

临床药师参与1例癫痫持续状态患儿体表低温治疗的药学监护

赵桂宏^{1,2*}, 齐晓莲^{1#}(1.首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053;2.首都医科大学附属北京潞河医院,北京 101149)

中图分类号 R742.1;R954 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1126-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.41

摘要 目的:探讨临床药师在癫痫持续状态患儿体表低温治疗中的作用。方法:临床药师参与1例癫痫持续状态患儿体表低温治疗,并从感染、凝血功能、生命体征、胃肠功能、电解质、血糖、营养、肝肾功能等方面进行全面药学监护,并结合患儿的生理特点制订个体化的治疗方案。针对患儿肺部感染,建议采用头孢他啶1 g, ivgtt, q6 h;万古霉素0.5 g, 50 ml/h静脉泵入, q12 h,并予以0.9%氯化钠注射液湿化气道促进排痰。针对患儿纤维蛋白原升高,建议增加鼻饲给水及补液;针对患儿血压下降至85/55 mm Hg,建议将温度逐渐调到36.0℃。因患者持续泵入丙泊酚,建议给予肠内营养混悬剂500 ml+肠内营养乳剂500 ml,鼻饲。结果与结论:通过对患儿进行全方位的个体化监护,可减少治疗过程中应用药物出现的不良反应,保障患儿低温治疗的安全、有效。

关键词 低温治疗;癫痫持续状态;药学监护

Pharmaceutical Care of Clinical Pharmacists Participating in a Case of Status Epilepticus Child with Surface Low Temperature Treatment

ZHAO Gui-hong^{1,2}, QI Xiao-lian¹(1. Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in surface low temperature treatment of status epilepticus patients. METHODS: Clinical pharmacists participating in the comprehensive pharmaceutical care including infection, blood coagulation, vital signs, gastrointestinal function, electrolyte, blood sugar, nutrition, the function of liver and kidney, etc. of surface low temperature treatment of one case of status epilepticus child and developed individualized treatment programs with the combination of physiological characteristics of patients. Lung infection was recommended for ceftazidime 1 g, ivgtt, q6 h and vancomycin 0.5 g, 50 ml/h with intravenous infusion, q12 h; physiological sodium chloride solution wet airway was conducted to promote expectoration, nasal water supply and rehydration was for elevated fibrinogen. It was recommended that gradually transferred temperature to 36.0℃ for the blood pressure decreased to 85/55 mm Hg. For patients with continuous infusion of propofol, pharmacists recommend enteral nutrition suspensions 500 ml plus enteral nutrition emulsion 500 ml with nasogastric treatment. RESULTS and CONCLUSIONS: Through individualized patient care, adverse reactions can be reduced in the hypothermia application process to protect the patient safe and effective therapeutic hypothermia.

KEYWORDS Low temperature treatment; Status epilepticus; Pharmaceutical care

癫痫持续状态(Status epilepticus, SE)是神经内科的急症之一。癫痫持续状态可导致脑损伤^[1],其急性期患者死亡率为10%~12%^[2-4]。1943年,低温治疗作为最早的神保护治疗被首先提出,低温疗法能降低组织的耗氧量及代谢,提高对缺氧的耐受性,减轻脑水肿,保护血脑屏障,还可防止或减轻脑损伤后的反应性高热^[5]。谢林森等^[6]的研究也显示,低温具有明显的脑保护作用。孔庆霞等^[7]的研究表明,低温可减轻癫痫的发作,减轻对脑组织的损伤,减少神经元的坏死。因此,低温可作为癫痫发作时脑保护治疗的一个有效手段。本文拟通过临床药师参与低温治疗过程中药物应用的有效性及其安全性监护,探讨患儿处于低温状态,如何保证其合理用药,减少不良反应,保障其治疗安全,以供同行参考。

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: 13520761171@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-83198832。E-mail: qxlxw@163.com

