

院前咪达唑仑肌注与水合氯醛灌肠治疗小儿急性惊厥的疗效观察^{*}

程瑶¹ 姚福军² 孙丽霞³

[摘要] 目的:比较院前咪达唑仑肌注与水合氯醛灌肠治疗小儿急性惊厥的疗效及安全性,探讨院前救治小儿急性惊厥安全、高效的治疗方法。方法:回顾性分析秦皇岛市第一医院院前急救科 2015-06—2018-05 期间院前接诊的需要止惊处置的急性惊厥患儿 94 例,按止惊措施分为咪达唑仑组(M 组)和水合氯醛组(C 组)。院前常规治疗基础上,M 组(48 例)给予咪达唑仑 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌肉注射,C 组(46 例)予 10% 水合氯醛 $0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌肠,比较两组临床疗效及不良反应。结果:M 组有效率 93.8%,C 组有效率 91.3%,1 min、3 min、5 min、10 min 控制例数(5 vs. 4, 24 vs. 19, 38 vs. 34, 45 vs. 42),惊厥控制时间[(3.21±1.97) min vs. (3.57±2.12) min],两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);M 组复发例数、维持治疗例数均少于 C 组,差异有统计学意义(5 vs. 12, 8 vs. 16, $P<0.05$);两组患儿均无明显不良反应发生。结论:咪达唑仑肌注和水合氯醛灌肠对院前小儿急性惊厥同样安全有效,但咪达唑仑肌注操作更便捷,稳定性更高,更适用于院前急救。

[关键词] 咪达唑仑;水合氯醛;院前急救;惊厥;小儿

doi:10.13201/j.issn.1009-5981.2019.07.014

[中图分类号] R720.597 **[文献标志码]** A

Therapeutic effect of pre-hospital midazolam intramuscular injection and chloral hydrate enema on children with acute convulsion

CHENG Yao¹ YAO Fujun² SUN Lixia³

(¹Department of Pre-hospital Emergency, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, 066000, China; ²Department of Emergency, the First Hospital of Qinhuangdao; ³Department of Emergency, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital)

Corresponding author: SUN Lixia, E-mail: 13323151999@189.cn

Abstract Objective: To compare the efficacy and safety of midazolam intramuscular injection and chloral hydrate enema in the prehospital treatment of acute convulsion in children and to explore a safe and effective treatment for acute convulsion in children before hospitalization. **Method:** From Jun. 2015 to May 2018, the clinical cases of 94 children with acute convulsion requiring anticonvulsive treatment in the pre-hospital emergency department of the First Hospital of Qinhuangdao were collected and retrospectively analyzed. All patients were randomly divided into the midazolam group (group M, $n=48$) and the chloral hydrate group (group C, $n=46$) according to anticonvulsive measures. On the basis of the conventional prehospital treatment, group M were treated with $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ im midazolam, while group C were treated with $0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ per chloral hydrate. The clinical efficacy and adverse reactions were compared. **Result:** No significant difference in effective rate and convulsion control time were found between two groups [93.8% vs. 91.3%, (3.21±1.97) min vs. (3.57±2.12) min, $P>0.05$]; There were no significant difference in the control cases of 1 min, 3 min, 5 min and 10 min between two groups (5 vs. 4, 24 vs. 19, 38 vs. 34, 45 vs. 42, $P>0.05$); Recurrent cases and the number of cases requiring maintenance treatment were significantly less in group M than in group C (5 vs. 12, 8 vs. 16, $P>0.05$); There were no obvious adverse reactions in both groups. **Conclusion:** Midazolam intramuscular injection and chloral hydrate enema are equally safe and effective for anticonvulsive in the prehospital setting. However, midazolam intramuscular injection is more convenient and more stable, higher stability, and is more suitable for pre-hospital first aid.

