

利多卡因治疗早产儿惊厥的 1 例报道并文献复习*

刘丽梅^{1,2}, 黄志³, 李云送², 吴文杰^{4△}(1. 重庆佑佑宝贝妇儿医院药剂科 401147; 2. 厦门大学附属妇女儿童医院药剂科, 厦门 361003;
3. 重庆佑佑宝贝妇儿医院神经内科 401147; 4. 重庆佑佑宝贝妇儿医院儿内科 401147)

[摘要] **目的** 探讨早产儿惊厥的诊断及治疗。**方法** 回顾性分析 1 例早产儿惊厥病例的临床资料, 总结持续静脉泵入利多卡因的用药剂量、疗程及疗效, 并复习相关文献。**结果** 患儿经苯巴比妥、咪达唑仑抗惊厥治疗效果不佳, 加用利多卡因 2 mg/kg 负荷量, 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 持续静脉滴注, 并根据患儿神经系统症状体征逐步减量, 用药总时长 36 h, 惊厥控制效果良好, 监测期间未发生不良反应。**结论** 利多卡因可能是常规抗惊厥治疗无效早产儿惊厥的用药选择之一。

[关键词] 新生儿惊厥; 利多卡因; 诊断; 治疗结果; 病例报道**[中图分类号]** R722.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3167-03

Lidocaine in the treatment of convulsion in a preterm infant: a case report and literature review*

LIU Limei^{1,2}, HUANG Zhi³, LI Yunsong², WU Wenjie^{4△}(1. Department of Pharmacy, Chongqing Youyou Baobei Women's and Children's Hospital, Chongqing 401147, China; 2. Department of Pharmacy, Women and Children's Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China; 3. Department of Neurology, Chongqing Youyou Baobei Women's and Children's Hospital, Chongqing 401147, China;
4. Department of Paediatrics, Chongqing Youyou Baobei Women's and Children's Hospital, Chongqing 401147, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnosis and treatment of convulsions in premature infants. **Methods** The clinical data of a preterm infant with convulsion was retrospectively analysed. The dosage, course, and efficacy of continuous intravenous infusion of lidocaine for the treatment of convulsion in this case were summarized, and relevant literature was reviewed. **Results** The anticonvulsant effect of phenobarbital and midazolam in this case was poor. Thus, lidocaine was given at a loading dose of 2 mg/kg, followed by a continuous infusion at 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹, and the dose was gradually reduced according to the preterm infant's neurological symptoms and signs. The total duration of medication was 36 h. The anticonvulsant effect was good, and no adverse reaction occurred during the monitoring period. **Conclusion** Lidocaine may be one of the medication options for the treatment of convulsions in preterm infants, failing conventional therapy.

[Key words] neonatal convulsion; lidocaine; diagnosis; treatment outcome; case report

新生儿惊厥是中枢神经系统功能失调的常见表现, 能够导致发育迟缓、智力障碍、脑性瘫痪等严重的神经系统后遗症, 甚至死亡^[1]。足月儿惊厥发生率为 1.5%~3.5%, 早产儿为 1%~13%^[2], 早产儿惊厥发生风险高于足月儿, 且死亡率约为足月儿的 2 倍^[3]。因此, 快速有效地控制惊厥对保护新生儿脑组织至关重要^[4-5]。本文通过 1 例持续静脉泵入利多卡因治疗早产儿惊厥的案例, 总结新生儿惊厥的病因, 分析利多卡因治疗新生儿惊厥的机制、用药剂量、疗程及疗效, 以期临床用药提供参考。

1 临床资料

患儿, 男, 出生后 30 min 以“气促伴反应欠佳 30 min”入院。孕 1 产 1, 胎龄 26 周+0 d, 于 2020 年 10 月 9 日于厦门大学附属妇女儿童医院顺利分娩, 出生体重 850 g, 无胎儿宫内窘迫史, 胎膜早破 5 h, 羊水清, 胎盘早剥、脐带未见异常, 出生后 Apgar 评分为 8 分。产妇孕期因宫颈功能不全行子宫颈环扎, 有甲状腺功能减退症、原发性膜性肾病病史, 外院给予口服左甲状腺素钠片(75 μg, 每天 1 次)、甲泼尼龙片(32 mg, 每天 1 次)、瑞巴派特胶囊(0.1 g, 每天 3 次)、依