1 病例资料

男性患儿,13岁,因间断发热、头痛28 d,抽搐28 d,加重伴意识障碍20 d入院。外院曾先后予冬眠合剂静脉注射,咪达唑仑、丙泊酚持续泵入,氯硝西泮静脉注射,口服托吡酯、苯巴比妥、丙戊酸钠、奥卡西平等控制癫痫发作,但患儿仍可见间断发作。为进一步治疗转入我院神经科重症监护病房(ICU)。患儿既往体健,否认食物药物过敏史。自发病以来体温波动于37.0~38.5℃之间。入院ICU时处于药物镇静状态,鼻饲营养支持,尿管导尿。

入院查体:患儿处于药物镇静状态,体温(肛温)38.8℃,心率122次/min,呼吸22次/min,血压:93/63 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。脑电图显示发作间期全导可见弥散性慢波活动,夹杂大量棘波、棘慢波、多棘慢波,并可见大量爆发抑制图形。诊断为病毒性脑炎、癫痫持续状态。

针对患儿癫痫持续状态给予氯硝西泮3 mg, iv, q8 h;苯巴比妥90 mg,鼻饲, q12 h;奥卡西平口服混悬液10 ml,鼻饲,

q12 h;咪达唑仑 20 mg(4 ml)/h,静脉泵入;丙泊酚 140 mg(14 ml)/h,静脉泵入。针对原发病,给予阿昔洛韦 0.3 g加入 0.9%氯化钠注射液 250 ml,ivgtt,q8 h。针对肺部感染并发症,给予头孢他啶 1 g加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml,ivgtt,q6 h。

入院第 5 天,考虑患儿发作有所减少,将丙泊酚剂量调整为 120 mg(12 ml)/h。患儿丙泊酚减量后临床发作增加,异常脑电波加剧。主任医师考虑目前癫痫尚未控制,故暂不减镇静药剂量,加用体表低温控制癫痫发作,保护脑细胞。要求将患儿的体温控制在 35.0℃左右。临床药师与护士沟通,每天为患者湿化气道,吸痰、拍背,并保持室内空气清新。实验室检查示白细胞(WBC) $13.01 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞比例(Neut%) 85.4%,痰培养结果示金黄色葡萄球菌感染,加用万古霉素 0.5 g加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml,以 50 ml/h 的速率静脉泵入,q12 h。

入院第 10 天,患儿体温 34.2~35.9℃,心率 79~93 次/min,血压 137~85/54~70 mm Hg,呼吸 21~28 次/min。实验室检查示血钠浓度 149.0 mmol/L,苯巴比妥血药浓度 50.51 μg/ml,余正常。考虑低温治疗导致尿量增多,血容量减少,增加鼻饲给水及补液,复查血钠。患儿苯巴比妥血药浓度 50.51 μg/ml,超过有效血药浓度(15~40 μg/ml),临床药师与医师沟通调整苯巴比妥用量,可将苯巴比妥 0.1 g,iv,q8 h 改为 q12 h,逐渐减少剂量,观察癫痫发作情况。必要时加用其他抗癫痫药。

入院第 13 天,复查血常规、血生化及电解质和凝血功能,纤维蛋白原(FIB) 5.44 g/L(2~4 g/L),余正常。患儿 3 d 未排便,给予乳果糖口服液 5 ml,鼻饲,tid,促进排便。

入院第 15 天,患儿体温 34.3℃,心率 88 次/min,血压 85/55 mm Hg,呼吸 22 次/min。患儿处于药物镇静状态,偶可见四肢轻微抽动。实验室检查示胆固醇 7.21 mmol/L(3.24~5.7 mmol/L),FIB 6.18 g/L。临床药师与医师沟通,胆固醇升高与持续泵入丙泊酚有关,可将丙泊酚逐渐减量,观察癫痫发作情况;FIB 升高可能与低温有关,可增加鼻饲给水及补液,继续动态监测凝血指标。患儿血压偏低,考虑与低温有关,将温度逐渐调到 36.0℃,观察血压变化。患儿服用乳果糖口服液后,排便 1 次。

