

· 综述 ·

痉挛状态的口服药物治疗

杨超 谭蔚锋

痉挛状态是脑性瘫痪最常见的临床表现之一,其发生与上运动神经元对脊髓下行运动通路的抑制减弱或中断以及 α 运动神经元过度兴奋有关。脑瘫的发病率在不同国家存在一定差异,总体水平约为 0.15% ~ 0.80%。痉挛型脑瘫是其最常见的类型,单纯痉挛型脑瘫及合并痉挛的混合型脑瘫患儿约占发病总数的 75%。其他原因,如大脑损伤、脊髓损伤、肿瘤、脑梗死、神经退行性功能障碍、代谢紊乱或脑积水等亦可导致出现痉挛状态。痉挛状态可导致患者运动受限、工作能力低下、生活质量差以及疼痛等不适;长期处于肌痉挛状态可出现关节挛缩、关节僵硬,并可导致关节发育畸形,严重影响运动功能和其他功能的康复。解除痉挛状态可缓解症状,改善运动功能,减少挛缩的发生率。通常中枢神经系统的损伤是不可纠正的,因而临床医师尝试通过作用于其他环节治疗痉挛状态。痉挛状态的治疗是一项对症性综合性系统工程,包括药物治疗、手术治疗、物理治疗及康复治疗与训练等多种途径,口服药物治疗是其中一种有效、简便的方法。

目前临床上常用的治疗肌痉挛状态的口服药物相对较少,主要包括:苯二氮卓类、氯苯氨丁酸、丹曲林钠、 α_2 -肾上腺素能受体激动剂和加巴喷丁等。

苯二氮卓类 (benzodiazepines)

苯二氮卓类药物作用于网状结构和脊髓多突触通道部位的 GABA 受体,增加 GABA 与 GABAA 受体的亲和力,使神经细胞超极化,产生突触前抑制,从而减少单突触脊髓反射或多突触脊髓反射,发挥抗痉挛的作用。

地西洋(安定)是用于治疗痉挛状态最常用的一种苯二氮卓类药物。地西洋一般初始给药剂量为 2 mg,每天 2 次,之后逐渐增加给药剂量至发挥预期效果或达到耐受剂量。单次夜间给药 5 mg,可帮助睡眠和减轻夜间的肌痉挛。通常,小儿给药剂量为每天 0.12 ~ 0.80 mg/kg 体重。苯二氮卓类药物长期使用,可导致机体的耐受性增强,需根据治疗效果,相应增加用药剂量以维持治疗的效果。

20 世纪 80 年代已有大量的研究证实,地西洋对痉挛状态有明确的缓解作用^[1]。目前,关于治疗儿童痉挛型脑瘫方面的研究也较多。有研究结果表明,地西洋治疗合并手足徐动症和肌痉挛的脑瘫患者,亦可普遍地降低肌张力,缓解症状并改善肢体功能^[2,3]。其中 Whyte 等^[3]进行的一项安慰剂对照、双盲及交叉研究认为,地西洋对运动功能有轻度的改善作用,但还需作更全面、长期的观察研究。地西洋治疗成人因脊髓损伤、偏瘫或多发性硬化症所致痉挛状态亦有明确的疗效^[2,3],但目前也还没有通过标准、具体的测量得出的研究结果,足以显示口服地西洋在改善患者运动功能方面的疗效。地西洋与口服氯苯氨丁酸、丹曲林钠、替扎尼定等疗效相近,但相对副作用较大,耐受性较差,故目前临床应用有减少趋势。

除地西洋外,目前还有其他一些同类药物用于痉挛状态的治疗,如氯硝安定(clonazepam)、氯氮卓(clorazepate)等。氯硝安定主要用于夜间痉挛的治疗。氯氮卓的一种活性代谢产物的半衰期为 106 h,目前已用于成人多发性硬化症所致痉挛状态的治疗。

