

拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗脑卒中继发性癫痫的疗效分析

郭 强, 姚 力

西电集团医院神经内科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 探讨拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗脑卒中继发性癫痫的效果。**方法** 脑卒中继发性癫痫患者 98 例按照随机数字表法分为治疗组与对照组各 49 例, 两组都给予脑卒中常规治疗, 对照组予口服丙戊酸钠, 治疗组在此基础上予拉莫三嗪。记录发作情况、发作次数及每次持续时间, 监测药物不良反应。治疗期间每月随访 1 次, 复查血、尿常规, 血电解质, 血脂, 肝肾功能等。**结果** 治疗后治疗组的总有效率为 95.8%, 对照组为 76.6%, 治疗组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组的癫痫发作次数以及持续时间有明显下降, 与治疗前对比差异明显 ($P < 0.05$); 同时治疗后治疗组的癫痫发作次数以及持续时间也明显少于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 1 年, 两组脑电图有痫样放电及累及导联数减少, 组内及组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间治疗组的皮疹、感觉异常、胃肠道反应等不良反应的总发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗脑卒中继发性癫痫能提高治疗效果, 促进癫痫症状的消失, 不良反应少, 值得推广应用。

关键词: 脑卒中; 癫痫; 丙戊酸钠; 拉莫三嗪

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)04-0405-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.013

Efficacy analysis of sodium valproate combined with Lamotrigine in treatment of stoke secondary epilepsy

GUO Qiang, YAO Li

Neurology Department, Western Electric Group Hospital, Xi'an, 710077

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of sodium valproate combined with Lamotrigine in treatment of stoke secondary epilepsy. **Methods** Patients (98 cases) with stoke secondary epilepsy were randomly divided into treatment (49 cases) and control (49 cases) groups, who were given conventional stoke treatment. The patients in control group were given sodium valproate on oral, and the patients in treatment group were given lamotrigine based on the control group. The onset, seizure frequency, and each duration were recorded, and the drug adverse reactions were monitored. During the following-up treatment once a month, the blood and urine, blood electrolytes, lipids, liver and kidney function were reviewed. **Results** The total efficacy of treatment group was 95.8%, while the control group was 76.6%, the total efficacy in the treatment was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with pre-treatment, the frequency and duration of seizures of two groups were significant lower ($P < 0.05$), and the frequency and duration of seizures of treatment group after treatment were obvious lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment for 1 year, the EEG epileptiform discharges and involving lead numbers were decreased, which had statistical difference within and between groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, the overall incidence of rash, paresthesia, and gastrointestinal reactions in treatment group had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Sodium valproate combined with Lamotrigine in treatment of stoke secondary epilepsy could improve the treatment efficacy and promote the epilepsy symptoms disappearing, and the adverse reaction was reduced, which could be worth of promoting.

Key words: stoke; epilepsy; valproate; Lamotrigine

脑卒中继发癫痫即脑卒中后出现的癫痫反复发作, 是脑卒中的并发症, 也是老年人癫痫的最常见原因。根据其发生的时间可分为卒中后早期癫痫和

迟发性癫痫, 卒中后早期癫痫为脑卒中后 2 周内癫痫反复发作, 迟发型癫痫为脑卒中 2 周后出现的癫痫^[1]。卒中后癫痫可加重患者脑组织损害及原有神

收稿日期: 2015-04-03

作者简介: 郭 强(1979—), 男, 陕西西安人, 本科, 主治医师, 回族, 研究方向为脑血管病、癫痫。Tel: 13571854929 E-mail: guoqiang_4959@163.com

