 0.1g, 每 8 小时 1 次。调整后患儿的癫痫发作逐步得到控制。

2 讨论

2.1 患儿体重对癫痫持续状态治疗的影响

患儿肝肾功能不全, 体重超标, 都可使药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄发生变化, 影响药物的疗效。本文讨论的 3 个患儿中, 按照患儿体重为年龄的 2 倍加 8 的规定计算, 案例 2 的患儿体重处于严重超重 (超重 50%) 的状态, 体内脂肪堆积过厚使肌肉注射的苯巴比妥不宜很快在体内分布, 造成患儿体内血药浓度偏低, 出现癫痫发作。静脉推注苯巴比妥使药物直接入血, 迅速发挥药理作用, 控制癫痫发作。案例 3 中的患儿体重偏轻, 比一般 6 岁儿童的体重低 30%, 苯巴比妥进入体内后游离的药物较一般儿童高, 即使按照儿童的体重计算的苯巴比妥剂量 (每次 $3 \sim 5 mg \cdot kg^{-1}$), 患儿仍出现了血药浓度达到中毒浓度的现象。可见, 对于低体重和严重超重的儿童选择治疗癫痫持续状态的药物时, 要根据患儿的具体情况, 选择药物的剂量与剂型。

2.2 合理用药对癫痫持续状态控制发作的影响

控制癫痫持续发作要一次、足量、缓慢的静脉给药^[4]。根据癫痫诊疗指南的规定^[5]: 对于癫痫持续状态的药物治疗应首选地西洋注射液 10mg, 大于 5min 静脉推注, 如果控制不好, 可在 15min 后重复使用 1 次或将 100 ~ 200mg 地西洋溶于 0.9% 氯化钠注射液中, 12h 缓慢静脉滴注。如癫痫发作不能控制, 可以按照说明书以每次 $3 \sim 5 mg \cdot kg^{-1}$ 的苯巴比妥, 大于 10min 静脉推注。观察 6h, 如果有效可改为肌肉注射。案例 1 和案例 2 中的患儿出现癫痫持续状态终止发作困难的原因与地西洋使用剂量偏小, 用法有误有关。

2.3 用药顺应性对癫痫持续状态维持治疗的影响

服用抗癫痫药的一个重要原则是保证抗癫痫药物在体内有稳定的血药浓度。案例 1 患儿由于发作后长期处于嗜睡状态, 口服给药的计划无法按时完成, 造成患儿体内药物浓度产生波动。通过鼻饲给药的方式, 解决了患儿口服

药物给药时间不规范的困难,保证了癫痫持续状态终止发作治疗后,维持治疗的顺利进行,很快控制了发作。对于意识障碍的癫痫持续状态患者,尽早建立鼻饲给药,对癫痫的迅速控制和营养的适当补给大有益处。

2.4 内环境稳定对癫痫持续状态治疗的影响

癫痫持续状态用药期间应严密观察生命体征,尽量避免脑水肿、肺部感染、水电解质紊乱及呼吸循环功能衰竭^[4]。病例3患儿的术后用药是较规范的,不仅有抗癫痫治疗,也有抗感染治疗和脱水降颅压的治疗。但由于患儿较长时间处于癫痫持续状态,无法正常饮食,导致患儿营养状态较差,而持续的癫痫发作,又消耗了大量能量,使患儿处于低蛋白状态(前蛋白最低达 $93\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$),胶体渗透压低,水肿更加明显。严重的水肿刺激大脑皮质,导致癫痫发作进一步加剧。在医生强调脱水降颅压的同时,临床药师嘱咐患儿家长注意为患儿增加营养,保证患儿的摄入量。当前蛋白明显升高后,患儿的病情也逐渐得以控制。为此,保证癫痫持续状态时内环境的稳定是控制癫痫发作的重要措施之一。对于进食差的患者,可以通过鼻饲保证患者营养的摄入。

2.5 临床药师在癫痫持续状态治疗中的作用

癫痫持续状态的治疗包括一般治疗,终止

癫痫发作治疗和控制发作后的维持治疗^[6]。在癫痫持续状态的治疗过程中,临床药师可以运用自己的药动学知识和制剂学知识,协助临床医生合理选择药物及药物的剂量和用法,运用血药浓度监测协助临床完成不良反应监测,主动提供患者教育,保证患者内环境的稳定。临床药师与医生和护士的密切配合,使患儿得以及时救治。临床药师通过参与癫痫持续状态治疗的临床实践,可以加深对癫痫持续状态治疗的理解。

对于癫痫持续状态的治疗,应尽早缩短持续过程,以减少其对脑组织的损伤。通过个体化和综合治疗措施,才能取得满意的临床效果,防止不良反应的发生,提高疗效,减少病死率。

参考文献

- [1] 杨巧翠, 祁艳芳. 苯妥英钠在治疗难治性全面性强直-阵挛癫痫持续状态的应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(8): 226-227.
- [2] 王建辉, 黄盘冰. 癫痫持续状态45例病因及预后分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(30): 3856-3857.
- [3] 周雪典. 儿童癫痫持续状态的临床特征及治疗探讨[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(4): 64-65.
- [4] 高旭光. 癫痫持续状态的药物使用问题[J]. 中国全科医学, 2005, 8(13): 1102-1103.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南癫痫分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 92-95.
- [6] 姜玉武. 儿童惊厥性癫痫持续状态——难题与决策[J]. 医学与哲学, 2010, 31(8): 1102-1103.

(上接第58页)

- [6] Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(3): 657-663.
- [7] 陈燕. 33例喹诺酮类药物导致临床不良反应及安全用药分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(31): 307-308.
- [8] 谢励明, 王振元, 叶斌主. 75例老年人氟喹诺酮类药物不良反应分析[J]. 药物与临床, 2004, 10(14): 132-133.
- [9] 孙淑娟. 大环内酯类抗生素的临床应用进展[J]. 中国执业药师, 2011, 8(6): 19-21, 38.
- [10] 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药

对治疗的影响——全国多中心临床研究[J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 525-530.

- [11] 侯芳, 张朴, 刘燕, 等. 阿莫西林/克拉维酸钾片在健康人体的药代动力学与药效学[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(1): 40-43.
- [12] 刘皈阳, 于锋英, 陈超, 等. 阿莫西林与阿莫西林-克拉维酸钾不良反应的对比研究[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(6): 397-400.
- [13] 林燕. 头孢地尼的国内外临床应用进展[J]. 中国药房, 2010, 21(4): 382-384.