

## 不同剂量拉莫三嗪治疗老年癫痫的比较研究

周志梅, 徐甲芳, 买 雷

洛阳市第三人民医院 神经内科, 河南 洛阳 471002

**摘要:** **目的** 探讨不同剂量拉莫三嗪治疗老年癫痫患者的临床疗效。**方法** 选择2014年7月—2018年2月洛阳市第三人民医院神经内科诊治的老年癫痫患者88例作为研究对象, 根据拉莫三嗪使用剂量分为对照组(40例)和观察组(48例)。对照组患者给予大剂量拉莫三嗪片治疗, 拉莫三嗪起始剂量25 mg/d, 2周后为50 mg/d, 第5周以后为目标剂量100 mg/d, 维持100 mg/d治疗观察至第8周。观察组患者给予小剂量拉莫三嗪片治疗, 起始剂量25 mg/d, 2周后为50 mg/d, 第5周以后为目标剂量50 mg/d, 维持50 mg/d治疗观察至第8周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、P300潜伏期、波幅和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和观察组总有效率分别为97.5%、97.9%, 两组对比差异无统计学意义。治疗后, 两组患者的MoCA评分均显著高于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且观察组治疗后的MoCA评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组的P300潜伏期显著降低, 波幅明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且观察组治疗后P300潜伏期及波幅显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组治疗期间的不良反应发生率为6.3%, 显著低于对照组的32.5%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 相对于大剂量, 小剂量拉莫三嗪治疗老年癫痫患者能达到很好的疗效, 能减少不良反应的发生, 改善患者的神经电生理功能与认知功能。

**关键词:** 拉莫三嗪; 老年; 蒙特利尔认知评估量表; P300潜伏期; 波幅

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)06-1091-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.019

## Comparative study of different doses of lamotrigine in treatment of elderly epilepsy

ZHOU Zhimei, XU Jiafang, MAI Lei

Department of Neurology, Luoyang Third People's Hospital, Luoyang 471002, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effects of different doses of lamotrigine in treatment of elderly epilepsy. **Methods** Elderly patients (88 cases) with epilepsy in Luoyang Third People's Hospital from July 2014 to February 2018 were divided into control group (40 cases) and observation group (48 cases) according to the dose of lamotrigine. Patients in the control group were given large doses of Lamotrigine Tablets, starting at 25 mg/d, followed by 50 mg/d 2 weeks later, followed by a target dose of 100 mg/d after 5 weeks, and maintained at 100 mg/d until 8 weeks. Patients in the observation group were given a small dose of Lamotrigine Tablets, starting at 25 mg/d, followed by 50 mg/d 2 weeks later, followed by 50 mg/d after 5 weeks, and maintained at 50 mg/d until 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy in two groups were observed, and the MoCA score, P300 incubation period, amplitude, and adverse reactions were compared. **Results** After treatment, the total effective rates in the control group and the observation group were 97.5% and 97.9%, respectively, there was no significant difference between two groups. After treatment, the MoCA scores in two groups were significantly increased, the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). And the MoCA score in the observation group was significantly higher than that in the control group, the difference between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, P300 latency in the observation group was significantly decreased, but the amplitude was increased, the difference in the same group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). And the P300 latency and amplitude in the observation group after treatment were significantly better than those in the

收稿日期: 2019-06-17

基金项目: 河南省社会发展项目(0624410102)

第一作者: 周志梅(1973—), 女, 河南巩义人, 本科, 副主任医师, 研究方向为脑血管病、帕金森病、老年痴呆、脑炎等神经系统疾病。

E-mail: zhouyisheng09863@163.com

control group, the difference between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions was 6.3% in the observation group, which was significantly lower than 32.5% in the control group, the difference between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with large dose, small dose of lamotrigine in treatment of elderly epilepsy patients can achieve a good effect, reduce the occurrence of adverse reactions, and improve the patients' neuroelectrophysiological function and cognitive function.