经系统症状,会对脑卒中的预后产生直接影响。少数癫痫一般无需长期使用抗癫痫药物,需短期服用抗癫痫药^[2-3]。而迟发性癫痫由于致痫灶难以清除,因此需长期、规范应用抗癫痫药物治疗^[4]。在根据发作类型选择药物的基础上,应选用毒副作用较小的药物,一般首选卡马西平、丙戊酸钠等^[5-6]。大多数患者通常单药治疗控制效果良好,但部分患者疗效欠佳,需联合用药。研究发现,新型抗癫痫药拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)可维持更长的间歇期无癫痫发作,不影响脑电的背景活动,安全、有效、耐受性好,可添加治疗,亦可单独使用^[7-8]。本文使用拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗脑卒中继发癫痫患者49例,取得一定疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年1月—2013年7月西电集团医院收治的98例脑卒中继发癫痫患者,纳入标准:诊断符合全国第四届脑血管病会议制定的卒中诊断标准,并经CT或MRI等确诊;脑卒中2周后出现1次或超过1次癫痫发作;自愿参加本实验并签署知情同意书。排除既往癫痫病史、脑外伤、颅脑手术、肿瘤、感染等原因所致的继发癫痫等。其中男58例,女40例,年龄48~71岁,平均(55.24±4.22)岁。卒中类型:脑梗死74例,脑出血24例。癫痫发作类型:38例为单纯部分发作,40例为全身强直-阵挛发作,10例为混合性发作,复杂部分发作10例。脑电图有痫样放电74例。按照随机数字表法分为治疗组与对照组各49例,治疗组男37例,女12例;年龄48~69岁,平均年龄(54.89±5.13)岁;卒中类型:脑梗死34例,脑出血15例,癫痫发作类型:20例单纯部分发作,19例全身强直-阵挛发作,6例为混合性发作,4例为复杂部分发作,35例为脑电图有痫样放电。对照组中男35例,女14例;年龄50~71岁,平均为(56.34±3.43)岁;卒中类型:脑梗死30例,脑出血19例;癫痫发作类型:18例为单纯部分发作,21例全身强直-阵挛发作,4例为混合性发作,复杂部分发作6例,脑电图有痫样放电39例。两组一般基础资料对比差异无统计学意义,两组具有可比性。

1.2 治疗方法

两组都给予脑卒中常规治疗,对照组予口服丙戊酸钠(湖南湘中制药有限公司,规格0.2 g×100片,批号110514),每次0.2 g,3次/d。治疗组在

此基础上予拉莫三嗪(三金集团湖南三金制药有限公司,规格25 mg×48片,批号110614)治疗,初始量为25 mg,每日1次,每两周增加25 mg,若症状控制则维持此剂量,若未控制满意则加至100~200 mg/d。嘱患者家属记录发作情况、发作次数及每次持续时间,监测药物不良反应。治疗期间每月随访1次,复查血、尿常规,血电解质,血脂,肝肾功能等,持续1年。并于治疗前、治疗后3、6、12个月行脑电图检查。

1.3 疗效判定

无癫痫发作为控制;发作频率降低≥75%为显效;发作频率降低≥50%为有效;发作频率降低<50%为无效;发作频率降低<25%为恶化^[9]。

总有效率=(控制+显效+有效)/总例数

1.4 统计方法

相关数据以SPSS19.0软件进行分析,以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,对比经 t 检验;以率(%)表示计数资料,对比经 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效对比

治疗组1例患者在治疗后1月出现全身皮疹,无法耐受,改用其他药物;对照组1例患者在治疗后2个月出现病情恶化,1例患者在治疗10个月后因肝功能严重损害,改用其他药物。

治疗后治疗组的总有效率为95.8%,对照组为76.6%,与对照组相比,治疗组的总有效率明显较高($P<0.05$)。见表1。

表1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate in two groups

组别	例数	控制	显效	有效	无效	恶化	总有效率/%
对照	47	7	19	10	9	2	76.6
治疗	48	15	24	7	1	1	95.8*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 癫痫发作次数及持续时间对比

治疗后两组的癫痫发作次数及持续时间有明显下降,与治疗前对比差异明显($P<0.05$);同时治疗后治疗组的癫痫发作次数以及持续时间也明显少于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 脑电图变化

