

咪达唑仑联合地西洋治疗小儿惊厥持续状态的疗效及安全性

曾 珠

西安市儿童医院急诊科, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 探讨咪达唑仑联合地西洋治疗小儿惊厥持续状态的疗效及安全性。**方法** 将西安市儿童医院自 2014 年 1 月—2016 年 12 月收治的小儿惊厥持续状态患儿 66 例作为研究对象, 根据入院时间随机分为两组, 对照组 32 例患儿给予地西洋, 研究组 34 例患儿在对照组基础上给予咪达唑仑, 观察两组患儿的治疗效果和安全性。**结果** 研究组患者临床有效率为 94.12%, 对照组为 75.00%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组药物起效时间和惊厥控制时间均少于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组患儿的呼吸道分泌物增多例数较对照组, 但可耐受。**结论** 咪达唑仑联合地西洋治疗小儿惊厥持续状态, 起效快, 安全有效, 可在临床范围内推广使用。

关键词: 小儿; 持续惊厥状态; 咪达唑仑; 安全性

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)10-1485-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.026

Efficacy of midazolam on the persistence of pediatric seizures in patients with diazepam

ZENG Zhu

Emergency Department, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect and safety of midazolam on the persistence of pediatric patients. **Methods** 66 cases of pediatric convulsions from January 2014 to December 2016 were enrolled in this study. According into the admission time, 34 cases children in the study group were treated with midazepam on the base of control group, the control group of 32 children with diazepam, two groups of children with therapeutic effect and safety were observed. **Results** The clinical effective rate was 94.12% in the study group and 75.00% in the control group. The difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The time of onset and the time of convulsion were lower than those of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the respiratory secretions increase of the study group was more than the control group, while who were tolerated. **Conclusion** Midazolam continuous intravenous infusion treatment of convulsion status, rapid onset, safe and effective, which can be used in the clinical scope.

Key words: pediatric; persistent seizure state; midazolam; safety

惊厥 (infantile syncope due to fright) 是小儿常见的急症, 尤多见于婴幼儿, 表现为突然的全身或局部肌群呈强直性和阵挛性抽搐, 常伴有意识障碍, 小儿惊厥的发病率很高^[1], 惊厥频繁发作或持续状态危及生命或可使患儿遗留严重的后遗症, 影响小儿智力发育和健康, 小儿急性惊厥发作也称为惊风、抽风, 是小儿时期常见的急性病症^[2], 临床表现为意识突然丧失, 伴有两眼上翻、凝视、斜视, 面部肌肉和四肢强直、痉挛或不停抽动, 发作持续几秒或几分钟不等, 反复发作呈持续状态, 属于儿科临

床常见病和多发病^[3]。惊厥持续状态是指一次惊厥发作持续 30 min 以上, 或反复多次发作 30 min 以上, 发作间歇期意识不恢复者, 持续发作会引起小儿脑部损伤, 因此及时控制惊厥发作对患儿生长发育具有积极的意义^[4]。而常规治疗小儿惊厥持续状态疗效无法达到满意疗效, 咪达唑仑为近年来用于临床的新型抗惊厥药物, 疗效较为显著。因此, 本研究回顾性分析了西安市儿童医院近年来收治的使用咪达唑仑联合地西洋治疗小儿惊厥持续状态的疗效及安全性。

收稿日期: 2017-05-26

作者简介: 曾 珠 (1978—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为儿内科。Tel: 18066617817 E-mail: zengzhu_1978@papmedi.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