入院第 17 天,患儿丙泊酚剂量逐渐减少,可见间断四肢不自主运动及口角抽动,双肺呼吸音粗,可闻及少量湿啰音,心律齐,未闻及杂音。无胃内残留。实验室检查示 WBC $17.32 \times 10^9 L^{-1}$,Neut% 92.3%,降钙素原 0.172 ng/ml,C 反应蛋白 82.60 mg/L,FIB 5.72 g/L。苯巴比妥血药浓度 46.02 μg/ml,痰培养示肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌感染,药物敏感性试验结果同前,故抗菌药暂不调整,继续观察。苯巴比妥减量后血药浓度逐渐下降,接近正常值。患儿体温调至 36.0℃后,血压 110/71 mm Hg,继续心电监护,逐渐调整体温。

入院第 30 天,体温 36.5℃,心率 80 次/min,呼吸 20 次/min,血压 110/80 mm Hg,患儿处于药物镇静状态,仍可见四肢不自主运动及口角、眼睑抽搐,但抽搐幅度和频率较前明显减少。翻身、拍背、吸痰等刺激时抽搐明显,平时无发作。主任医师考虑患儿目前癫痫得到控制,停用低温治疗,继续调整抗癫痫药治疗。

2 讨论

2.1 低温治疗的抗癫痫和脑保护机制

近年来有证据表明,在癫痫持续状态,低温具有减少痫性放电和抗惊厥特性^[8],对脑保护也有作用。施亿赞等^[9]通过对惊厥持续状态动物给予低温保护性干预,在癫痫持续状态后 72 h 发现其海马神经元坏死明显减少、细胞凋亡和神经胶质细胞增生延缓,且海马组织中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)表达明显降低。提示低温可通过抑制 caspase-3 活性从而减少凋亡发生。目前认为,低温脑保护的机制有以下方面^[10-11]:(1)降低脑组织耗氧量,减少脑组织乳酸堆积;(2)保护血脑屏障,减轻脑水肿;(3)减少钙内流,阻断钙对神经元的毒性作用;(4)通过抑制乙酰胆碱、茶酚胺及兴奋性氨基酸等内源性毒性物质的生成,减少对脑组织的毒性作用;(5)减少脑细胞结构蛋白破坏,促进脑细胞结构和功能的恢复等;(6)减少神经细胞的凋亡;(7)抑制脑损伤后的缺血缺氧的炎症反应。以上机制为低温治疗癫痫持续状态提供了理论基础。

2.2 临床药师在低温治疗中的药学监护

2.2.1 感染的监护 低温患者体温被掩盖,一旦发生感染不能从体温直接表现出来;另外患者处于低温状态,免疫力下降,一旦感染控制欠佳,易导致感染性休克,将危及生命。为此,临床药师应随时注意监测患者的血常规、痰量、C 反应蛋白、降钙素原、痰培养变化,结合临床表现,协助医师积极治疗肺部感染。该患儿入院时即有肺部感染,因外院住院治疗 1 月余,考虑院内感染可能性大。院内感染的常见致病菌为革兰阴性(G⁻)菌,故经验用药给予对 G⁻菌作用较强且覆盖铜绿假单胞菌的头孢他啶。后痰培养结果为肺炎克雷伯菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌感染,加用万古霉素。在低温治疗过程中,临床药师观察到患者 WBC 一度升高到 $17.32 \times 10^9 L^{-1}$,Neut% 92.3%,但观察痰量无明显变化,双肺呼吸音无明显变化,复查血常规 WBC $10.21 \times 10^9 L^{-1}$,Neut% 78.3%,接近正常值,抗感染方案未作调整。低温控制感染,湿化气道,促进痰液排除很重要。临床药师与医师沟通,采用 0.9%氯化钠注射液湿化气道,稀释痰液,雾化吸入后立即吸痰,保证呼吸道通畅;与医师沟通每周行痰培养+药物敏感性试验 1 次,并定期作痰霉菌检查以指导抗感染治疗。