镇静是苯二氮卓类药物最常见的副作用,这也是限制临床医生进一步增大用药剂量的一个主要因素。此外,地西洋可影响记忆力与注意力^[4],并可能出现共济失调、肌无力、便秘以及尿潴留等副作用。同时,在给药过程中应注意避免出现撤药反应,常见的撤药症状包括:焦虑、激动、易激惹、震颤、恶心、癫痫发作、失眠和高热等。对于用药过量的病例,可应用苯二氮卓类药物的拮抗药,如氟马西尼(flumazenil),对抗其作用。

氯苯氨丁酸(baclofen)

氯苯氨丁酸是一种 GABA 受体激动剂,可透过血脑屏障与 GABAB 受体相结合,使神经元超极化,诱发突触前抑制,减少突触反射,发挥抗痉挛的作用。

通常,氯苯氨丁酸口服的初始剂量为 5 mg,每天 3 次,之后可以每天 5 mg 的速度增加给药剂量,根据治疗效果决定用药剂量。推荐的最高剂量为 80 mg/d,分 3 次口服。左旋氯苯氨丁酸比常用的消旋混合物疗效更好,但价格较为昂贵。除口服外,氯苯氨丁酸还可通过鞘内注射的方式给药。

20 世纪七、八十年代就已证实口服氯苯氨丁酸对痉挛状态有明确的疗效,目前该药已广泛应用于临床。1977 年 Milla 等^[5]进行的一项的双盲、交叉研究显示,氯苯氨丁酸比安慰剂能更好地减低痉挛型脑瘫患儿的肌张力及改善主动与被动肢体活动。随后的大量研究证实,口服氯苯氨丁酸对各种原因所致痉挛状态均有明显的缓解作用,可降低肌痉挛发作频率与严重程度,有效率可达 80% ~ 90%,但该药对功能性活动是否有改善作用目前还不明确,尚需作进一步的随访及对比研究。目前还有一些研究对比了地西洋、丹曲林钠与氯苯氨丁酸在成人患者中的疗效,结果表明,它们减轻肌张力、缓解肌痉挛的效果相近,但氯苯氨丁酸出现的镇静副作用相对较少,长期治疗耐受性较好。此外,Leyson 等^[6]等研究发现,氯苯氨丁酸还可通过减低尿道外括约肌放射亢进性收缩而改善膀胱的功能。

与口服给药相比,鞘内注射的方式给药具有用药少、创伤小、疗效高、不良反应小等优点。近年来的临床研究也主要集中在这一方面。目前该技术已较为成熟,并广泛应用于各种原因所致痉挛状态的治疗,特别是儿童痉挛型脑瘫的治疗,但由于治疗费用较高,需要相关的设备,目前国内仍很少使用。

氯苯氨丁酸有镇静作用,可通过低剂量初始用药并缓慢增加剂量的方法来减少这一副作用。与地西洋对比,氯苯氨丁酸发生镇静副作用的几率较少。部分患者可出现体位性低血压、眩晕、乏力和共济失调等不良反应。关于氯苯氨丁酸对癫痫发作的影响目前尚有争议^[7],但在治疗过程中仍应注意它可能潜在的诱发癫痫发作的作用。氯苯氨丁酸急性停药可出现撤药反

应,主要表现为痉挛状态的反弹,可伴随幻觉、意识紊乱、癫痫发作(包括癫痫持续状态)和发热等反应。鞘内注射给药亦可出现撤药反应。

丹曲林钠(dantrolene)

丹曲林钠是唯一不作用于中枢神经系统的抗痉挛药物。它直接作用于骨骼肌,通过抑制肌质网钙离子的释放,使神经电兴奋与肌纤维的收缩相分离,产生抗痉挛作用。

丹曲林钠给药时,一般初始剂量较低,每天 2~4 mg/kg 体重,每 5~7 d 逐步增加用药剂量直至耐受剂量。口服给药时,儿童的用药剂量一般不超过每天 12 mg/kg 体重。静脉内给药目前主要用于治疗恶性高热^[9]。

