

氯胺酮治疗儿童难治性癫痫持续状态的研究进展

冯晨晨¹ 王兰桂²

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院神经内科 青海西宁 810000

摘要: 癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 是儿童最常见高发病率及高致残率的神经系统急症之一, 目前尚无法治愈。近年来针对氯胺酮 (KE) 作为一线麻醉剂被用来治疗儿童癫痫持续状态备受关注, 本文现围绕氯胺酮的安全性及有效性做一综述, 以期对癫痫持续状态的治疗提供新选择。

关键词: 癫痫持续状态; 难治性癫痫持续状态; 氯胺酮; 安全性; 有效性

癫痫持续状态 (SE) 是由于癫痫发作终止的机制失败或导致异常延长癫痫发作的机制启动引起的神经儿科中最常见的神经系统急症 (t1 后 (癫痫发作的长度), 在惊厥性 SE 的情况下为 5 分钟)^[1, 2]。若未及时进行对症处理, SE 可能会导致长期不良后果 (在时间点 t2 之后, 惊厥性 SE 在 30 分钟后), 包括神经元死亡、神经元兴奋毒性损伤导致的永久性大脑损害, 具体取决于癫痫发作的类型及癫痫持续时间^[3, 4]。临床上常见给予 2 种或多种抗癫痫药物 (至少包括一种非苯二氮卓类药物), 但仍无法终止惊厥发作和脑电图痫性放电时称为难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE)^[5]。根据世界卫生组织 (WHO) 和两大国际癫痫非政府组织国际抗癫痫联盟 (ILAE) 关于癫痫流行病学的最新统计, 全球癫痫患者的数量达 6000 万, 其中发展中国家占比 4/5^[6, 7]。SE 的年发病率是 4.61/10 万-18.3/10 万, 其中儿童 SE 的年发病率是 17/10 万-23/10 万, 死亡率达 20% (1.9%-40%)^[8]。

SE 最常见的病因有: 发热性癫痫持续状态 (32-52%)、中枢神经系统感染、低血糖、水电解质紊乱、外伤性、卒中 (缺血性/出血性)、有毒、中枢神经系统畸形/脑肿瘤、先天性代谢缺陷、癫痫和发育性脑病、特发性、隐发性、病因不明 7%^[9, 10]。近年来, 由于癫痫发作的持久性及对苯二氮卓类药物 (BZD) 的频繁耐药性, 故受体运输假说被频繁提出, γ -氨基丁酸 A 型 (GABA_A) 受体的下调和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的上调对 SE 的治疗中起关键作用^[11, 12]。大脑中大多数 (80%-90%) 是兴奋性突触, 兴奋性神经元突触前膜释放兴奋性神经递质谷氨酸作用于突触后膜上离子型和代谢型的谷氨酸受体^[13]。目前已知的离子型受体包括 (NMDA、AMPA 或红藻氨酸受体) 和八种亚

型代谢型受体^[14]。谷氨酸激活 NMDA 受体引起突触前膜钙离子内流, 激活多条神经元胞内的生化通路, 从而引起突触传递效能增强, 进而导致神经细胞内蛋白酶及一氧化氮合酶激活, 产生自由基并破坏神经细胞^[15]。神经细胞损伤及 SE 诱导的神经细胞死亡的其他复杂机制已被证实。NMDA 受体拮抗剂氯胺酮是唯一被用于人体静脉注射的药物^[16]。SE 按照治疗的难易程度分为: 癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态。SE 治疗上建议早期干预, 降低致残率和死亡率。一线期 (5-20 分钟, 早期 SE): 苯二氮卓类药物; 二线期 (20-40 分钟, 建立 SE): 苯二氮卓类药物无效加用非镇静性静脉抗惊厥药物 (ASM); 三线期: (40-60 分钟, 难治 SE): 此期需要使用全身麻醉治疗^[17]。最近氯胺酮作为一线麻醉剂被频繁提出及在治疗难治性癫痫持续状态方面也显示出良好的安全性和有效性。现以 “Persistent state of epilepsy” OR “Difficult to treat status epilepticus” OR “Ketamine” OR “Security” OR “Validity” 为关键词, 在 PubMed 上检索相关文献。本文将从氯胺酮治疗 RSE 的概述、氯胺酮治疗 RSE 的特性、优点及副作用、氯胺酮治疗 RSE 的临床试验等方面做一综述。