两组治疗前脑电图有痫样放电及累及导联数对比无差异,治疗后1年,两组脑电图有痫样放电及累及导联数减少,两组组内及组间对比差异有统计

学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应发生对比

经过观察,治疗期间治疗组的皮疹、感觉异常、胃肠道反应等不良反应的总发生率与对照组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后癫痫症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Improvement of epilepsy symptoms before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发作次数/(次·年 ⁻¹)		发作持续时间/(min·次 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	2.64±1.08	1.21±0.62 [#]	4.65±2.71	3.14±1.23 [#]
治疗	48	2.55±1.19	0.45±0.34 ^{#*}	4.71±2.24	2.29±1.08 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗前后痫样放电及累及导联数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on epileptic discharge and lead count before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	痫样放电/(180 s) ⁻¹		累及导联数/(180 s) ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	15.0±12.8	11.5±7.6 [#]	7.5±5.0	5.6±4.1 [#]
治疗	48	13.9±12.6	7.0±5.9 ^{#*}	6.6±4.8	3.5±2.2 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P<0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组治疗期间的不良反应发生情况对比

Table 4 Comparison on adverse reactions during treatment in two groups

组别	例数	皮疹/例	感觉异常/例	胃肠道反应/例	其他/例	总发生率/%
对照	47	1	1	1	1	8.5
治疗	48	2	1	2	0	10.4

3 讨论

脑卒中后继发癫痫的发病机制较为复杂,卒中后早期癫痫和迟发性癫痫的病理生理基础亦不同。目前认为,迟发性癫痫可能与以下因素有关:脑卒中数月后,胶质组织增生形成中风囊;病灶周围胶质细胞增生,瘢痕形成、萎缩、粘连、移位,卒中的脑组织逐渐被增生的胶质组织所代替,其具有降低神经细胞的兴奋性等调节作用,导致神经细胞放电而形成癫痫灶;脑卒中后神经细胞膜稳定性改变,选择性神经元变性和周围细胞发生功能异常,导致神经细胞兴奋性增高并同步放电,引起癫痫发作;

大量代谢产物蓄积,血管活性神经肽、氧自由基生成,血管再通后的再灌注损伤等均可诱发癫痫发作^[10]。相比于单纯脑卒中,脑卒中继发癫痫加重了脑组织的病理损害,将增加患者的死亡风险。

丙戊酸钠为一非镇静性抗癫痫药,有广泛的抗癫痫作用,尤其对失神发作及全身强直阵挛发作疗效都比较好^[11]。同时其具有广谱的抗癫痫作用,对全面性、局灶性、局灶继发全身性癫痫发作、良性中央颞区灶性癫痫均可使用^[12-13]。丙戊酸钠易透过血脑屏障,可以抑制氨基丁酸转化酶和丁醛酸脱氢酶,从而起到抗癫痫作用。从药效机制上分析,丙戊酸钠可以调节钠离子通道的活性,参与调节神经元的分化、存活的长期的神经元可塑性^[14-15]。且其可以增加神经系统内抑制性神经递质 GABA 的含量和活性,调节丝裂酶元激活的蛋白激酶信号转导途径等^[16]。

拉莫三嗪是一种新型抗癫痫药,主要通过阻断电压依赖性钠通道,抑制以谷氨酸盐为主的兴奋性神经递质的病理性释放,增强 GABA 能神经传递,降低兴奋性突触后电位,减轻细胞水肿等发挥其抗癫痫作用^[17]。主要用于顽固性癫痫,包括部分性及全身性发作,在发挥抗癫痫的同时不影响神经细胞正常电活动。

本文研究显示,治疗后治疗组总有效率 95.8%,对照组 76.6%,两组组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后两组的癫痫发作次数以及持续时间明显下降,两组组内与组间比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。拉莫三嗪不干扰传统抗癫痫药物在体内的代谢,但与丙戊酸钠联用时,其半衰期明显延长,可提高拉莫三嗪的血药浓度,减少用量。同时,丙戊酸钠可增强 GABA 突触后作用,拉莫三嗪抑制兴奋性氨基酸释放,两药抗癫痫机制互补,共同使膜电位趋于稳定。因此,联合使用两药,可扩大抗癫痫谱,提高治疗的针对性和有效性。

