

• 临床观察 •

托吡酯联合丙戊酸钠、氯硝西泮治疗难治性癫痫临床观察

胡萌, 刘欣友, 李臻, 张中银

[摘要] 目的 探讨托吡酯联合丙戊酸钠、氯硝西泮治疗难治性癫痫的疗效。方法 对符合标准的 157 例难治性癫痫患者给予氯硝西泮、丙戊酸钠、托吡酯。观察治疗 3 个月、6 个月、1 年、2 年后的疗效和不良反应。结果 治疗 6 个月后总有效率为 75.16%, 随着时间的延长疗效进入平稳期;对各种发作类型都有很好的控制作用,不良反应轻微。结论 托吡酯联合丙戊酸钠、氯硝西泮治疗难治性癫痫疗效确切,安全性高。

[关键词] 托吡酯;丙戊酸钠;氯硝西泮;难治性癫痫

Combination of Topiramate, Sodium Valproate and Clonazepam for Intractable Epilepsy: 157 Cases 2-year Follow up HU Meng, LIU Xin-you, LI Zhen, et al. Donghua Hospital, Zhongshan University, Dongguan 523110, Guangdong, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of combination of topiramate, sodium valproate and clonazepam on intractable epilepsy. **Methods** 157 Patients with intractable epilepsy were treated with clonazepam, sodium valproate and topiramate. They were followed up for 2 years. **Results** The total efficiency is 75.16% 6 months after treatment, which was steady in the latter time and reliable for various types of attack, with few side-effects. **Conclusion** Combination of topiramate, sodium valproate and clonazepam is effective and safe on intractable epilepsy.

Key words: topiramate; sodium valproate; clonazepam; intractable epilepsy

[中图分类号] R742.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)03-0281-02

[本文著录格式] 胡萌,刘欣友,李臻,等.托吡酯联合丙戊酸钠、氯硝西泮治疗难治性癫痫临床观察[J].中国康复理论与实践,2008,14(3):281—282.

难治性癫痫一直是临床关注的热点问题。新型抗癫痫药托吡酯已经广泛用于成人和儿童癫痫的部分发作、全面性发作及 Lennox-Gastaut 综合征(LGS)的治疗,均取得了肯定疗效。我们采用托吡酯与传统抗癫痫药物丙戊酸钠和氯硝西泮联合应用治疗难治性癫痫,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2003 年 3 月~2005 年 3 月我院收治的难治性癫痫患者 157 例。纳入标准:①诊断符合国际抗癫痫联盟 1981 年癫痫发作的国际分类及 1989 年癫痫及癫痫综合征的国际分类中的定义;②头颅 CT 或 MRI 未报告颅内占位性病变、血管畸形或其他进行性病变;③正规应用两种或两种以上一线抗癫痫药物治疗 1 年以上,血药浓度已达有效治疗范围,每个月仍有 4 次以上的发作;④患者肝肾功能、血尿常规正常,无其他心肺等内脏疾病。排除标准:①非癫痫发作,如假性发作或因其他原因导致癫痫样发作者;②有恶性病变者;③有进行性或变性疾病者;④过去 6 个月服用乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制剂、维生素 C,以及长期服用抗酸剂或钙剂,或可能导致肾结石的药物者;⑤妊娠或哺乳妇女;⑥不能按时服药、随诊和正确填写观察日记

者。

本组 157 例患者中,男 98 例,女 59 例;年龄 9~66 岁,平均 31.6 岁;病程 2~12 年,其中病程 <3 年 46 例,3~5 年 77 例,>5 年 34 例;强直-阵挛性发作 126 例,失神性发作 6 例,单纯部分性发作 11 例,复杂部分性发作 14 例。

1.2 方法 基础抗癫痫药物保持不变,即氯硝西泮 2 mg/晚,丙戊酸钠 0.2 g,3/d。托吡酯初始剂量:成人 25 mg,1/d,1 个月逐渐加量为 50 mg,2/d,少数患者用到 100 mg,2/d;儿童体重 20~25 kg 者以 12.5 mg/d 开始,以后每周增加 12.5 mg/d,第 8 周目标剂量 50~100 mg/d;体重在 35 kg 以上者按成人用量。第 8 周末复查血、尿常规及肝、肾功能。

1.3 观察指标 详细记录病史、发作类型和次数、用药史;入组前行常规脑电图检测或动态脑电图监测;患者治疗前及治疗 3 个月、6 个月、1 年、2 年行血常规、尿常规、肝肾功能、血糖检查;常规行内科和神经系统检查(包括体重、血压、脉搏、呼吸);每月复诊,记录癫痫发作类型、次数,观察疗效和不良反应。

1.4 疗效判定标准 以治疗前发作频率为基线与治疗后发作频率进行比较。显效:发作频率减少 75%~100%;有效:减少 50%~74%;无效:减少低于 50%。

2 结果

2.1 疗效分析 随着治疗时间的增加,总有效率逐渐

增加,在治疗 6 个月后总有效率与治疗 3 个月时相比有显著性差异($P < 0.05$)。此后,总有效率不再增加($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同时期疗效比较(例)