Key words midazolam; chloral hydrate; pre-hospital care; convulsion; children

^{*}基金项目:秦皇岛市科技支撑计划项目(No:201805A019)

¹ 秦皇岛市第一医院院前急救科(河北秦皇岛,066000)

² 秦皇岛市第一医院急诊科

³ 华北理工大学附属医院急诊科

通信作者:孙丽霞, E-mail: 13323151999@189.cn

惊厥(convulsion)是儿童常见的急、重病症,尤以婴幼儿多见,6岁以下儿童的发生率为4%~6%^[1]。通常持续时间短暂,可在数秒至几分钟内自行停止。需要院前急救紧急处置的急性惊厥往往是反复发作或持续时间较长的惊厥持续状态(convulsion status),如不及时控制则可能导致永久性神经系统损害^[1]。但院前由于条件所限,建立静脉通路尤为困难,通常采用的安定静推措施很难实现。故在院前急救中选择安全有效的止惊措施极为必要,我院2015-06—2018-05对院前急性惊厥患儿采取咪达唑仑肌注与水合氯醛灌肠止惊,取得了满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

秦皇岛市第一医院院前急救科2015-06—2018-05期间院前止惊治疗的急性惊厥患儿94例,男54例,女40例。按止惊措施分为咪达唑仑组

(M组)和水合氯醛组(C组)。M组48例,其中男28例,女20例;年龄4个月~11岁,平均 (2.86 ± 1.96) 岁。C组46例,男26例,女20例,年龄5个月~12岁,平均 (2.84 ± 2.11) 岁。两组患儿在性别、年龄、病因、发作类型方面比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。见表1。

纳入标准:①符合惊厥的临床表现,意识突然丧失(部分性发作则意识清楚或仅部分受损),同时伴急骤发生的全身性或局限性、强直性或阵挛性面部、四肢肌肉抽搐,常伴双眼上吊、凝视或斜视,口周流涎,颜面发绀,伴或不伴大小便失禁、呼吸暂停等。②接诊时仍有持续肌肉抽搐或无意识的癫痫发作(通常已超过5 min)^[2]。③本次惊厥过程中,未使用其他抗惊厥药物。排除标准:①已知肝、肾、心脏疾病者。②已知对苯二氮卓类药物或水合氯醛过敏者。

表1 两组患儿一般资料比较

项目	M组($n=48$)	C组($n=46$)	t/χ^2	例(%)
性别			0.032	0.859
男	28(58.3)	26(56.5)	—	—
女	20(41.7)	20(43.5)	—	—
年龄/岁	2.86 ± 1.96	2.84 ± 2.11	0.057	0.955
病因			0.485	0.922
热性惊厥	29(60.4)	26(56.5)	—	—
癫痫	7(14.6)	6(13.0)	—	—
颅内感染	6(12.5)	6(13.0)	—	—
其他	6(12.5)	8(17.4)	—	—
发作类型			0.500	0.479
全面性发作	38(79.2)	39(84.8)	—	—
局灶性发作	10(20.8)	7(15.2)	—	—

1.2 治疗方法

院前接诊仍有惊厥发作的患儿,应立即予止惊治疗。M组:给予咪达唑仑(2 ml:10 mg,国药准字H10980025)0.2 mg·kg⁻¹(最大剂量10 mg)肌注;C组:给予10%水合氯醛0.5 ml·kg⁻¹(最大剂量10 ml)灌肠。10 min后无效或惊厥反复者重复给药一次。两组其他处置相同,立即将患儿取侧卧位,松解衣领,头偏向一侧,清理口鼻腔内异物、呕吐物、分泌物,畅通呼吸道,吸氧。保持环境安静,减少刺激。发热者体温超过38.0℃给予安痛定0.1 ml·kg⁻¹(最大剂量2 ml)肌注降温。尽快

转运医院。入院后两组患儿处置相同,惊厥仍未缓解或复发者予维持治疗,咪达唑仑1 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续泵入,每15 min增加1 μg·kg⁻¹·min⁻¹,直至发作控制(最大剂量 $\leq 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。最大有效量维持24 h惊厥未再发作者,以每15 min至2 h减少1 μg·kg⁻¹·min⁻¹的速度减量直至停药^[3]。

1.3 观察指标

①监测用药前后患儿神志、呼吸、心率、血压、血氧饱和度、体温、肌力和肌张力改变情况。②惊厥控制时间、复发例数、维持治疗例数、不良反应。

1.4 疗效判断标准

①惊厥控制时间:自开始用药至惊厥停止的时间;②疗效判断标准:有效:给药 10 min 内惊厥停止;无效:给药 10 min 后仍有惊厥发作或呈惊厥持续状态。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料及率的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