折麦布片(10 mg, 每天 1 次)治疗。产前使用 1 剂倍他米松(12 mg)。查体:体温 36.8℃, 脉搏 130 次/分钟, 心率 64 次/分钟;神志清楚, 反应欠佳, 前囟平软;肤色红润, 呼吸急促, 可见轻度吸气性三凹征, 双肺呼吸音粗, 可闻及痰鸣音;心音有力, 心律齐, 无杂音;四肢肌张力减弱, 拥抱反射不能引出。实验室检查:血气分析 pH 7.257, 动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)54.4 mm Hg, 动脉血氧分压(PaO₂)82.8 mm Hg, 细胞外液剩余碱(BE_{ecf}) - 3.43 mmol/L, 碳酸氢根离子(HCO₃⁻)23.7 mmol/L, 血糖 5.4 mmol/l。血培养:大肠埃希菌(报阳时间 7 小时 57 分);细菌培养(产妇产前分泌物):大肠埃希菌大量纯, 超广谱 β-内酰胺酶阳性;脑脊液检查:脑脊液微量总蛋白(M-TP)3 868.9 mg/L, 脑脊液常规检查(CSF-RT)黄色、透明, 潘氏球蛋白定性试阳性(2+), 有核细胞计数 263×10⁶/L。脑脊液氯(Cl)、M-TP、葡萄糖(Glu)检测:Cl 119.7 mmol/L, M-TP 3 868.90 mg/L, Glu 1.99 mmol/L;电解质:钾离子 4.82 mmol/L, 钙离子 1.31 mmol/L, 镁离子 0.48 mmol/L。诊断:(1)新生儿呼吸窘迫综合征;(2)新生儿肺炎;(3)新生儿呼吸性酸中毒;(4)超低出生体重儿;(5)早产儿;(6)新生儿败血症;(7)新生儿电解质紊乱;(8)新生儿化脓性脑膜炎。

截至 2020 年 10 月 25 日, 患儿因生后出现气促, 先后给予气管插管;常频机械通气、无创辅助呼吸支持;注射用哌拉西林他唑巴坦(0.076 g, 每 8 小时 1 次)、注射用美罗培南(0.035 g, 每 8 小时 1 次)+注射用万古霉素抗感染(13.5 mg, 每 12 小时 1 次);枸橼酸咖啡因注射液兴奋呼吸中枢(5 mg, 每天 1 次);去乙酰毛花苷注射液强心(0.008 mg, 每天 1 次);肝素钠注射液抗凝(10 U, 每 6 小时 1 次);补充电解质等治疗。2020 年 10 月 25 日下午 5:00 左右, 患儿第 1 次出现抽搐, 表现为四肢不自主抖动, 口吐白沫, 口唇无青紫, 伴有血氧饱和度下降至 85%左右, 持续 10 余秒, 给予苯巴比妥钠 10 mg/kg 静脉推注后缓解, 血氧饱和度恢复正常。40 min 后, 患儿再次出现抽搐, 表现为四肢对称性、单调、刻板抖动, 伴有血氧饱和度下降至 70%左右, 再次给予苯巴比妥钠 10 mg/kg 镇静后无明显改善, 改用咪达唑仑相继给予 0.12、0.15 mg/kg 静脉推注镇静, 患儿仍有间断抽搐, 持续数秒至数十秒不等, 效果欠佳。完善电解质检查:钙离子 1.31 mmol/L、镁离子 0.48 mmol/L, 提示存在新生儿低镁、低钙血症。给予静脉补钙、补镁治疗后, 患儿仍反复抽搐伴血氧下降, 较前无好转。临床药师建议在静脉补钙、补镁及抗感染的同时, 加用利多卡因抗惊厥处理(2 mg/kg 负荷量, 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹持续静脉滴注, 然后根据患儿神经系统症状体征逐步减量)。2 h 左右抽搐次数减少, 抽搐持续时间缩短, 每次持续 10 s 左右;4 h 后, 患儿未再发生抽搐。2020 年 10 月 26 日完善彩超检查提示:(1)双侧脑室内絮

状回声;(2)脑外间隙透声差, 考虑感染可能;(3)脑成熟度差;(4)双侧枕叶及侧脑室外侧白质回声增强。2020 年 10 月 27 日考虑患儿呼吸较前明显平稳, 炎症指标明显下降, 未再出现抽搐, 故停用利多卡因, 总使用时长 36 h。