对成人痉挛状态患者的临床研究发现,丹曲林可降低肌张力,缓解肌痉挛,同时患者肢体被动运动的阻力、阵挛和被动运动幅度等情况均有改善^[10,11]。部分研究表明,丹曲林可改善患者日常生活活动能力,而对肌张力减低的程度较小^[10]。另有研究发现,在成人中风患者中早期应用丹曲林,并不能减低肌张力和改善日常生活活动的能力^[11]。

目前,临床试验已证实,丹曲林治疗痉挛型脑瘫患儿比安慰剂明显有效^[3,5]。研究发现,患者肢体的主动和被动运动范围都得以改善,且儿童患者丹曲林钠的治疗效果相对优于成人患者^[5]。同时,也有学者对比了丹曲林与地西洋对于儿童患者的治疗效果,结果表明,联合使用这两种药物的治疗效果比这两种药物单独使用的疗效要好^[3]。而与氯苯氨丁酸对比,丹曲林钠治疗儿童痉挛型脑瘫患者的效果更好。Badell^[12]进行的一项长期服用丹曲林治疗双侧瘫的痉挛型脑瘫患儿的研究报告显示,年幼患儿的治疗效果比开始丹曲林治疗之前预计的要好,而较年长的患儿活动能力的改善更明显,并能够保持最佳的功能状态。还有一项关于丹曲林治疗手足徐动型脑瘫患儿的研究报告^[13],研究者发现一半以上的患儿肌痉挛和手足徐动症状得以缓解,并改善了日常生活活动的能力。

口服丹曲林对肌力影响较大,可导致全身性肌无力,但对心肌及平滑肌无类似作用^[10]。丹曲林可致肝损害,发生率约为 1.8%,约 0.3% 可出现致死性肝炎^[2,8,14]。年龄超过 30 岁并长期大剂量服药的女性患者风险最大,儿童亦可出现可逆性的酶升高^[12]。因而,开始丹曲林治疗之前应检查肝功能,定期复查,并尽可能避免丹曲林与其他有潜在肝毒性作用的药物合用。

α_2 -肾上腺素能受体激动剂(α_2 -adrenergic agonists)

目前常用的中枢性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂包括可乐定(clonidine)和替扎尼定(tizanidine),它们通过使运动神经元超极化而降低肌张力。同时,还可减少兴奋性氨基酸的释放,降低运动神经元的兴奋性。

目前,关于这两种药物的临床研究主要集中在因脊髓损伤或多发性硬化症所致痉挛状态的治疗方面^[15-17]。研究表明,它们能有效降低肌张力,缓解肌痉挛,但未证实对运动功能的改善作用。

可乐定可口服或皮下注射给药,每 5~7 d 可改变给药方式。口服给药时,10 岁以下儿童给药剂量一般不超过 3 mg/d,10 岁以上患者可口服 2 mg,每天 3 次。可乐定以鞘内给药方式治疗痉挛状态也取得较好的疗效,但可乐定很少单独用于痉挛

的治疗,多与其他药物(如氯苯氨丁酸、吗啡等)联合用药。近来,关于可乐定口服给药的研究较少。可乐定鞘内给药治疗成人脊髓损伤性痉挛状态可明显缓解痉挛状态,并可使部分患者的行走步速加快^[17]。可乐定鞘内注射还可用于治疗成人脊髓损伤患者的逼尿肌反射亢进,其作用与剂量相关,并且副作用较小^[18]。Middleton 等^[19]研究发现,可乐定与氯苯氨丁酸鞘内联合给药可提高脊髓损伤后痉挛状态和神经性疼痛的治疗效果。

近年来替扎尼定在临床上的应用有增多的趋势,相关的研究也随之深入,但目前针对儿童痉挛型脑瘫治疗效果的临床研究还很少^[20,21]。替扎尼定的初始给药剂量一般为 2~4 mg/d,每 3 d 增加 2~4 mg。成人每日剂量不宜超过 36 mg,分 3 次口服。目前还有一种缓释药剂可供选用。Groves 等^[20]进行的一项与氯苯氨丁酸及安定的对比研究表明,替扎尼定在治疗成人多发性硬化症或脑血管意外所致痉挛状态中,减低肌张力的效能与地西洋和氯苯氨丁酸相似,三种药物对肌力均有改善作用,但替扎尼定的作用最明显,并且长期治疗时,替扎尼定的耐受性较好。