一、氯胺酮治疗 RSE 的概述

氯胺酮 (2-邻氯苯基-2-甲基环己酮) 于 1970 年第一次被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于临床作为短效全身麻醉剂^[18]。氯胺酮主要通过 NMDA 受体上的苯环己哌啶位点从而产生分离性麻醉的效果, 由 S (+) 右旋氯胺酮和 R (+) 左旋氯胺酮两种光学异构体组成, 且前者的镇痛效果更强^[19]。氯胺酮作为一种捕获性开放通道的阻滞剂, 药物与通道结合后, 阻止离子流向开放通道, 并且

当通道关闭时可以保留在通道当中，只有当通道再次打开时才会被释放^[20]。氯胺酮作为一种短效全身麻醉剂，可以单独使用，也作为其他全身麻醉和辅助麻醉的诱导剂^[21]。对于麻醉诱导，氯胺酮具有较高的脂溶性及较低的血浆蛋白结合率，在1分钟内以1-2mg/kg的剂量给药，氯胺酮易透过血-脑脊液屏障及迅速从脑再分布到其他组织，麻醉效果起效快^[22]。由氯胺酮麻醉诱导的无意识脑电图（EEG）特征是交替缓慢的 δ （0.1-4 Hz）和 γ （27-40 Hz）振荡组成的脑电图模式。脑电图变化可能持续1-2小时。心率、收缩压和舒张压升高，每分钟通气量略低。氯胺酮的麻醉作用是作用于大脑皮层和边缘系统^[23]。氯胺酮的镇静作用主要是由阿片受体介导的。氯胺酮是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂，主要是通过作用于突触后膜上离子型和代谢型的谷氨酸受体，抑制多条神经元胞内的生化通路，进而阻止神经细胞的损害及死亡^[24]。最近的研究表明，氯胺酮作为一线麻醉剂在治疗难治性癫痫持续状态方面也显示出良好的安全性和有效性^[25]。

二、氯胺酮治疗RSE的特性、优点及副作用

氯胺酮是一种具有抗癫痫特性的麻醉、镇痛药物，这一作用主要归功于氯胺酮的非竞争性NMDA受体拮抗机制^[26]。氯胺酮可以维持或增强心率及血压等血流动力学特性，是急诊科（ED）及创伤、烧伤、休克和哮喘持续状态的首选麻醉药。氯胺酮在院前使用的安全性在儿科患者中也是众所周知的。对于癫痫持续状态及难治性癫痫持续状态的儿童，胺酮解离镇静被认为是急诊科可行的一种安全且有效的技术^[27, 28]。解离镇静被定义为“一种恍惚样的催眠状态”其特征为深度镇痛和健忘，伴有保护性气道反射、自主呼吸和心肺稳定。出现使用氯胺酮相关的精神症状，包括幻觉、谵妄、分离状态、视物模糊等^[29]。在儿童中少见。氯胺酮能增加脑血流量和脑耗氧量，颅内压随脑血流量增加而增加。目前，在临床实践中氯胺酮被公认为可以安全地用于创伤性脑损伤和非创伤性神经系统疾病。从心血管系统角度来看，由于阻断对儿茶酚胺的再摄取和增强交感神经活性，从而动脉血压、心率和心输出量增加，但继发于氯胺酮的交感神经作用可诱发快速性心律失常^[30]。现文献报道中室上性心动过速和心房颤动等心律失常很少见。从呼吸系统角度来看，呼吸抑制很少见，氯胺酮麻醉期间维持或增加肌张力，增加膈肌收缩并产生通气刺激，在自主呼吸期间增加每分钟通气量和保持氧饱和度（Sato₂）稳定^[31]。咽部及喉部反射保留。氯胺酮有舒张支气管的作

用，但也可增加气道分泌物，在麻醉诱导过程中，通常需要预先给予抗胆碱类药物拮抗如阿托品、东莨菪碱等。在儿童急诊科的程序中性镇痛和镇静作用中，氯胺酮报告的不良反应该极少见且轻微^[32]。