2 讨论

2.1 新生儿惊厥的定义、病因和治疗的必要性

新生儿惊厥是指出生后 28 d 内(足月儿)或纠正胎龄 44 周内(早产儿)出现一种刻板的、阵发性发作的、引起神经功能改变的表现, 伴或不伴异常同步大脑皮质放电^[6]。其危险因素包括产前孕母因素、产时因素及新生儿因素, 如孕龄超过 40 岁, 妊娠期糖尿病、胎盘早剥, 胎儿窘迫、男性、低出生体重儿等^[7]。主要病因依然是围生期缺血缺氧、脑膜炎、颅内出血、败血症、先天性脑发育不全, 而低血钙或低血镁是少见的原因^[8-9]。本案例中患儿惊厥发作的高危因素分析如下:患儿男性、超低出生体重儿、胎盘早剥、胎膜早破 5 h, 依据患儿临床表现、炎症指标、血培养、脑脊液培养、电解质和血气分析结果诊断为新生儿败血症、新生儿呼吸性酸中毒、新生儿化脓性脑膜炎及低钙低镁血症。因此, 考虑该患儿发生惊厥的主要原因可能与感染和内环境紊乱有关。

有研究报道, 新生儿惊厥与脑瘫的发生、认知和发育延迟及以后惊厥再发作的可能有关^[10-11]。惊厥发作时, 脑组织的糖消耗快, 乳酸水平显著上升, 可引起比较明显的呼吸和血流动力学异常, 加重脑损伤^[7]。因此, 对新生儿进行积极的抗惊厥治疗是非常重要的。本案例中抗惊厥治疗包括积极的针对病因的抗感染及控制惊厥的对症治疗, 在苯巴比妥和米达唑仑治疗效果欠佳的情况下, 使用了利多卡因治疗。查阅文献发现, 利多卡因用于治疗对其他抗惊厥药物难治性的新生儿惊厥发作有效且安全性可靠^[12]。本例患儿在使用期间效果明显, 症状快速得到控制。

2.2 利多卡因治疗新生儿惊厥的作用机制

利多卡因是可卡因的胺衍生物, 在儿科中通常用作局部麻醉和 I b 类抗心律失常, 其性质稳定, 组织穿透力强, 能通过血脑屏障, 起效快, 具有明显的中枢镇静作用, 同时伴有降低颅内压作用。目前, 利多卡因抗惊厥的机制未完全明确。有研究发现, 利多卡因能明显减轻大鼠蛛网膜下腔出血后迟发性的脑血管痉挛, 减少海马 CA1 区神经细胞凋亡, 对缺血缺氧的神经细胞有保护作用^[13]。大脑皮层对利多卡因敏感性强, 异常放电引起的癫痫持续状态的抽搐发作能够被其迅速缓解, 而意识水平无下降, 生命体征也无明显影响。

2.3 利多卡因治疗新生儿惊厥的使用剂量及疗程

利多卡因在欧洲应用较为广泛, 但是作为抗癫痫药物在英国和美国没有得到广泛应用。有研究建议新生儿惊厥使用利多卡因治疗^[7,14], 方法如下:首次剂量为 10 min 内给予负荷量 2 mg/kg, 随后分 3 个时间段

持续静脉给药,第 1 个 12 h 或第 1 个 6 h 给予 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,第 2 个 12 h 给予 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,第 3 个 12 h 给予 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;而早产儿惊厥同样首次 10 min 内给予 2 mg/kg 的负荷量,但建议随后 6 h 以 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉给药^[15]。根据上述推算新生儿惊厥利多卡因使用时间为 30~36 h。本案例患儿在征得家长知情同意的前提下使用了利多卡因,无明显不良反应。本案例为超低体重早产儿,实际初始 12 h 维持利多卡因滴速为 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,第 2 个 12 h 维持滴速为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,第 3 个 12 h 维持滴速为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,总时长 36 h,控制惊厥效果良好,监测期间未发生不良反应。