2.2.2 凝血功能的监护 由于低温状态使血小板功能出现障碍,凝血酶原时间和促凝血酶原时间延长^[12],临床药师每天观察胃液颜色、性状,一旦发现异常及时报告医师采取相应措施。该患儿行肠内营养,未发现胃液咖啡色,胃肠功能完好。该患儿行低温治疗前 FIB 3.48 g/L,行低温治疗第 7 天 FIB 6.23 g/L,隔日复查 2 次,分别为 5.44、6.18 g/L,临床药师考虑低温治疗导致尿量增加,使血容量减少,与医师沟通增加鼻饲给水及补液。医师接受建议。3 d 后患儿 FIB 3.97 g/L,减少了因血小板功能障碍导致深静脉血栓的风险。

2.2.3 生命体征的监护 低温可以使患者的心率减慢,血压降低,心电图改变,严重时可出现心律失常。为了保证重要器官的血供,低温患者的心率维持在 60 次/min、舒张压 50~60 mm Hg、平均动脉压 80 mm Hg 比较安全^[13]。低温时心率下降^[14],如果出现与体温不符的心动过速,应考虑低血糖、低血容量或过量用药;低温所致心律失常与降温方式有密切关系,复温过程中多可转复;低温导致尿量增加而易产生低血容量,需要及时纠正低血容量。该患儿在低温治疗过程中,临床药师持续

监测其生命体征,低温治疗第10天,患儿血压85/55 mm Hg,考虑与低温有关。临床药师与医师沟通,将温度逐渐调至36.0℃,血压恢复至110/71 mm Hg,继续心电监护,避免因血压下降而盲目应用升压药。

2.2.4 胃肠功能的监护 低温状态下患儿胃动力减弱,可能会出现胃内残留,引起呕吐。临床药师和护士沟通,每天观察患儿胃内残留量,使肠内营养顺利进行,保证患儿能量的供给。低温治疗第8天,临床药师观察到患儿3 d无大便,而大便在体内蓄积会导致粪便毒素被重吸收,为此给予乳果糖口服液治疗,患儿排便。

2.2.5 电解质及血糖的监护 患儿意识障碍及高渗性脱水剂的使用,容易产生高钠血症,而高钠血症又可诱发高血糖;低温促使钾离子向细胞内转移引起低血钾,而在复温过程中可出现反跳性高血钾。因此,应高度重视电解质及血糖的监测^[15]。临床药师每天观察并记录患儿血糖、血钾、血钠。该患儿在低温治疗过程中血糖稳定,血钾正常,血钠在低温治疗第6天出现偏高(149 mmol/L),临床药师考虑低温治疗导致尿量增加,使血容量减少,建议医师给予鼻饲给水后血钠回到正常值并稳定。

2.2.6 营养的监护 低温治疗的过程中由于机体代谢降低,对热量、水分的需要量也相应减少^[16],且患儿因癫痫持续状态持续泵入丙泊酚,1 ml 丙泊酚含0.1 g 脂肪,每克脂肪提供9 kcal 热量,该患儿每天泵入300 ml 丙泊酚,提供270 kcal 热量。患儿13岁,体质量37 kg,医师认为该患儿每日约需能量1 500 kcal,除去丙泊酚提供的270 kcal,肠内营养需提供1 200 kcal 热量,临床药师建议医师给予肠内营养混悬剂(TPF)500 ml+肠内营养乳剂(TPF-D)500 ml,鼻饲。TPF可提供750 kcal 热量,TPF-D可提供450 kcal 热量,二者均含有膳食纤维,符合患儿需要。低温治疗第10天,患儿胆固醇7.21 mmol/L(3.24~5.7 mmol/L),考虑与丙泊酚持续泵入有关,逐渐减少丙泊酚泵入量,复查血生化,6 d后胆固醇5.32 mmol/L。