M 组 45 例有效,有效率 93.8%,C 组 42 例有效,有效率 91.3%,两组比较差异无统计学意义

($P > 0.05$)。M 组在 1 min、3 min、5 min、10 min 控制例数均多于 C 组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。有效患儿惊厥控制时间[(3.21 ± 1.97) min vs. (3.57 ± 2.12) min]两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但复发例数、需静脉维持治疗例数 M 组明显少于 C 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。两组治疗无效及复发患儿经重复给药及静脉咪达唑仑持续泵入后,惊厥均获控制。

2.2 不良反应比较

两组患儿用药期间均无呼吸、心率、血压及血氧饱和度异常改变。C 组有 4 例患儿出现用药后排便,均在止惊之后,未影响疗效,无需补灌。

表 2 两组患儿临床疗效比较

例(%)

指标	M 组($n=48$)	C 组($n=46$)	t/χ^2	P
1 min 控制例数	5(10.4)	4(8.7)	0.080	0.777
3 min 控制例数	24(50.0)	19(41.3)	0.716	0.398
5 min 控制例数	38(79.2)	34(73.9)	0.362	0.548
10 min 控制例数(有效率)	45(93.8)	42(91.3)	0.204	0.652
无效例数	3(6.3)	4(8.7)	0.204	0.652
惊厥控制时间/min	3.21 ± 1.97	3.57 ± 2.12	-0.812	0.419
复发例数	5(10.4)	12(26.1)	3.894	0.048
维持治疗例数	8(16.7)	16(34.8)	4.055	0.044

3 讨论

惊厥是一种症状,表现为躯体和(或)肢体的强直及(或)抽搐(即发作含有运动成分),既可以是癫痫的一种表现,也可以是非癫痫的其他急性病的症状表现,如中枢神经系统感染、急性代谢紊乱等。大多数惊厥会在 2~3 min 内自然停止,因此对于大多数惊厥,尤其是单纯性热性惊厥和癫痫首次发作并不需要特殊处理。但各种类型的惊厥只要频繁持续发作,均可形成惊厥持续状态。惊厥持续状态是指惊厥持续 > 30 min,或惊厥反复发作,且在间歇期意识不恢复者^[1]。研究表明,惊厥发作持续 5~10 min 即可造成神经功能不可逆性损伤,且惊厥发作持续超过 5 min,没有适当的止惊治疗很难自行缓解。因此近年来国内外已将惊厥持续状态的持续时间定义为 5 min(即操作性定义)^[4-5],旨在强调早期处理的重要性。同时愈发重视 T_1 、 T_2 两个时间点,即 T_1 启动治疗的时间点, T_2 长期不良后果可能发生的时间点,亦即强化治疗时间点,以惊厥性癫痫持续状态为例, T_1 为 5 min, T_2 为 30 min^[6]。院前接诊的急性惊厥患儿,在接诊时仍

有惊厥发作或反复发作者,持续时间往往已超过 5 min,在院前迅速采取快速、高效的止惊治疗成为减少脑损伤、改善预后的关键。

目前国际上,小儿惊厥和惊厥持续状态的初始止惊治疗首选苯二氮卓类,包括地西洋、劳拉西洋或者咪达唑仑。目前国内尚无劳拉西洋注射剂型,传统的地西洋静脉给药途径在院前惊厥患儿,特别是婴幼儿很难建立。由于脂溶性特点,地西洋肌肉注射吸收慢且不稳定,不适合惊厥的初始治疗。国内也有使用地西洋直肠给药的方法,但由于使用的不是专用直肠用药装置和剂型,存在给药方法难以标准化,药液吸收率不高(药物在导管壁吸附、残留、漏出等)、起效时间难以准确估计、院前现场配制时效性差等问题,止惊效果并不确切^[7]。咪达唑仑为 1,2-环状结构的 1,4-苯二氮卓类化合物,该药在其制剂 PH 为 3.5 时,1,2-环状结构为开环状呈水溶性,是目前唯一应用于临床的水溶性苯二氮卓类药物;在生理性 PH 时,其环状结构为闭环状,具有高度的亲脂性,能够快速通过血脑屏障进入中枢神经系统,从而具备快速起效的特点^[8]。由于咪达