将西安市儿童医院自2014年1月—2016年12月收治的小儿惊厥持续状态患儿66例作为研究对象,患者均经过明确诊断,并且可以收集到患者完整的检查和治疗资料,研究符合伦理道德,患者家属知情同意;根据入院先后顺序,将66例患者分为两组,2010年1月—2013年12月为对照组,32例,其中男17例,女15例,年龄5个月~6岁,平均年龄 (2.81 ± 0.98) 岁,癫痫持续时间36~51 min,平均 (41.23 ± 3.56) min,强直阵挛性抽搐13例,强直性抽搐例12例,阵挛性抽搐7例,伴高温24例、伴昏迷者8例,其中原发性癫痫8例、中枢神经系统感染10例、颅脑血管疾病8例、药物中毒6例;2014年1月—2016年12月为研究组(34例),其中男18例,女16例,年龄6个月~5岁,平均年龄 (2.62 ± 0.89) 岁,癫痫持续时间39~57 min,平均 (42.31 ± 4.56) min,强直阵挛性抽搐17例,强直性抽搐11例,阵挛性抽搐6例,伴高温24、伴昏迷者10例,其中原发性癫痫10例、中枢神经系统感染12例、颅脑血管疾病8例、药物中毒4例。两组患儿性别、年龄、病情严重程度等一般资料之间比较无显著差异,具有可比性。

1.2 研究方法

两组患儿入院时均给予地西洋注射液(江苏济州制药有限公司,规格2 mL:10 mg,批号0910011、1203015、1405008、1601032)治疗,静脉注射,0.1~0.3 mg/次,必要时15~30 min可重复1次。

研究组在对照组基础上加用咪达唑仑注射液(商品名为瑞太,宜昌人福药业有限责任公司生产,规格为2 mL:2 mg,批号20090913、20120310、20140513、20161214),首次给予0.1~0.5 mg/kg负荷剂量,静推,无效后可给予1~6 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉泵入,如无效每15 min增加1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,常用剂量小于10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,最大不超过25 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。

两组若有呼吸抑制的患儿,可给予气管插管或切开辅助通气,治疗无效者,予以全身麻醉或肌松剂,以免延误病情。

1.3 疗效判定及观察指标^[5]

两组患儿治疗30 min后观察治疗效果,用药后2 h惊厥完全停止的为显效,在24 h内惊厥完全停止发作视为有效,治疗后24 h内惊厥仍然发作视为

无效,有效率=(显效+有效)/总例数。同时观察两组患儿的体征各项指标(药物起效时间、惊厥控制时间);观察药物主要不良反应。

1.4 统计学方法

使用统计学软件SPSS19.0对数据进行分析处理,计数资料以百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果比较

结果显示,研究组患者临床有效率为94.12%,对照组为75.00%,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	32	18	6	8	75.00
研究	34	22	10	2	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组治疗药物起效时间、惊厥控制时间比较

研究组药物起效时间和惊厥控制时间均少于对照组相应时间,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组治疗药物起效时间、惊厥控制时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on onset time and seizure control time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	药物起效时间/min	惊厥控制时间/min
对照	32	35.68 $\pm$ 1.96	59.68 $\pm$ 4.01
研究	34	21.45 $\pm$ 2.68*	35.68 $\pm$ 3.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组患儿主要不良反应发生情况

两组患儿心率、平均动脉压等均未发生明显变化,研究组患儿呼吸道分泌物增多有12例,占35.29%(12/35),对照组3例出现分泌物增多,占8.82%(3/34)。研究组的呼吸道分泌物发生率明显高于对照组($P < 0.05$),但经处理后均好转。

3 讨论

临床资料显示,惊厥持续状态是严重威胁小儿生命健康的神经系统危重症,主要原发病有颅内感染、颅内出血、癫痫等严重颅内外疾患,惊厥持续时间过长会引起脑部缺血缺氧,损伤脑神经细

胞^[6-7],引起脑水肿、脑疝、甚至持久性脑损伤后遗症,危及患儿的生命,因此需要快速有效的控制患儿的惊厥发作,减少后遗症的发生^[8]。

咪达唑仑最早用于临床是作为抗焦虑、肌松弛、镇静、催眠的麻醉药物使用,有动物实验证实其具有显著的抗惊厥作用,静脉给药能够终止人的惊厥发作和惊厥持续状态^[9],常在使用地西洋效果欠佳后使用,目前有很多学者已经将咪达唑仑作为临床上治疗小儿惊厥的一线药物,其抗惊厥机制和地西洋类似,但是临床上使用地西洋治疗无效时使用咪达唑仑治疗仍然有效,推测其作用与能够快速到达与惊厥终止有关的受体部位有关^[10]。