2.2.7 肝肾功能的监护 低温时经由肝脏和肾脏清除的药物清除率会下降,药物作用强度及持续时间增加^[17]。临床药师提醒医师复查抗癫痫药血药浓度,以免药物代谢减慢导致血药浓度过高而中毒。患儿低温治疗第5天,苯巴比妥血药浓度50.51 μg/ml,超过有效血药浓度(15~40 μg/ml),与医师沟通调整苯巴比妥用量,将苯巴比妥0.1 g, iv, q8 h改为q12 h,逐渐减少剂量,观察癫痫发作情况。必要时加用其他抗癫痫药。该患儿13岁,用药剂量严格根据其体质量计算,并考虑到低温导致的药物清除率下降,相应减少给药剂量和延长给药时间,并定期监测肝肾功能和血药浓度,以做到安全、有效、合理用药。

总之,低温治疗可有效控制癫痫发作,并具有脑保护作用。但低温治疗会影响循环、凝血功能以及感染情况的判断等,同时也会导致相应的并发症,如免疫力降低、循环及凝血障碍、电解质紊乱等,临床药师在调整抗癫痫药物的同时积极观察低温可能出现的不良反应,采取适当的预防措施,使低温治疗能够顺利进行。在本病例中,患儿从入院第5天加用体表低温治疗控制癫痫发作,保护脑细胞。为保证低温治疗的疗

效,减少并尽量避免不良反应,临床药师从循环、内环境、感染、药效等方面进行监护,并结合儿童的生理特点给予个体化给药方案,在药物治疗工作中发挥了重要的作用。

参考文献

- [1] Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical Characteristic and risk factors for mortality in human status epilepticus[J]. *Seizure*, 2003, 12(6): 237.
- [2] RasPall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(9): 769.
- [3] Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. A malignant variant of status epilepticus [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(9): 1 428.
- [4] Towne AR, Pelloek JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 1994, 35(1): 27.
- [5] 张晓春. 癫痫持续状态的综合救治[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(z1): 136.
- [6] 谢林森, 阎有会, 刘威. 脑出血患者局部亚低温治疗中血清NSE监测的意义[J]. 中国临床研究, 2010, 23(3): 230
- [7] 孔庆霞, 孙圣刚, 刘昌勤, 等. 亚低温的脑保护作用与致病大鼠海马CA3区钙超载状态[J]. 中国临床康复, 2006, 10(20): 60.
- [8] Schmitt F C, Buehheim K, Meierkord H, et al. Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(3): 689.
- [9] 施亿赞, 王艺, 邵肖梅, 等. 亚低温对惊厥性脑损伤神经的保护作用[J]. 复旦学报: 医学版, 2005, 32(2): 202.
- [10] 贾东佩, 张宝朝. 脑出血局部亚低温辅助治疗的临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(1): 149.
- [11] 金林, 张剑宁. 亚低温治疗颅脑损伤临床观察[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2004, 3(6): 554.
- [12] 苗燕兰, 刘亚红, 毕磊, 等. 丙泊酚联合亚低温治疗难治性癫痫持续状态患者的护理[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(22): 57.
- [13] Clifton GL, Allen S, Barrsdale P, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 1993, 10(4): 263.
- [14] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 1 101.
- [15] 江锡环. 亚低温治疗重型颅脑损伤病人常见并发症的监护[J]. 临床护理杂志, 2003, 2(4): 22.
- [16] 马学霞, 段秀娟. 亚低温治疗重症脑梗塞的临床护理[J]. 中国保健营养, 2012, 22(4): 459.
- [17] 孙昊, 张劲松. 低温治疗的作用机制、应用范围及研究现状[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(12): 1 403.

(收稿日期:2014-10-29 修回日期:2014-12-04)

(编辑:刘 艺)