

·临床研究·

拉莫三嗪添加-替换治疗丙戊酸治疗无效的
癫痫患者的疗效

管萍,李志红,卢鹏超

作者单位

湖北省天门市第一
人民医院神经内科
湖北 天门 431700

收稿日期

2019-11-07

通讯作者

管萍

2840684802@qq.

com

摘要 目的:探讨丙戊酸治疗无效的癫痫患者采用拉莫三嗪添加-替换治疗的疗效。方法:丙戊酸治疗无效的癫痫患者100例,随机分为对照组和观察组各50例,对照组给予拉莫三嗪单独用药治疗,观察组给予拉莫三嗪与丙戊酸联合用药治疗,分析2组治疗有效率、治疗前后发作次数、每次持续时间、血药浓度以及不良反应发生率。结果:与对照组相比,观察组的总有效率高于对照组,不良反应发生率低于对照组,治疗后发作次数和每次发作持续时间低于对照组,血药浓度高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于丙戊酸治疗无效的癫痫患者采用拉莫三嗪添加-替换治疗可提升疗效。

关键词 丙戊酸;癫痫;拉莫三嗪;血药浓度

中图分类号 R741;R741.02;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201509

本文引用格式:管萍,李志红,卢鹏超.拉莫三嗪添加-替换治疗丙戊酸治疗无效的癫痫患者的疗效[J].神经损伤与功能重建,2020,15(7):416-417,432.

癫痫是大脑神经元突发性异常放电所导致的短暂性大脑功能障碍的慢性病,发病率较高,是多种病因导致的临床综合征^[1],每年的新发患者在65~70万左右,是神经科仅次于头痛的第二大疾病,患者主要表现为动作中止、突发意识丧失以及全身抽搐等症状,对其生活质量有严重影响^[2]。临床一般采用药物治疗癫痫,大部分患者用药之后可有效控制病情发作,部分患者在采用单药治疗后可有效缓解病情,对于治疗失败的患者则需添加其他药物进行替代治疗或联合其他药物治疗。当前临床治疗癫痫的药物主要有丙戊酸,该种药物属于广谱抗癫痫性药物,不含氮,对丁醛酸脱氢酶有较好的抑制作用,用药之后患者氨基丁酸转化为酶的水平会不断提高,具有较好的疗效^[3,4]。但多数患者采用该药治疗之后病情无明显改善,临床存在较大争议,在该药治疗无效之后采取其他单药治疗也难以取得较好的效果,所以对于丙戊酸治疗无效的患者需采用两种药物联用的方式继续治疗^[5]。本研究对丙戊酸治疗无效的癫痫患者采用拉莫三嗪添加-替换治疗,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2017年10月至2018年10月我院收治的丙戊酸治疗无效的癫痫患者100例,纳入标准:均采用最大剂量丙戊酸治疗3月疗效仍不明显;年龄均 ≥ 18 岁;均签署知情同意书;均存在突发性抽搐、意识丧失、肌肉僵直以及肢体下坠等症状;均存在不自主以及无意识动作;均具有较高的治疗依从性;均无治疗药物过敏现象。排除标准:存在颅脑外伤史、肿瘤病史以及心脑血管病史;合并严重心肝肾脏器功能障碍;存在颅内活动性病变;合并严

重全身性疾病;存在内分泌疾病;合并语言障碍及精神障碍;中途退出研究。全部患者分为2组各50例:①对照组,男27例,女23例;年龄19~42岁,平均(30.55 \pm 6.54)岁;复杂部分性发作13例,单纯部分性发作13例,部分性继发全面发作8例,肌阵挛发作7例,强直阵挛发作4例,失神发作5例;病程1.8~8.5年,平均(5.15 \pm 0.35)年;②观察组,男29例,女21例;年龄18~41岁,平均(29.52 \pm 6.48)岁;复杂部分性发作12例,单纯部分性发作14例,部分性继发全面发作7例,肌阵挛发作8例,强直阵挛发作5例,失神发作4例;病程1.5~8.4年,平均(4.95 \pm 0.45)年。2组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组给予拉莫三嗪单独用药治疗:口服拉莫三嗪片(国药准字H20050596;购于三金集团湖南三金制药有限责任公司;规格25 mg/片),初始剂量为25 mg/次,1次/d;用药2周之后将剂量逐渐增加至50 mg/次,1次/d;之后每隔2周增加50 mg/d,分1次或2次口服,每天的最大剂量不超过200 mg,服用6月。观察组给予拉莫三嗪与丙戊酸联合用药治疗:常规应用丙戊酸(国药准字H10890013;购于湖南省湘中制药有限公司;规格0.2 g/片),初始剂量为5~10 mg/d,用药1周之后逐渐递增,直至癫痫发作得以控制为止,最终剂量为600~1 200 mg/d,分2次或3次服用。在此基础上给予患者拉莫三嗪片,初始剂量为12.5 mg/次,1次/d,之后逐渐增加剂量,每天最大剂量为200 mg,分1次或2次口服。在拉莫三嗪治疗效果稳定之后与丙戊酸联合用药12周,在此期间若患者的癫痫发作时间及发作频次明显得以控制可逐渐减少丙戊酸的用量,每隔2周减少原剂量的1/4,8周内停止使用丙戊酸,给予患者拉莫三嗪单药治疗,治疗6月。

