

· 个案 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.032

丙戊酸钠预防癫痫所致高血氨脑病 1 例

符佩姝, 胡晓蕾, 靳迺诗, 王 渝, 何菊英[△]

(中国人民解放军陆军军医大学附属第一医院, 重庆 400038)

中图分类号: R969.3; R671+.6

文献标识码: D

文章编号: 1006-4931(2018)15-0095-03

1 临床资料

患者, 女, 43岁, 因“反复头痛2年”于2015年9月6日入院, 2年前无明显诱因出现头痛, 呈胀痛, 能忍受, 以双侧颞部为主, 持续约10 min, 自行缓解, 反复间断发作, 无畏寒发热, 无恶心呕吐, 无心慌气促, 无肢体抽搐,

无大小便失禁, 患者未引起重视, 未作正规诊治。体格检查及实验室检查示均未见明显异常。头颈部CT检查示: 大脑大静脉池内结节影, 建议MRI增强检查进一步明确。头颈MRI检查示: 大脑大静脉池结节影, 考虑为血管畸形。头颅MRA示: 双侧大脑前动脉共干, 发自左

第一作者: 符佩姝, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药理学, (电话)023-68765992(电子信箱)fupeishu66@163.com。

[△]通信作者: 何菊英, 副主任药师, 研究方向为临床药理学, (电话)023-68765992(电子信箱)hejuying95@126.com。

有效管理, 提高了全体药师参加药品管理的积极性, 收效明显。

3 讨论

国内多数基层医院 PIVAS 工作量较大, 药师配备不足, 工作流程复杂, 安全隐患较多, 且事后不作工作差错报道。9年来, 笔者通过指导县级医院 PIVAS 药师工作发现, 多数县级医院 PIVAS 制度不全面, 制度与实际工作脱离, 执行制度后效果差, 或者专业人员没有严格执行制度。国内药师、护师不执行核对制度, 药师、护师工作差错可能导致患者意外或死亡^[4]。如10%氯化钾当作10%氯化钙, 患儿静脉滴注后死亡; 清开灵错换成双黄连, 导致16岁少年死亡。

美国发表的“2017十大医疗技术危害^[5]”, 输液错误、医疗器械清洗不净、错过呼吸机警报排前3位。丹麦医生、护士、药师、患者、家属都有义务上报医疗活动中的不良事件^[6], 有利于发现更多需要改进的问题。建议国内医院领导应鼓励医院 PIVAS 积极上报不良事件。约翰霍普金斯大学 Martin Makary 教授报道: 2013年, 美国有23万人死于医疗失误, 原因是支离破碎的美国医疗制度、诊断失误、用药过量及错误等团队研究^[7]。1969年, 美国俄亥俄州立大学医院建立世界上第一个 PIVAS, PIVAS 已成为国外医院药师保证患者用药安全的重要工作内容。迄今, 发达国家的教学医院均建立了 PIVAS^[8], 目的就是由药师审核输液处方, 保障处方安全、合理, 强化药品调配及药品质量

管理, 减少安全隐患, 保障患者静脉用药安全。我院 PIVAS 内大部分工作环节由于具有严格的检查及核对制度, 出现问题较少, 隐患较少; 但在药品有效期管理过程中, 部分药师麻痹大意, 没有执行制度, 问题较多, 安全隐患较多。

综上所述, 应用警告标识可显著减少 PIVAS 药品积压和过期问题发生, 强化药师的日常行为和工作习惯, 保障患者静脉用药安全。

参考文献:

- [1] 吴永佩, 颜 青, 张 健. 全国静脉用药集中调配工作模式与验收管理培训教材[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2016: 178-180.
- [2] 刘新春, 高海青. 静脉药物配置中心与静脉药物治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 134.
- [3] 习近平. 习近平谈治国理政[M]. 北京: 外文出版社, 2017: 163.
- [4] 孙安修. 用药纠纷典型案例评析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 14-21.
- [5] 裴 佳. 美国发表 2017 十大医疗技术危害[N]. 医师报, 2016-12-8(24).
- [6] 商 鸿. 赴丹麦 Hvidovre 医院培训有感[N]. 医院管理论坛报现代护理, 2016-12-08(13).
- [7] 杨 萍. 医疗失误成美国第三大杀手[N]. 医师报, 2016-05-12(04).
- [8] 吴永佩, 焦雅辉. 临床静脉用药调配与使用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 9.

(收稿日期: 2018-03-18)

侧颈内动脉,左侧后交通动脉开放,右侧胚胎型大脑后动脉,余未见明确异常。初步诊断:大枕大池血管畸形,动静脉瘘?