三、氯胺酮治疗RSE的临床试验

2015年，Anna Rosati等人，为了评估氯胺酮与传统麻醉剂相比治疗儿童难治性惊厥性癫痫持续状态（RCSE）的疗效，设计了一项为期5年的随机、双盲、安慰剂及对照组的临床试验^[33]。该试验观察了76例接受全身麻醉治疗的RCSE的患者，所有受试者随机分到试验组（KE高达100 μ g/kg/min）或对照组（咪达唑仑（MDZ）高达12 μ g/kg/min）和（丙泊酚（PR）高达5 μ g/kg/min）和（硫喷妥钠（TPS）高达6 μ g/kg/min）。试验结果表明在治疗第5年时，氯胺酮（100 μ g/kg/min）的剂量组中，在停止治疗后的24小时内，实现了SE脑电图定义的消退（ $P < 0.001$ ）^[34]。因此Anna Rosati等人认为氯胺酮（100 μ g/kg/min）可改善RCSE的症状，对RCSE疾病的进展有积极作用，且在该试验中，未出现一例不良发应及死亡事件，因该试验过早停止，虽然无法得出更多有价值的结论，但也为氯胺酮治疗RCSE提供新选择，为后续氯胺酮的临床试验奠定了一个基础。

2022年，Marin Jacobwitz等人为了进一步评估氯胺酮治疗儿童和新生儿难治性癫痫持续状态（RSE）的疗效，设计了一项为期10年的回顾性单中心队列研究，共纳入了69例，年龄中位数为0.7岁，符合纳排标准的儿童和新生儿难治性癫痫持续状态（RSE）的患儿^[35]。所有受试者按癫痫发作符合 <5 分钟或SE分组，SE分为1小时内总计 >5 分钟的短暂性癫痫发作， >5 分钟的癫痫发作，或者两者兼有，静脉注射氨氯酮的起始剂量为1mg/kg/h，最大剂量为7mg/kg/h。该研究的主要结局指标为氯胺酮给药后癫痫发作（终止、减少或无变化）、发作间期连续体（IIC）模式（改善或无变化）和CEEG背景类别的变化^[36]。该研究结果表明静脉输注氨氯酮对儿童和新生儿难治性癫痫持续状态癫痫发作的终止或改善方面有积极的影响。此外，研究综合分析的结果表明3例患者（4%）在静脉注射氯胺酮期间或12小时内发生需要干预的不良事件，包括2例高血压和1例谵妄患者，未出现严重不良反应该事件的发生，整个研究也未出现因高血压导致死亡事件的发生以及未报道有死亡病例^[37]。

2023年，Caitlyn Mulvihill等人，为了证实氯胺酮或咪达唑仑作为治疗小儿难治性癫痫持续状态（RSE）一线麻醉剂输注治疗的疗效和安全性，以117名难治性癫

痫持续状态的儿童和新生儿患者为研究对象，开展了一项为期4年的回顾性单中心研究^[38]。所有符合纳排标准的受试者随机分到氯胺酮试验组，以1mg/kg/h的速度开始滴注氯胺酮，然后每30分钟再重复推注1mg/kg/h，每4小时增加1mg/kg/h直至输注量到达治疗目标和咪达唑仑对照组，咪达唑仑的静脉滴注起始剂量为0.1mg/kg/h，最大剂量为1mg/kg/h。在治疗进行的第4年时，氯胺酮治疗SE患儿的癫痫发作终止率（61%）明显高于咪达唑仑（28%），且氯胺酮较咪达唑仑更适用于急性症状性癫痫发作和心血管损害风险高的潜在疾病^[39]。在安全性方面，咪达唑仑组（25%）比氯胺酮组（3%）更可能出现不良反应，原因是心血管和呼吸系统受累低（喉痉挛和唾液漏的风险除外）。氯胺酮组最常见的不良发应为高血压、幻觉、谵妄和分离状态；咪达唑仑组最常见的不良反应为低血压^[40]。大多数受试者存活到出院（74%），咪达唑仑组受试者（82%）存活到出院的比例高于氯胺酮组（52%）。整体而言，氯胺酮的安全性及临床疗效良好，高血压是仑卡那单抗最常见的不良事件，大多数不良事件可以采取有效的预防措施^[41]。