1.3 观察指标

比较2组治疗有效率、治疗前后发作次数、每次持续时间、血药浓度及不良反应发生率。疗效标准:治愈,治疗后患者癫痫无发作,病情好转;显效,治疗后病情明显改善,癫痫发作次数以及每次持续时间与之前相比减少75%以上;有效,治疗后病情有所好转,癫痫发作次数以及每次持续时间与之前相比减少50%~74%;无效:治疗后病情未好转,癫痫发作次数及每次持续时间与之前相比减少50%以下^[6]。总有效率为治愈率、显效率、有效率之和。血药浓度检测:患者采用拉莫三嗪联合丙戊酸治疗与单用拉莫三嗪治疗结束之后抽取3 mL空腹静脉血,为避免血液凝固,可使用EDTA抗凝,3 000 r/min离心,之后抽取上层清液,采用高效液相色谱法检测血药浓度。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,t检验;计数资料以率表示, χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效对比

对照组治愈30例(60.00%),显效7例(14.00%),有效5例(10.00%),无效8例(16.00%),总有效42例(84.00%);观察组治愈38例(76.00%),显效6例(12.00%),有效4例(8.00%),无效2例(4.00%),总有效48例(96.00%)。观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.000, P=0.046$)。

2.2 2组治疗前后发作次数、发作时间对比

2组治疗前发作次数、每次发作持续时间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组的发作次数、每次发作持续时间较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后的发作次数、每次发作持续时间均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 2组血药浓度对比

对照组和观察组的血药浓度分别为(3.73 ± 0.91) $\mu\text{g/mL}$ 、(8.63 ± 1.24) $\mu\text{g/mL}$,后者高于前者,有显著性差异($t=22.526, P=0.000$)。

2.4 2组不良反应发生率对比

对照组发生嗜睡2例(4.00%),皮疹2例(4.00%),呕吐3例(6.00%),乏力3例(6.00%),总共发生不良反应10例(20.00%);观察组发生嗜睡0例,皮疹1例(2.00%),呕吐1例(2.00%),乏力1例(2.00%),总共发生不良反应3例(6.00%),观察组的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.332, P=0.037$)。

表1 2组治疗前后发作次数、每次持续时间对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	发作次数/(次/月)		每次持续时间/min	
		治疗前	治疗6月	治疗前	治疗6月
对照组	50	3.33 \pm 1.03	2.36 \pm 0.92	17.74 \pm 7.66	13.65 \pm 4.52
观察组	50	3.31 \pm 1.13	1.15 \pm 0.42	18.04 \pm 6.52	8.55 \pm 4.54
t值		0.092	8.460	0.210	5.629
P值		0.926	0.000	0.833	0.000

(下转第432页)

3 讨论

近年来,不管在国内还是国外,癫痫患者的发病率均有所增加,对于确诊为癫痫的患者其病情延续时间较长,对患者身心健康有严重危害^[7-9]。临床一直采用抗癫痫药物丙戊酸进行治疗,所取得的效果较好,对于无显著疗效的患者则需要添加其他药物治疗来保证疗效,改善患者预后。

丙戊酸属于广谱抗癫痫药物,对于各种类型的癫痫均有一定的疗效,但对部分患者用药后疗效不佳,难以控制癫痫发作的频次与发作时间,需要更换药物治疗或联合其他药物治疗^[10,11]。拉莫三嗪属于新型叶酸拮抗类抗癫痫药物,其作用机制与丙戊酸等常规抗癫痫药物存在差异,用药之后起效较快且主要经肠道吸收,主要通过钠离子通道来稳定癫痫病灶的异常放电过程,在预防癫痫发作的同时还可控制病情进展^[12]。并且拉莫三嗪的化学性质也与丙戊酸等常规抗癫痫药物不同,拉莫三嗪用药之后可在患者的电压敏感性钠通道或钙通道直接作用来抑制神经元兴奋性谷氨酸的释放,进而有效减少大脑的异常放电,控制病情的反复发作^[13,14]。研究表明^[15],拉莫三嗪与丙戊酸具有互相促进的作用,两者联合用药之后可使得药动学指标不断增强,其中丙戊酸的使用可使 γ -氨基丁酸等因子的释放不断增强,拉莫三嗪则可有效抑制谷氨酸等兴奋性因子的释放,联合使用两种药物具有相互补充的效果。