时间	n	显效	有效	无效	有效率(%)
3 个月	157	25	59	73	53.50
6 个月	157	40	78	39	75.16 ^a
1 年	157	47	73	37	76.43 ^a
2 年	157	54	67	36	77.07 ^a

注:a:与 3 个月时比较, $P < 0.05$ 。

2.2 发作类型与疗效的关系 强直-阵挛性发作、失神性发作和复杂部分性发作的患者疗效相近($P > 0.05$),单纯部分性发作患者较前三者有效率低($P < 0.05$)。

表 2 不同发作类型疗效比较(例)

发作类型	n	显效	有效	无效	有效率(%)
强直-阵挛	126	31	66	29	76.98 ^a
失神	6	3	2	1	83.33 ^a
单纯部分	11	2	4	5	54.55
复杂部分	14	4	6	4	71.43 ^a

注:a:与单纯部分性发作比较, $P < 0.05$ 。

2.3 病程与疗效的关系 病程小于 3 年、3~5 年和大于 5 年患者的总有效率均有显著性差异($P < 0.05$)。

表 3 不同病程与疗效的关系(例)

病程	n	显效	有效	无效	有效率(%)
< 3 年	46	18	24	4	91.30 ^a
3~5 年	77	16	46	15	80.52 ^{a,b}
≥5 年	34	6	8	20	41.18

注:a:与病程 ≥5 年比较, $P < 0.05$;b:与病程 < 3 年比较, $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应 本组出现体重下降 23 例(14.65%),纳差、恶心 11 例(7.01%),头晕 9 例(5.73%),嗜睡 4 例(2.55%),语言障碍 2 例(1.27%),肾结石 1 例(0.64%),青光眼 1 例(0.64%)。出现时间多数在加量期的第 2、第 3 周,多数为一过性,经减慢加药速度及坚持服药后症状逐渐消失。

服药过程中,血尿常规、肝肾功能及神经系统检查均未见异常。

3 结论

难治性癫痫(IE)是指频繁的癫痫发作,至少每月 4 次以上,用传统一线抗癫痫药物(AED)正规治疗且药物血药浓度在有效范围内,至少观察 2 年,仍不能控制且影响正常生活,包括耐药性癫痫、顽固性癫痫、慢性癫痫或治疗困难性癫痫等癫痫发作。目前认为,IE 发生机制主要与患者对抗癫痫药产生的耐药有关。

本组采用托吡酯联合常规药物丙戊酸钠和氯硝西泮治疗 IE 6 个月后病情得到基本控制。6 个月后,随

时间延长总有效率不再增加。托吡酯是一种新型抗癫痫药物,主要作用机制是阻滞痫性发作的扩散而不是防止痫性发作的发生^[1]。已发现托吡酯通过多种机制发挥抗癫痫作用,包括:①阻断电压依赖性钠通道从而减少痫性放电的持续时间和每次放电产生的动作电位数目;②拮抗红藻氨酸/AMPA-谷氨酸受体;③在 γ-氨基丁酸(GABA)受体非苯二氮位点增强 GABA 活性;④轻度抑制碳酸酐酶。最近的研究表明,阻滞 L 型高电压依赖性钙离子通道可能是托吡酯抗癫痫最重要的作用机制之一^[2]。

IE 发作类型中,部分性发作为最常见的发作形式,约占 60%^[3],其预后也差,61%使用传统抗癫痫药物单药治疗失败,即使再合并另一传统药也难奏效。本组虽以强直-阵挛性发作为主,但本方案对单纯部分性发作和复杂部分性发作均有很好的疗效,尤其对复杂部分性发作的疗效更高。此外,对强直-阵挛性发作和失神性发作也有很好的疗效,与大多数文献报道一致。同时还发现,病程越短,疗效越好。

托吡酯具有较好的安全性,大部分副作用都与中枢神经系统有关,最常见的为嗜睡、头晕、头痛、恶心、感觉异常、语言失常、认知功能障碍等。本组药物的使用剂量都控制在比较低的水平,副作用相对较少,出现时间多数在加量期的第 2、3 周,且多为一过性,经减慢加药速度及坚持服药一段时间后症状逐渐消失。值得引起重视的是出现了 1 例肾结石情况,这可能与托吡酯对碳酸酐酶的抑制作用有关,因肾碳酸酐酶的抑制可引起尿道 pH 值升高和低枸橼酸尿,最终导致磷酸钙沉淀和晶体形成^[4]。因此,对服用托吡酯的患者应建议保持充分饮水,并且避免同时服用醋氮酰胺类药物,以免增加结石形成的危险性。同时本组还出现了 1 例青光眼,发生的机制不祥。总体说来,本组病例出现了多种不良反应,绝大部分与文献报道相符,且都比较轻微,说明联合用药是比较安全的。

[参考文献]

[1] Ormrod D, Mclellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy[J]. Paediatr Drugs, 2001, 3(4): 293-319.
[2] Herranz J. Topiramate: a broad spectrum antiepileptic administered to 224 patients with refractory epilepsies[J]. Rev Neurol, 2000, 31(9): 822-828.
[3] Shorvon SD. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy[J]. Lancet, 2000, 336: 93-96.
[4] Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy[J]. Epilepsia, 2001, 42(3): 387-392.

(收稿日期:2008-01-04)