完善术前检查后,于 2015 年 9 月 17 日全麻下行脑血管造影+介入栓塞术。术后给予“丙戊酸钠 0.4 g + 100 mL, bid, ivgtt”预防癫痫,“20% 甘露醇 250 mL, bid, ivgtt”脱水,“尼卡地平 20 mg + 30 mL NS 输液泵静推”抗血管痉挛,“奥拉西坦 4 g + 250 mL 水, qd, ivgtt”营养神经,“依达拉奉 30 mL + 100 mL, bid, ivgtt”清除自由基、改善脑缺血等。术后 3 d(9 月 20 日),患者神志清楚,精神尚可,进食可,未述明显头痛,无呕吐、咳嗽、咯痰,体温正常,自解小便,能正确回答问题,记忆力减退,双侧瞳孔等大等圆(0.25 cm),光反射灵敏,颈软,四肢肌力 V 级,双下肢病理征未引出。复查血常规、肝肾功能、电解质,均未发现明显异常。术后 5 d(9 月 22 日),患者精神较差,呼之可应,不愿言语,急查头颅 CT 示颅内弹簧圈在位,颅内未见明显缺血或梗死;20:30 左右出现反应迟钝,坐位,不能按吩咐动作,呼之无反应,意识淡漠,双眼凝视,左上肢轻微抖动,无明显肢体抽搐,双侧瞳孔等大等圆(约 0.25 cm),对光反射灵敏。颈软,四肢肌张力稍高,巴氏征阴性。予吸氧后,患者不自主动作略有增多(床上左右翻身、挠头等),行床旁脑电图,提示双侧大脑半球全导可见同步及非同步持续性棘慢、尖慢复合波发放(以额、中央、顶部显著),立即予苯巴比妥 0.1 g 肌肉注射,经密切观察,其症状仍无缓解,仍有较多不自主动作,并伴有全身抖动、小便失禁,约 20 min 后逐渐停止。加用“左乙拉西坦 0.5 g, bid, 胃管注入”抗癫痫。术后 6 d(9 月 23 日),患者呼之无反应,刺激偶能睁眼,不回答问题,不能按吩咐动作,四肢刺激可见轻微活动,双侧瞳孔等大等圆(约 0.4 cm),对光反射灵敏,颈软,四肢肌张力稍高,双侧巴氏征阳性。查血氨为 137.00 $\mu\text{mol/L}$, 2 次查丙戊酸血药浓度分别为 150 mg/L 和 148 mg/L, 血常规、肝肾功能无异常。患者血氨及丙戊酸钠血药浓度均升高,考虑丙戊酸钠中毒所致,故停用丙戊酸钠,换为“奥卡西平 300 mg, bid, 胃管注入”。术后 7 d(9 月 24 日),患者意识状况明显改善,复查血氨为 33.00 $\mu\text{mol/L}$, 丙戊酸血药浓度为 92.0 mg/L。

术后 8 d(9 月 25 日),患者意识清楚,能正确回答问题,能按吩咐动作,四肢可自主活动,双侧瞳孔等大等圆(3 mm),光反射灵敏,四肢肌力肌张力正常,腱反射

对称引流,病理征阴性,颈阻阴性。复查丙戊酸血药浓度为 68.0 mg/L。1 周后,患者神志清楚,未述头昏、头痛,无癫痫发作,能按吩咐动作,双侧瞳孔等大等圆,光反射灵敏,四肢肌力肌张力正常,腱反射对称,病理征阴性,颈阻阴性。予以出院。

2 讨论

此例患者使用注射用丙戊酸钠(商品名汉非,南开允公药业有限公司,批号为 20141211,规格为每支 0.4 g)。根据世界卫生组织(WHO)国际药品不良反应监测合作中心关于药品不良反应关联性评价标准分析,患者用药第 5 天血氨明显升高,符合第 1 项用药与不良反应有合理的时间关系;该药品说明书中明确指出,该药可能导致高氨血症,符合第 2 项属于该药已知的不良反应类型;患者停药后 1 d,血氨明显下降,符合第 3 项停药后反应明显减轻;患者好转后未再次使用该药,故第 4 项再次使用可疑药品是否再次出现同样的反应表示情况不明;患者出现反应迟钝,意识淡漠时急查头颅 CT 提示颅内未见明显缺血或梗死,合并药物尼卡地平、奥拉西坦、依达拉奉均无导致血氨升高的相关报道,故该不良反应不可用并用药品的作用、病情的进展、其他治疗措施来解释。该患者由丙戊酸钠导致的高血氨脑病的不良反应符合关联程度级别的“很可能”。

丙戊酸钠是一线抗癫痫药物,用于治疗癫痫已有 40 余年,在精神科,用于治疗双相情感障碍、惊恐障碍和精神分裂症等,也有 10 余年之久^[1]。神经外科术后使用丙戊酸钠防治癫痫也较广泛,目前是抗癫痫治疗的一线药物。高血氨脑病是患者在使用丙戊酸钠期间出现的非常少见但极其严重的并发症,通常表现为急性意识障碍,局灶性神经功能缺失,癫痫频率增加等^[1-2]。由于神经外科术后有多种因素导致意识障碍,如脑内血肿、水肿、电解质紊乱、脑干损伤、麻醉药物等,高血氨脑病很难及时诊断,可能导致严重后果,故正确认识本病并及时处理至关重要。