相对于直接停止使用丙戊酸之后采用拉莫三嗪治疗方案来说,采用拉莫三嗪添加-替换治疗方案可使得药物不良反应不断降低,具有较高的安全性,主要由于对丙戊酸治疗无效的患者采用拉莫三嗪添加-替换治疗可使得两种药物的药动学特性不断增强,丙戊酸对于氨基酸的释放具有较好的抑制效果,拉莫三嗪对于兴奋性谷氨酸的病理解放具有较好的抑制效果,两种药物联合使用有助于发挥互补作用,使得抗癫痫效果不断增强,在治疗过程中保持拉莫三嗪血药浓度不变的情况下,联合丙戊酸的疗效明显优于单用拉莫三嗪治疗^[16,17]。本研究中,采用拉莫三嗪添加-替换治疗癫痫患者之后所出现的不良反应仅为6.00%,并且在接受相关治疗之后自行缓解,不会影响到拉莫三嗪的长期使用,可见拉莫三嗪治疗癫痫的安全性较高。临床采用拉莫三嗪进行治疗的研究较多,但采用多种药物联合治疗极易出现药物相互作用以及较多不良反应,增加患者的负担,甚至会降低其治疗依从性,所以在采用常规抗癫痫药物治疗无效之后才更换药物,采用多药联合的方式治疗。

综上所述,对于丙戊酸治疗无效的癫痫患者采用拉莫三嗪添加-替换治疗可提升疗效,拉莫三嗪与丙戊酸联合用药疗效尤其明显,可降低不良反应,减少发作次数,缩短每次发作持续时

化物质的一种,它的抗氧化能力非常强,同时对氧自由基、超氧化物可以进行有效地清除^[12]。胆红素在人体中有抗炎、防止动脉粥样硬化发生、保护脑部血管等功效^[13]。胆红素会抑制脂类分泌自由基,同时可以与自由基发生结合起到保护血管内皮细胞的作用^[14]。人体脑组织中的超氧酸含量较多,它是一种自由基,如果患者的脑组织发生缺氧、缺血等,超氧酸会促进大量的胆红素合成,增强脑部细胞功能保护脑神经^[15]。因此,胆红素在促进患者疾病转归的过程中发挥了非常重要的作用。研究显示,研究组的DbiL、TbiL、iBiL、TG、HDL-C、LP(a)水平低于对照组($P<0.05$),血UA、TC、LDL-C水平高于对照组($P<0.05$),这就说明,发生脑卒中后患者的UA水平会显著升高,TbiL水平会显著降低。综上所述,血UA与胆红素在青年缺血性脑卒中的发生过程中发挥了重要的作用,通过对患者的血UA水平及胆红素水平进行检测可以为临床治疗提供一定的依据。

参考文献

- [1] 潘晓帆,周其达,秦琳.老年急性缺血性脑卒中患者血清中尿酸、总胆红素以及脂蛋白等相关因素的综合性分析[J].中国现代医学杂志,2016,26:44-48.
- [2] 梁晨,倪贵华,尹红军,等.代谢综合征与缺血性脑卒中患者转归不良的相关性研究[J].临床神经病学杂志,2017,30:346-349.
- [3] Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, et al. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)] [J]. Acta

Diabetol, 2016, 53: 599-607.