丙戊酸钠常见的不良反应为震颤、胃肠道反应、困倦等,拉莫三嗪常见的不良反应为复视、头晕、头痛、胃肠道反应等。两药联用增加了过敏的机会,治疗组 1 例患者在治疗后 1 月出现全身皮疹,无法耐受,改用其他药物;2 例患者出现皮疹,1 例未经处理自行消失,1 例加用抗过敏药后皮疹消退。但治疗组并发症总发生率与对照组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),表明丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗脑卒中继发癫痫是安全的。

研究表明,拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗脑卒中继发性癫痫能提高治疗效果,促进癫痫症状的消失,不良反应少,值得推广应用。

参考文献

- [1] 谭启富. 癫痫外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 538.
- [2] Rybka S, Obniska J, Rapacz A, *et al.* Synthesis, Physicochemical, and Anticonvulsant Properties of New N-Mannich Bases Derived from Pyrrolidine-2, 5-dione and Its 3-Methyl Analog [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2014, 347(10): 768-776.
- [3] 刘明刚, 朱 权, 孙美珍, 等. 血脑屏障通透性在脑卒中继发性癫痫大鼠中的作用机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(10): 1244-1247.
- [4] Ghaleiha A, Haghighi M, Sharifmehr M, *et al.* Oral loading of sodium valproate compared to intravenous loading and oral maintenance in acutely manic bipolar patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2014, 70(1): 29-35.
- [5] 郝 帅. 药物联合应用在神经外科脑卒中继发性癫痫治疗中的临床研究 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(23): 72-73.
- [6] 王惠明, 梁富英. 卡马西平联合宁痫丹治疗癫痫的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 588-590.
- [7] Salar S, Maslarova A, Lippmann K, *et al.* Blood-brain barrier dysfunction can contribute to pharmacoresistance of seizures [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(8): 1255-1263.
- [8] 李 沛. 醒脑静注射液治疗癫痫持续状态 28 例疗效观察 [J]. 青海医药杂志, 2011, 41(11): 17-18.
- [9] 陈伟鹏, 练小兰, 张胜佳. 丙戊酸钠用于临床治疗癫痫的疗效及安全性分析 [J]. 中国现代医生, 2014, 52(3): 134-135.
- [10] Lamparter C, Winn L M. Tissue-specific effects of valproic Acid on DNA repair genes and apoptosis in postimplantation mouse embryos [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 141(1): 59-67.
- [11] 万婷玉, 王 丹, 王艳竹, 等. 丙戊酸钠静脉滴注治疗癫痫持续状态的疗效分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(7): 1000-1002.
- [12] Lai M L, Tien Y E, Huang Y S, *et al.* Studies on pharmacokinetic mechanism of phenytoin resistance in refractory epilepsy [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9): 3189-3195.
- [13] 余 璐, 何 娜, 刘晓蓉, 等. 热性惊厥相关癫痫患者抗癫痫药物治疗疗效及与电压依赖性钠通道 $\alpha 1$ 亚基基因突变的关系 [J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(8): 516-522.
- [14] 齐庆华. 丙戊酸钠与拉莫三嗪治疗癫痫疗效对比分析 [J]. 中国伤残医学, 2013, 7(11): 112-113.
- [15] Gryn S E, Teft W A, Kim R B. Profound reduction in the tamoxifen active metabolite endoxifen in a patient on phenytoin for epilepsy compared with a CYP2D6 genotype matched cohort [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(7): 367-369.
- [16] 周卫忠, 王 丽, 王 慧, 等. 丙戊酸钠注射液在颞叶癫痫术后预防早期癫痫发作的作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 8(10): 119-120.
- [17] Palanisamy A, Rajendran N N, Narmadha M P, *et al.* Association of apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele with cognitive impairment in patients with epilepsy and interaction with phenytoin mono therapy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(2): 165-169.