高血氨脑病中高血氨的病理生理机制是丙戊酸钠抑制了氨基甲酰磷酸合成酶 I,后者是与 NH_3 代谢有关的尿素循环的重要酶^[3]。其他作用机制包括丙戊酸钠可降低血清和肝脏肉毒碱的浓度,抑制线粒体功能,最终影响尿素循环^[4],另外,丙戊酸钠还可加速谷氨酸盐在肾脏中的分解代谢或减慢合成代谢^[5]。各种原因引起的血氨升高,使神经系统门冬氨酸受体的过度兴奋,导致

癫痫阈值的下降、细胞水肿等不良后果^[6]。

Landau 等^[7]报道了 8 例神经外科手术的患者使用丙戊酸钠预防癫痫,术后第 1 天即出现了难以解释的意识障碍,停药后意识恢复,这可能与高血氨脑病有关,尽管在当时没有血氨值的检测,这也许是目前发现最早的神经外科术后预防癫痫出现高血氨脑病的报道。在神经外科领域,高血氨脑病更容易误诊。一方面,一些不典型症状如恶心、呕吐、头晕、乏力等在术后比较常见;另一方面,严重的症状如频繁癫痫、昏迷、血流动力学不稳定等,往往首先归咎于颅内并发症或系统疾病,尤其是当高血氨合并了颅内并发症或系统疾病后,寻找患者不良状态的根本原因具有一定的挑战性。

使用丙戊酸钠可以导致血氨升高,但约有一半的患者没有症状,只有少数人最终发展成高血氨脑病^[2]。回顾以往的病例^[8-9],血氨均高于正常值(103~217 μmol/L),但目前无文献报道,血氨上升的程度与意识水平下降程度有任何对应关系,高血氨脑病的确诊应结合血氨浓度及患者的临床症状,患者术后出现谵妄症状,血氨升高,及时停药,患者意识恢复正常。De Wolfe 等^[10]发现,快速静脉给药后,容易引起频繁、短暂的血氨升高。提示使用丙戊酸钠预防癫痫,血氨的动态监测及患者临床症状的观察非常必要,当患者血氨升高伴有不能用颅内问题解释的临床症状时,停药是第一选择。

虽然在使用丙戊酸钠治疗癫痫发生高血氨脑病概率低,但如不能及时诊断,可造成严重后果,必须予以警惕。临床药师应掌握药品不良反应,及时为医生提供药品的基本信息,提示医生监测血氨,这是最直接而有效鉴别疾病因素或药物因素导致患者意识障碍的办法。一旦出现高血氨脑病,停药是关键,也可选择其他辅助治疗方案,该病总体预后良好。

参考文献:

- [1] Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, et al. Valproate - induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(6): 1039 - 1042.
- [2] Mock CM, Schwetschenau KH. Levocarnitine for valproic acid - induced hyperammonemic encephalopathy[J]. Am J Health Syst Pharm, 2012, 69(1): 35 - 39.
- [3] Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, et al. Valproate - induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2012, 34(3): 290 - 298.
- [4] Nzwalo H, Carrapatoso L, Ferreira F, et al. Valproic acid - induced hyperammonemic coma and unrecognised portosystemic shunt[J]. Epileptic Disord, 2013, 15(2): 207 - 210.
- [5] Warter JM, Immler M, Marescaux C, et al. Sodium valproate - induced hyperammonemia in the rat: role of the kidney[J]. Eur J Pharmacol, 1983, 87(2-3): 177 - 182.
- [6] Verrotti A, Trotta D, Morgese D, et al. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2002, 17(4): 367 - 373.
- [7] Landau J, Baulac M, Durand G, et al. Impairment of consciousness induced by valproate treatment following neurosurgical operation[J]. Acta Neurochir(Wien), 1993, 125(1-4): 92 - 96.
- [8] Vossler DG, Wilensky AJ, Cawthon DF, et al. Serum and CSF glutamine levels in valproate - related hyperammonemic encephalopathy[J]. Epilepsia, 2002, 43(2): 154 - 159.
- [9] Chou HF, Yang RC, Chen CY, et al. Valproate - induced Hyperammonemic Encephalopathy[J]. Pediatr Neonatol, 2008, 49(5): 201 - 204.
- [10] De Wolfe JL, Knowlton RC, Beasley MT, et al. Hyperammonemia following intravenous valproate loading[J]. Epilepsy Res, 2009, 85(1): 65 - 71.

(收稿日期:2017-12-28)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统

投稿备份: (E-mail) zgayaoye@vip.tom.com 电话兼传真: (023) 86592565

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊发行部办理

编辑部地址: 重庆市渝中区长江一路 61 号地产大厦 1 号楼 19 层 邮政编码: 400014