2.4 利多卡因使用期间的用药监护

(1)疗效监护:关注患儿使用利多卡因后惊厥是否发生,如果再次发生,关注发作频率、类型、每次发作的持续时间;监测电解质、脑电图。(2)安全监护:利多卡因可引起低血压,用药期间应监测血压;使用利多卡因期间还要重点关注毒性反应和过敏反应。《实用临床药物手册(第 3 版)》记载将局部麻醉药直接注入血管内,血药浓度大于 $5 \mu\text{g/mL}$ 时可能出现中毒症状^[16]。使用利多卡因最需要重视的是心脏毒性(心动过缓、心律失常或心脏停搏),用药期间应监测心电图,心脏毒性最有可能发生在血药浓度大于 9 mg/L ^[15]时。可能出现的过敏反应包括:口唇发绀,全身冷汗,面色苍白、潮红,皮肤风团样皮疹等。利多卡因自身不致敏,其发生过敏反应的机制可能为利多卡因在肝脏的分解产物或药液的防腐剂与蛋白质结合形成新的抗原,刺激机体导致过敏,过敏反应可能快速发生,也可能缓慢发作^[12]。(3)依从性监护:嘱咐护士观察利多卡因的滴速,使用总时长不超过 48 h;监测患儿生命体征,出现过敏反应则立即采取抢救措施,包括吸氧、抗过敏等。

综上所述,大部分新生儿惊厥发作经过常规抗惊厥处理均可缓解。对于常规抗惊厥处理及对症治疗无效的新生儿惊厥发作,建议可尝试改用利多卡因抗惊厥治疗。本案例中,患儿经过利多卡因抗惊厥治疗后,未再出现惊厥发作,用药过程中也未出现明显不良反应。但利多卡因注射液用于新生儿抗惊厥发作,属于超说明书用药,使用前应做好告知,该用药方案不做常规推荐使用,仅用于常规抗惊厥治疗无效的替代方案。

参考文献

[1] 于灏婷. 新生儿惊厥预后相关因素的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(3):197-201.
 [2] 李娟. 咪达唑仑、苯巴比妥钠治疗新生儿惊厥[J]. 继续医学教育,2021,35(3):160-162.
 [3] GLASS H C, SHELLHAAS R A, TSUCHIDA T N, et al. Seizures in preterm neonates: a mul-

ticenter observational cohort study[J]. *Pediatr Neurol*,2017,72:19-24.
 [4] GLASS H C, SHELLHAAS R A, WUSTHOFF C J, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study[J]. *J Pediatr*,2016,174:98-103.
 [5] 于灏婷. 新生儿期不明原因惊厥的临床特征与近期结局的关系[D]. 沈阳:中国医科大学,2020.
 [6] 邵肖梅,叶红瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2019:437.
 [7] 马思敏,杨琳,周文浩. 新生儿惊厥诊断和治疗进展[J]. 中国循证儿科杂志,2015,10(2):126-135.
 [8] PISANI F, SPAGNOLI C, FALSAPERLA R, et al. Seizures in the neonate: a review of etiologies and outcomes[J]. *Seizure*,2021,85:48-56.
 [9] 祁文静,苏雅洁,李龙. 不同病因新生儿惊厥临床特征分析[J]. 现代临床医学,2021,47(1):25-28.
 [10] SANDS T T, MCDONOUGH T L. Recent advances in neonatal seizures[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*,2016,16(10):92.
 [11] HEGAZY F A, ABOELNASR E A, SALEM Y T. Effect of lidocaine iontophoresis combined with exercise intervention on gait and spasticity in children with spastic hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial[J]. *NeuroRehabilitation*,2020,47(2):133-141.
 [12] 左巧云,王黎青,罗亮,等. 利多卡因致严重过敏和神经毒性反应[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(8):903-904.
 [13] 陈博文,苏飞,冉继朋,等. 利多卡因对大鼠 SAH 后神经细胞凋亡和迟发性脑血管痉挛的保护作用[J]. 神经解剖学杂志,2019,35(6):641-645.
 [14] VAN DEN BROEK M P, HUITEMA A D, VAN HASSELT J G, et al. Lidocaine (lignocaine) dosing regimen based upon a population pharmacokinetic model for preterm and term neonates with seizures[J]. *Clin Pharmacokinet*,2011,50(7):461-469.
 [15] FAVIÉ L M A, HUITEMA A D R, VAN DEN BROEK M P H, et al. Lidocaine as treatment for neonatal seizures: evaluation of previously developed population pharmacokinetic models and dosing regimen[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2020,86(1):75-84.
 [16] 刘华钢,黄仁彬,吴闯,等. 临床实用药物手册[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014.