唑仑水溶性的特点,可通过肌肉注射、静脉注射、鼻腔滴入、口腔颊黏膜给药、肛门导入等多种途径给药^[9]。但已有研究表明,尽管通过口腔和鼻腔黏膜的药液吸收性良好,然而由于惊厥发作时不自主的抽动或者由于气道分泌物的存在,在一定程度上阻碍了药物的吸收^[10],效果难以保证。因此,肌肉注射咪达唑仑更为简便,所受干扰因素少^[11-12]。已有研究显示,在终止院前惊厥发作方面,肌肉注射咪达唑仑与静脉注射劳拉西泮疗效和安全性相当^[13]。在院前急救和无静脉通路时,优先选择肌注咪达唑仑^[13-14]。

基于国内药物的现状,10%水合氯醛灌肠也是一种较实用的初始止惊方法。水合氯醛是三氯化醛的水合物,直肠给药后迅速吸收入血,避免了肝脏的首关效应及胃和小肠对药物的影响。因其较高的脂溶性,极易通过血脑屏障,并广泛分布于各脏器组织,经肝脏迅速代谢为具有活性的三氯乙醇,可有效抑制人体脑干网状结构的上行激活系统,引起近似生理睡眠,具有较快的镇静、催眠、解痉作用。药效持续时间长,可达6~8 h。水合氯醛半衰期极短,仅数分钟,在体内消除快,醒后较少产生困倦、乏力等后遗作用和蓄积性,停药后不反跳。常规剂量的水合氯醛不会对患儿呼吸产生抑制作用,不易发生不良反应。因其具有起效快、止惊效果好、操作简单、价格低廉、患儿痛苦小等优点,在临床上广泛应用于门急诊惊厥患儿的止惊初始治疗。

本项研究以咪达唑仑肌注与水合氯醛灌肠比较院前小儿急性惊厥疗效,结果显示两组有效率相当(93.8% vs. 91.3%, $P>0.05$),且两组在各时间段内惊厥控制例数及有效患儿惊厥控制时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。表明两组方案在院前止惊效果显著,疗效相当。但复发例数,需静脉维持治疗例数 M 组明显少于 C 组(10.4% vs. 26.1%, 16.7% vs. 34.8%),差异有统计学意义($P<0.05$)。表明咪达唑仑肌注稳定性更好,有效地避免了直肠黏膜给药药液吸收率不稳定,给药方式差异等诸多不确定因素对药效造成的影响。药物安全性方面,本项研究结果显示,两组患儿用药期间均无明显不良反应发生。表明两组方案在治疗剂量内同样安全可靠。咪达唑仑半衰期仅 1.5~2.5 h(地西泮半衰期为 48 h^[15]),在体内代谢迅速,且其代谢产物的药理作用不活跃,不会影响呼吸、循环功能,极少数患者出现短时间呼吸功能影响,大多因静脉滴注过快和剂量过大(一般 $>10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)所致^[16]。因此,在院前治疗小儿

急性惊厥,咪达唑仑具有起效快、疗效确切、安全性高、禁忌证少、使用便捷等特点,拥有更高的用药性价比。

综上所述,咪达唑仑肌注与水合氯醛灌肠对院前小儿急性惊厥同样安全有效,但因水合氯醛对药液的配制、贮存环境、时间等要求较高,咪达唑仑肌肉注射操作简单便捷,稳定性高,更适用于院前急救。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2015:2690.
- [2] Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures[J]. BMJ, 2007,334(7588):307-311.
- [3] Sánchez-Carpintero R, Camino R, Smeyers P, et al. Use of benzodiazepines in prolonged seizures and status epilepticus in the community[J]. An Pediatr (Barc), 2014,8(6):401-406.
- [4] Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus[J]. Neurocrit Care, 2012,17(1):3-23.
- [5] Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment to Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society[J]. Epilepsy Curr, 2016,16(1):48-61.
- [6] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus[J]. Epilepsia, 2015,56(10):1515-1523.
- [7] Leppik IE, Patel SI. Intramuscular and rectal therapies of acute seizures[J]. Epilepsy Behav, 2015,49:307-312.
- [8] 王军华,刘胜,何杰书,等. 肌肉注射咪达唑仑治疗儿童急性惊厥的疗效观察[J]. 儿科学杂志, 2014,20(6):13-15.
- [9] Claassen J, Silbergleit R, Weingart SD, et al. Emergency neurological life support: status epilepticus[J]. Neurocrit Care, 2012,17(Suppl 1):S73-78.
- [10] Anderson M. Benzodiazepines for prolonged seizures[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2010,95(6):183-189.
- [11] Brigo F, Nardone R, Tezzon F, et al. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis[J]. Epilepsy Behav, 2015,49:325-336.
- [12] Momen AA, Azizi Malamiri R, Nikkhah A, et al. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015,19(2):149-154.