α_2 -肾上腺素能受体激动剂可能出现恶心、呕吐的不良反应,特别是在快速增加用药剂量的情况下。应用可乐定可出现低血压,有学者建议通过皮下给药减少出现低血压的情况。口干、镇静、嗜睡是替扎尼定常见的副作用。抑郁和肝毒性作用亦有报道,约有 2%~5% 的患者可出现可逆性酶升高。

加巴喷丁(Gabapentin)

加巴喷丁是一种抗惊厥药,可透过血脑屏障,通过升高脑组织中 GABA 的水平发挥解痉作用。常用剂量为 200~600 mg,每天 3 次。成人耐受剂量可达 3 600 mg/d。

研究证实,加巴喷丁可缓解成人脊髓损伤及多发性硬化症患者的肌痉挛状态,降低肌痉挛的 Ashworth 分值,减低肌张力,并改善患者的舒适程度^[22,23]。加巴喷丁与其他药物的疗效对比尚无报道。有 1 篇加巴喷丁治疗一侧面肌痉挛的个案报道提示,它能够控制因停药而复发的面肌痉挛^[24]。目前尚没有加巴喷丁应用于儿童痉挛型脑瘫治疗的相关报告。

小结

目前临床应用的抗痉挛状态药物相对较少,主要包括:苯二氮卓类、氯苯氨丁酸、丹曲林钠、 α_2 -肾上腺素能受体激动剂和加巴喷丁等,它们对各种原因所致痉挛状态均有一定的缓解作用,但对我们关注的运动功能的改善作用还需进一步的研究加以证实。随着新技术的应用及相关研究的深入,氯苯氨丁酸及可乐定逐渐由口服给药转向鞘内注射给药,取得较好的疗效并减少了不良反应。目前,各种口服药物的治疗效果相近,替扎尼定是其中副作用较小者,目前相关的研究较多。安定、氯苯氨丁酸等口服药物临床应用呈减少趋势,加巴喷丁使用少。此外,在治疗过程中应注意相关的不良反应。

需要强调的是,痉挛状态的治疗是一项综合性的治疗,涉及骨科医师、体疗技师、儿科医师、语言治疗师以及社会工作者。口服药物作为一种有效的治疗方法可提高其他各项治疗的效果,但不应作为唯一的方法。应根据患者不同需求,采用多种治疗方法联合使用的策略,以达到良好的治疗和康复效果。