- [4] 李洪标,何丽艳,容宇,等.血清脂蛋白相关磷脂酶A2水平与急性脑梗死临床类型的相关性[J].实用医学杂志,2016,32:3914-3917.
- [5] 卢丹丹,王佩,李轩,等.基线尿酸水平与缺血性脑卒中患者预后的相关性[J].中风与神经疾病杂志,2016,33:1115-1117.
- [6] Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, et al. Empirical tuberculosis therapy versus isoniazid in adult outpatients with advanced HIV initiating antiretroviral therapy (REMEMBER): a multicountry open-label randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387: 1198-1209.
- [7] 范琳,黄晶,吴正刚,等.尿酸与缺血性脑卒中rt-PA静脉溶栓预后:前瞻性研究[J].中风与神经疾病杂志,2018,3:48-51.
- [8] 姚春娟.年龄与急性缺血性脑卒中患者认知功能、抑郁的相关性[J].山东医药,2016,56:52-54.
- [9] 李鹤婷,徐艳红,杨嘉君. rt-PA 静脉溶栓脑梗死患者治疗前血清胆红素、尿酸水平与早期神经功能改善情况及预后的关系[J].山东医药,2017,57:43-45.
- [10] 周晶.脐血干细胞移植治疗改善脑卒中患者功能独立性的临床疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2018,13:42-43.
- [11] 杜更胜,李辉华.血清尿酸、白细胞介素-6、高敏C反应蛋白水平在老年急性缺血性脑卒中患者预后评估中的价值[J].中国老年学杂志,2016,36:2638-2639.
- [12] 蔡倩,吴晓菊,吴瑜,等.H型高血压与缺血性脑卒中的相关性[J].广东医学,2016,37:2622-2624.
- [13] Mai K, Toyofumi A, Akira N, et al. Metastatic testicular cancer presenting with liver and kidney dysfunction treated with modified BEP chemotherapy combined with continuous hemodiafiltration and rasburicase [J]. Anticancer Drugs, 2016, 27: 364-368.
- [14] 陈健明,黄华佗,袁秋然,等.白细胞分化抗原-40基因SNP及其血清水平与缺血性脑卒中的相关性[J].中华预防医学杂志,2016,50:239-243.
- [15] 孙秀海,代学良,刘洪义.缺血性卒中患者血清和脑脊液CysC及PAI-1水平变化及其临床意义[J].神经损伤与功能重建,2018,13:31-32.

(本文编辑:王晶)

(上接第417页)

间,对于改善患者预后具有较好的效果。

参考文献

- [1] 李继华,杨娜,李雪梅,等.癫痫合并抑郁症的危险因素分析[J].神经损伤与功能重建,2018,13:60-61.
- [2] 常琳,王小娜.中国癫痫流行病学调查研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2012,39:161-164.
- [3] 赵国珍,许静,景霞.720例癫痫患儿丙戊酸血药浓度监测结果分析[J].儿科药学杂志,2017,10:37-39.
- [4] 王威,陈文伟,褚燕琦,等.联用丙戊酸对儿童和成人癫痫患者拉莫三嗪血药浓度的影响[J].临床药物治疗杂志,2018,16:62-66.
- [5] 田苗,张丽,侯云生,等.丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗成人及儿童癫痫的疗效及对认知功能的影响[J].临床和实验医学杂志,2017,16:696-699.
- [6] 班立丽,唐晓霞.丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及不良反应关系研究[J].中国医院用药评价与分析,2013,13:1086-1089.
- [7] Han SA, Yang EJ, Song MK, et al. Effects of lamotrigine on attention-deficit hyperactivity disorder in pediatric epilepsy patients[J]. Korean J Pediatr, 2017, 60: 189-195.
- [8] Zhao S, Wang X, Wang Y, et al. Effects of valproate on reproductive endocrine function in male patients with epilepsy: A systematic review and

meta-analysis.[J]. Epilepsy Behav, 2018, 85: 120-128.

- [9] 胡雪飞,张永军,魏丽红,等.丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗癫痫疗效及安全性的Meta分析[J].中国全科医学,2017,20:3643-3648.
- [10] 于海丽.左乙拉西坦、丙戊酸钠单药治疗伴中央-颞区棘波儿童良性癫痫的疗效及对患儿认知功能影响的对比分析[D].山东大学,2010.
- [11] 李格,杨小华.丙戊酸钠治疗癫痫300例临床分析[J].神经损伤与功能重建,2011,6:34-36.
- [12] 刘春,任惠.新型抗癫痫药物拉莫三嗪研究进展[J].实用临床医学,2015,16:104-107.
- [13] Munkboel CH, Christensen LR, Islin J, et al. The antiepileptic drug Lamotrigine inhibits the CYP17A1 lyase reaction in vitro.[J]. Biol Reprod, 2018, 99: 888-897.
- [14] Kim KJ, Jeun SH, Sung KW. Lamotrigine, an antiepileptic drug, inhibits 5-HT₃ receptor currents in NCB-20 neuroblastoma cells[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21: 169-177.
- [15] 韦迪岱,陈晋,郑文明.拉莫三嗪与丙戊酸钠对改善颅脑损伤后晚期癫痫疗效的比较[J].重庆医学,2015,22:3125-3126.
- [16] 黄年平,黄信全,付棟,等.拉莫三嗪与丙戊酸钠治疗癫痫合并抑郁障碍患者的疗效比较[J].现代生物医学进展,2016,16:3125-3127.
- [17] 闫彩萍,郝润喜.癫痫儿童联用拉莫三嗪与丙戊酸时血药浓度观察[J].山西医科大学学报,2013,44:971-972.

(本文编辑:王晶)