急性软组织损伤合并糖尿病患者应用 VSD 的临床疗效分析

赵扶海¹ 王光辉²

[摘要] 目的:探讨糖尿病患者合并急性软组织损伤应用 VSD 治疗的临床疗效。方法:将河南科技大学第二附属医院和郑大一附院急诊科 2016-03—2018-11 期间急诊收治的 64 例急性软组织损伤合并糖尿病患者作为研究对象,随机将其分为负压组(32 例)与对照组(32 例)。对照组患者采用常规清创换药治疗,观察组患者采取 VSD 治疗,回顾性分析两组患者在治疗过程中创面感染率,创面愈合时间,抗生素使用时间,换药次数,留院时间以及在创伤指数、清创时间、血常规指标、血糖指标、血糖控制时间等方面的情况。结果:经综合治疗后,负压组患者的感染概率,抗生素控制时间等均明显少于对照组,创面愈合率明显高于对照组,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);负压组治疗后伤口愈合时间、换药次数、留院时间显著低于对照组,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结论:相比正常清创换药,采用 VSD 治疗急性软组织损伤合并糖尿病患者临床疗效明显,能显著缩短治疗时间。

[关键词] 急诊创伤;软组织损伤;糖尿病;负压引流技术;疗效分析

doi:10.13201/j.issn.1009-5981.2019.07.015

[中图分类号] R473.6 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of the application of VSD in patients with acute soft tissue injury and diabetes

ZHAO Fuhai¹ WANG Guanghui²

(¹Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, 471000, China; ²Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

Corresponding author: ZHAO Fuhai, E-mail: qiqiqo2000@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of VSD in the treatment of acute soft tissue injury in diabetic patients. **Method:** Sixty-four patients with acute soft tissue injury and diabetes mellitus admitted to the emergency department of Henan University of Science and Technology and the First Affiliated Hospital of Zhengzhou First Affiliated Hospital from March 2016 to November 2018 were enrolled in the study according to the random number table method. Divided into negative pressure group(32 cases) and control group(32 cases). Patients in the control group were treated with conventional debridement and dressing. Patients in the observation group were treated with VSD. The wound infection rate, wound healing time, antibiotic control time, dressing times, and hospitalization time were analyzed retrospectively. As well as the trauma index, debridement time, blood routine indicators, blood glucose indicators, blood sugar control time and so on. **Result:** After comprehensive treatment, the infection rate and antibiotic control time of the patients in the negative pressure group were significantly lower than those in the control group. The wound healing rate was significantly higher than that in the control group. The difference was statistically significant($P < 0.05$). The time of wound healing, the number of dressing changes, and the time of hospitalization were significantly lower in the negative pressure group than in the control

¹河南科技大学第二附属医院急诊科(河南洛阳,471000)

²郑州大学第一附属医院急诊科

通信作者:赵扶海,E-mail:qiqiqo2000@163.com

[13] Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus[J]. N Engl J Med, 2012, 366(7): 591—600.

[14] 王学峰, 王康, 肖波. 成人全面性惊厥性癫痫持续状态治疗中国专家共识[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(1): 1—4.

[15] 梁锦平. 儿童难治性癫痫持续状态的病理生理学及诊治策略进展[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(9): 713—716.

[16] Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children[J]. Anesth Analg, 2007, 104(3): 509—520.

(收稿日期:2018-11-28)