参 考 文 献

- Ruffalo RL, Thompson JF, Segal JL. Diazepam-cimetidine drug interaction: a clinically significant effect. *J South Med Assoc*, 1981, 74: 1075-1078.
- Gracies JM, Nance P, Elovic E, et al. Traditional pharmacological treatments for spasticity. part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve*, 1997, 20(Suppl 6): S92-S120.
- Whyte J, Robinson KM. Pharmacologic management. In: Glenn MB, Whyte J, eds. *The practical management of spasticity in children and adults*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. 201-226.
- Koeppen D. Memory and benzodiazepines: Animal and human studies with 1,4-benzodiazepines and clobazam (1,5-benzodiazepine). *Drug Dev Res*, 1984, 4: 555-566.
- Milla PJ, Jackson ADM. A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *J Inter Med Res*, 1977, 5: 398-404.
- Leyson JFJ, Martin BF, Sporer A. Baclofen in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1977, 124: 82-84.
- Terrence CF, Fromm GH, Roussan MS. Baclofen: Its effect on seizure frequency. *Arch Neurol*, 1983, 40: 28-29.
- Alonso RJ, Mancall EL. The clinical management of spasticity. *Semin Neurol*, 1991, 11: 215-219.
- Young RR, Delwaide PJ. Drug therapy: spasticity (first of two parts). *N Engl J Med*, 1981, 304: 28-33.
- Ketel WB, Kolb ME. Long-term treatment with dantrolene sodium of stroke patients with spasticity limiting the return of function. *Curr Med Res Opin*, 1984, 9: 161-169.
- Katrak PH, Cole JMD, Poulos CJ, et al. Objective assessment of spasticity, strength, and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomized double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1992, 73: 4-9.
- Badell A. The effects of medications that reduce spasticity in the management of spastic cerebral palsy. *J Neurol Rehabil*, 1991, 5(Suppl 1): S13-S14.
- Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, et al. Dantrolene sodium: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. *Drugs*, 1977, 13: 3-23.
- Chan CH. Dantrolene sodium and hepatic injury. *Neurology*, 1990, 40: 1427-1432.
- Dall JT, Harmon RL, Quinn CM. Use of clonidine for treatment of spasticity arising from various forms of brain injury: a case series. *Brain Injury*, 1996, 10: 453-458.
- Donovan WH, Carter RE, Rossi CD, et al. Clonidine effect of spasticity: a clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 1988, 69: 193-194.
- Remy-Neris O, Barbeau H, Daniel O, et al. Effects of intrathecal clonidine injection on spinal reflexes and human locomotion in incomplete paraplegic subjects. *Exp Brain Res*, 1999, 129: 433-440.
- Denys P, Chartier-Kastler E, Azouvi P, et al. Intrathecal clonidine for refractory detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a preliminary report. *J Urol*, 1998, 160: 2137-2138.
- Middleton JW, Siddall PJ, Walker S, et al. Intrathecal clonidine and baclofen in the management of spasticity and neuropathic pain following spinal cord injury: a case study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996, 77: 824-826.
- Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther*, 1998, 15: 241-251.
- Gelber DA, Good DC, Dromerick A, et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke. *Stroke*, 2001, 32: 1841-1846.
- Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, et al. Gabapentin effect of spasticity in multiple sclerosis: a placebo controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81: 164-169.
- Gruenthal M, Mueller M, Olson W, et al. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 1997, 31: 686-689.
- Patel J, Naritoku DK. Gabapentin for the treatment of hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol*, 1996, 19: 185-188.

(收稿日期: 2002-05-17)

(本文编辑: 熊芝兰)

· 短篇论著 ·

中药配合电针治疗呃逆 38 例

张维霞 李德收

呃逆俗称打呃, 我院采用中药配合电针治疗呃逆患者 38 例, 疗效显著, 报道如下。

本组呃逆患者 38 例, 男 25 例, 女 13 例; 年龄 19~71 岁; 病程 1~5 d。38 例患者均采用中药配合电针治疗。中药: 丁香 10 g, 柿蒂 10 g, 良姜 3 g, 甘草 5 g, 竹茹 10 g。虚症(呃声低弱、气不得续、乏力、脉弱等)加人参 10 g, 炒白术 10 g。水煎服, 每日 1 剂, 连服 2 剂。电针: 取同侧足三里、合谷穴配对, 针刺得气后接 G6805-A II 电针仪, 断续波, 电流强度以患者耐受为限, 每日 1 次, 每次 30 min, 连续治疗 2 d。

38 例患者, 1 次治愈 22 例, 2 次治愈 16 例, 治愈率 100%。

讨论 呃逆是由胃气上逆动膈而成, 因此治疗呃逆应以和胃、降气、平呃为主。方药中丁香、柿蒂、良姜温中、降逆、止呃, 竹茹清燥热、止呕, 人参、白术、甘草益气、和中、降逆。足三里为足阳明胃经“合”穴, 合谷为手阳明大肠经“原”穴, 具有理气降逆、健脾和胃的功能。针刺足三里可使胃弛缓时收缩加强, 胃紧张转为弛缓, 且能调节胃分泌、促进胃排空。中药和电针治疗相辅相成, 可理气、降逆、止呃, 疏经通络、调和气血, 治疗呃逆疗效明显, 值得推广。

(收稿日期: 2002-12-17)

(本文编辑: 阮仕衡)

作者单位: 256651 滨州, 山东省滨州市第二人民医院