四、总结与展望

综上，氯胺酮是近两年来通过针对非竞争性NMDA受体拮抗剂的拮抗作用，阻止神经细胞的损害及死亡的一线麻醉剂被用来治疗儿童癫痫持续状态。多国的临床试验已经证实了氯胺酮的临床疗效，不良反应较轻，患者基本耐受^[42]。但是大多数数据是回顾性的且为单中心研究，缺少了研究结果的普遍性^[43]。因此，期待有前瞻性、随机对照试验、多中心、大样本的临床试验来进一步明确氯胺酮作为一线麻醉剂的作用。

参考文献

[1]Soto-Insuga, V., E. Gonz á lez-Alguacil and J.J. Garc í a-Peñas, [Paediatric status epilepticus]. *Rev Neurol*, 2022. 75(8): p. 225-238.

[2]Samanta, D., L. Garrity and R. Arya, Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Indian Pediatr*, 2020. 57(3): p. 239-253.

[3]Fung, E., K.M. Yam and M. Yau, Ketamine use for super-refractory status epilepticus in children. *Hong Kong Med J*, 2020. 26(6): p. 549-550.

[4]Kuki, I., et al., Efficacy and safety of ketamine for pediatric and adolescent super-refractory status epilepticus and the effect of cerebral inflammatory conditions. *J Neurol*

Sci, 2024. 459: p. 122950.

[5]Williams, N.C., et al., Ketamine Efficacy for Management of Status Epilepticus: Considerations for Prehospital Clinicians. *Air Med J*, 2024. 43(2): p. 84-89.

[6]Coles, L., et al., Why ketamine. *Epilepsy Behav*, 2023. 141: p. 109066.

[7]Zhou, R., et al., Diazepam Monotherapy or Diazepam-Ketamine Dual Therapy at Different Time Points Terminates Seizures and Reduces Mortality in a Status Epilepticus Animal Model. *Med Sci Monit*, 2021. 27: p. e934043.

[8]Fung, E., K.M. Yam and M. Yau, Ketamine use for super-refractory status epilepticus in children. *Hong Kong Med J*, 2020. 26(6): p. 549-550.

[9]Soto-Insuga, V., E. Gonz á lez-Alguacil and J.J. Garc í a-Peñas, [Paediatric status epilepticus]. *Rev Neurol*, 2022. 75(8): p. 225-238.

[10]Jacobowitz, M., et al., Ketamine for Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus. *Neurology*, 2022. 99(12): p. e1227-e1238.

[11]Samanta, D., L. Garrity and R. Arya, Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Indian Pediatr*, 2020. 57(3): p. 239-253.

[12]Vossler, D.G., et al., Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr*, 2020. 20(5): p. 245-264.

[13]Pin, J.N., et al., Efficacy and safety of ketamine for neonatal refractory status epilepticus: case report and systematic review. *Front Pediatr*, 2023. 11: p. 1189478.

[14]Guilliams, K.P. and D. Harrar, Ketamine for Status Epilepticus in Children: Searching for the Right Drug for the Right Patient. *Neurocrit Care*, 2024. 40(1): p. 45-47.

[15]Fung, E., K.M. Yam and M. Yau, Ketamine use for super-refractory status epilepticus in children. *Hong Kong Med J*, 2020. 26(6): p. 549-550.

[16]Kuki, I., et al., Efficacy and safety of ketamine for pediatric and adolescent super-refractory status epilepticus and the effect of cerebral inflammatory conditions. *J Neurol Sci*, 2024. 459: p. 122950.

[17]Williams, N.C., et al., Ketamine Efficacy for Management of Status Epilepticus: Considerations for

Prehospital Clinicians. *Air Med J*, 2024. 43(2): p. 84–89.

[18]Chiriboga, N., T. Spentzas and R. Abu–Sawwa, A systematic review and meta–analysis of ketamine in pediatric status epilepticus. *Epilepsia*, 2024.

[19]Perlmutter, M., et al., Prehospital Treatment of Benzodiazepine–Resistant Pediatric Status Epilepticus with Parenteral Ketamine: A Case Series. *Prehosp Emerg Care*, 2023. 27(7): p. 920–926.