本研究结果显示,使用咪达唑仑治疗的研究组临床有效率为 94.12%,显著高于对照组 75.00%,说明咪达唑仑持续静脉推注抗惊厥治疗效果显著优于对照组。主要是由于咪达唑仑可直接接拮抗 γ -氨基丁酸 α 受体,使得 Cl^- 内流产生超极化,降低神经细胞兴奋性,抑制神经元放电,产生突触后抑制有关^[11-12]。属于短效镇静剂,起效快,持续时间短(15~20 min),可持续静脉泵注,不存在蓄积性,可维持有效血液浓度,弥补了安定类药物作用时间不足的局限^[10],提高了治疗有效率。研究组药物起效时间和惊厥控制时间均少于对照组相应时间,说明患者经过咪达唑仑药物起效快,主要是由于咪达唑仑属于 1,2-环状结构的 1,4-苯二氮卓类化合物,其在处于机体生理 pH 值时,环状结构呈现闭环状,变为高度的亲脂性,可快速通过血脑屏障,进入中枢神经系统^[13-14];同时其可在体内、体外双向溶解,起效迅速^[15],因此降低了其在临床的起效时间。研究组的呼吸道分泌物增多较对照组多,但可耐受。

综上所述,咪达唑仑联合地西洋治疗小儿惊厥持续状态,起效快,安全有效,可在临床范围内推广使用。

参考文献

- [1] 向红军,何群,武丽华.咪达唑仑治疗小儿惊厥持续状态的疗效观察[J].中外健康文摘,2012(31):150.
- [2] 丁治保,吴灿魁,曹远保.咪达唑仑治疗小儿惊厥持续状态的疗效及安全性观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(2):69-69.
- [3] 利丹,郭伟中.咪达唑仑治疗小儿惊厥持续状态疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(13):29-30.
- [4] Zhao Z Y, Wang H Y, Wen B, et al. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network Meta-analysis[J]. J Child Neurol, 2016, 31(9): 1093-1107.
- [5] 林燕,陈邓,陈涛,等.咪达唑仑非静脉途径治疗儿童癫痫持续状态有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国现代神经疾病杂志,2016,16(2):79-86.
- [6] Reddy S D, Reddy D S. Midazolam as an anticonvulsant antidote for organophosphate intoxication--A pharmacotherapeutic appraisal[J]. Epilepsia, 2015, 56(6): 813-821.
- [7] 袁强.咪达唑仑在小儿癫痫持续状态中的应用效果[J].安徽医药,2016,20(12):2259-2261.
- [8] 冯坚,张英,周德生,等.地西洋片联合羚羊角颗粒治疗小儿肺炎惊厥的疗效观察[J].药学与临床研究,2015,12(4):391-393.
- [9] 刘琛,闫素英,唐静.丙戊酸钠对比地西洋治疗成人癫痫持续状态有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2015,23(24):3368-3370.
- [10] Choi Y J, Lee S Y, Yang K S, et al. Polymorphism rs4263535 in GABRA1 intron 4 was related to deeper sedation by intravenous midazolam[J]. J Intl Med Res, 2015, 43(5): 686.
- [11] Caron E, Wheless C E, Patters A B, et al. The charges for seizures in the pediatric emergency room: A single center study[J]. PedNeurol, 2015, 52(5): 517.
- [12] Patel S I, Birnbaum A K, Cloyd J C, et al. Intravenous and intramuscular formulations of antiseizure drugs in the treatment of epilepsy[J]. CNS Drugs, 2015, 29(12): 1009-1022.
- [13] 莫占端.持续性静脉泵入咪达唑仑治疗癫痫持续状态的护理干预效果分析[J].检验医学与临床,2016,13(5):657-659.
- [14] Bancke L L, Dworak H A, Rodvold K A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of USL261, a midazolam formulation optimized for intranasal delivery, in a randomized study with healthy volunteers[J]. Epilepsia, 2015, 56(11): 1723-1731.
- [15] Furniss S S, Sneyd J R. Safe sedation in modern cardiological practice[J]. Heart, 2015, 101(19):1526-1530.