[20]Samanta, D., L. Garrity and R. Arya, Refractory and Super–refractory Status Epilepticus. *Indian Pediatr*, 2020. 57(3): p. 239–253.

[21]Wu, J., et al., [Effectiveness of ketamine in the treatment of refractory and super–refractory status epilepticus in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2020. 58(4): p. 295–300.

[22]DeVine, M.N., S.E. Gordon and C.A. Press, Use of Continuous Ketamine Infusion as an Adjunctive Agent in Young Infants With Refractory and Super Refractory Status Epilepticus: A Case Series. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2023. 28(2): p. 161–166.

[23]Huntsman, R.J., L. Strueby and W. Bingham, Are Ketamine Infusions a Viable Therapeutic Option for Refractory Neonatal Seizures? *Pediatr Neurol*, 2020. 103: p. 8–11.

[24]Benini, F., et al., Refractory symptoms in paediatric palliative care: can ketamine help? *Drugs Context*, 2021. 10.

[25]Samanta, D., Ketamine in Refractory Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol*, 2020. 106: p. 76.

[26]Rossetti, A.O., J. Claassen and N. Gaspard, Status epilepticus in the ICU. *Intensive Care Med*, 2024. 50(1): p. 1–16.

[27]Lee, S.K., Diagnosis and Treatment of Status Epilepticus. *J Epilepsy Res*, 2020. 10(2): p. 45–54.

[28]Howing, C.E., F. Razi and W. Hakmeh, Resolution of status epilepticus after ketamine administration. *Am J Emerg Med*, 2022. 54: p. 328.e1–328.e2.

[29]Williams, N.C., et al., Ketamine Efficacy for Management of Status Epilepticus: Considerations for Prehospital Clinicians. *Air Med J*, 2024. 43(2): p. 84–89.

[30]Caranzano, L., J. Novy and A.O. Rossetti, Ketamine in adult super–refractory status epilepticus: Efficacy analysis on a prospective registry. *Acta Neurol Scand*, 2022. 145(6): p. 737–742.

[31]Dunn, E.J. and D.D. Willis, Ketamine for Super–Refractory Status Epilepticus in Palliative Care. A Case Report and Review of the Literature. *Am J Hosp Palliat Care*, 2023: p. 10499091231215491.

[32]Tantillo, G., et al., Provider Experience With the Use of Ketamine for Refractory Status Epilepticus. *Clin Neuropharmacol*, 2024. 47(2): p. 37–43.

[33]Rosati, A., et al., KETASER01 protocol: What went right and what went wrong. *Epilepsia Open*, 2022. 7(3): p. 532–540.

[34]Finsterer, J., et al., Assessing the Effect of Ketamine on Suprarefractory Status Epilepticus Requires Appropriately Designed Cohort Studies. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2023. 28(6): p. 585–586.

[35]Jacobowitz, M., et al., Ketamine for Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus. *Neurology*, 2022. 99(12): p. e1227–e1238.

[36]Alkhachroum, A., et al., Ketamine to treat super–refractory status epilepticus. *Neurology*, 2020. 95(16): p. e2286–e2294.

[37]Buratti, S., et al., Ketamine as advanced second–line treatment in benzodiazepine–refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia*, 2023. 64(4): p. 797–810.

[38]Jacobowitz, M., et al., A Comparison of Ketamine and Midazolam as First–Line Anesthetic Infusions for Pediatric Status Epilepticus. *Neurocrit Care*, 2024. 40(3): p. 984–995.

[39]Dunn, E.J. and D.D. Willis, Ketamine for Super–Refractory Status Epilepticus in Palliative Care. A Case Report and Review of the Literature. *Am J Hosp Palliat Care*, 2023: p. 10499091231215491.

[40]陈克云, 贾晓丹. 负荷剂量氯胺酮治疗难治性癫痫持续状态患儿的临床效果及预后研究[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2021, 30 (04): 216–219.

[41]邓会芳, 王博, 孙婧, 等. 成人超难治性癫痫持续状态治疗的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2024, 31 (01): 109–112.

[42]陆钦池. 癫痫持续状态药物治疗进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23 (02): 104–109.

[43]邓会芳, 孙婧, 王博, 等. 神经重症患者非惊厥性癫痫持续状态的早期预防及分步治疗研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33 (22): 43–47.