**Key words:** lamotrigine; elderly epilepsy; MoCA score; P300 incubation; amplitude

癫痫是一种慢性神经性疾病,其大脑神经元多次放电,中枢神经功能异常,对患者的生命和生活造成了严重的威胁<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,该病在全世界人群中的发病率超过0.3%,目前全世界大约有5 000万名癫痫患者,其中老年患者占10%左右<sup>[2-3]</sup>。癫痫不但对患者身心健康造成严重影响,同时也极大增加了社会及家庭的负担。手术是癫痫的主要治疗方法,但是由于创伤比较大,且手术定位较为困难,术后可能遗留神经系统后遗症,在老年患者的应用一直受到限制<sup>[4-5]</sup>。抗癫痫药物属于治疗癫痫的一种重要手段,拉莫三嗪的作用机制是通过抑制兴奋性电压依赖性钠通道,从而稳定神经细胞膜和减少谷氨酸的释放,从而发挥抗认知障碍作用<sup>[6-7]</sup>。不过在应用剂量方面,加大剂量可能存在比较显著的不良反应,且停药后容易复发,减少剂量可能达到最佳的治疗效果<sup>[8]</sup>。本研究探讨了不同剂量拉莫三嗪治疗老年癫痫患者的效果,以促进临床合理用药。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2014年7月—2018年2月洛阳市第三人民医院神经内科诊治的老年癫痫患者88例作为研究对象,其中男52例,女36例;年龄60~81岁,平均年龄(67.26±1.23)岁;体质量指数22~25 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量指数(24.21±1.46)kg/m<sup>2</sup>;发作频率1~5次/月,平均发作频率(2.93±0.62)次/月;病程0.5~3年,平均病程(1.61±0.26)年。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合癫痫的诊断标准<sup>[9]</sup>,头颅MRI检查报告颅内存在与额叶有关的病变,脑电图显示存在显著的癫痫放电;年龄60~90岁;患者或者家属知情同意本研究;临床资料完整;患者无使用拉莫三嗪的禁忌症。

排除标准:患者存在严重的器质性脑病者;入组前服用抗癫痫药者;有过癫痫外科手术者。

### 1.3 分组和治疗方法

根据拉莫三嗪使用剂量分为对照组(40例)和

观察组(48例)。对照组男24例,女16例;年龄63~88岁,平均年龄(67.29±1.43)岁;体质量指数21~26 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量指数(24.18±2.19)kg/m<sup>2</sup>;发作频率1~4次/月,平均发作频率(2.89±0.61)次/月;病程0.5~2.5年,平均病程(1.51±0.60)年。观察组男28例,女20例;年龄60~79岁,平均年龄(67.22±1.22)岁;体质量指数22~26 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量指数(24.22±1.48)kg/m<sup>2</sup>;发作频率1~5次/月,平均发作频率(3.02±0.66)次/月;病程0.5~3年,平均病程(1.66±0.24)年。两组一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予大剂量拉莫三嗪片(葛兰素史克公司,规格50 mg/片,生产批号ZB2370、ZJ0230、ZH0499、ZJ0239)治疗,拉莫三嗪起始剂量25 mg/d,2周后为50 mg/d,第5周以后为目标剂量100 mg/d,维持100 mg/d治疗观察至第8周。观察组患者给予小剂量拉莫三嗪片治疗,起始剂量25 mg/d,2周后为50 mg/d,第5周以后为目标剂量50 mg/d,维持50 mg/d治疗观察至第8周。治疗期间无病例脱落情况,患者均完成相应的治疗和检测。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 疗效评价标准**<sup>[10]</sup> 显效:临床症状都消失,癫痫发作的次数与时间得到控制;有效:症状好转,癫痫发生频率减少≥75%,癫痫持续时间缩短≥50%以上;无效:无达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

**1.4.2 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)**<sup>[11]</sup> 在治疗前后采用MoCA量表测定患者的认知功能,从视空间与执行功能、命名、记忆、注意力等维度评价,30分为满分,当得分<26分时,表示认知功能障碍。

**1.4.3 P300潜伏期和波幅** 治疗前后采用肌电诱发电位仪对测定患者的事件相关电位P300潜伏期和波幅的平均值,测量3次取平均值。

**1.4.4 不良反应情况** 观察两组患者在治疗期间出现的耳鸣、嗜睡、头痛、脱发等不良反应。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 21.00处理数据,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示、计数资料以百分率表示,用 $t$ 检验与 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效34例,有效5例,总有效率为97.5%,观察组显效43例,有效4例,总有效率为97.9%,两组对比差异无统计学意义,见表1。

### 2.2 两组 MoCA 评分对比

治疗后,两组患者 MoCA 评分显著高于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组 MoCA 评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组 P300 潜伏期及波幅对比

治疗后,观察组患者的 P300 潜伏期显著降低,波幅明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组治疗后 P300 潜伏期及波幅显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后无显著差异,见表3。

表1 两组临床疗效对比  
Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	34	5	1	97.5
观察	48	43	4	1	97.9

表3 两组 P300 潜伏期及波幅对比( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of P300 latency and amplitude between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	潜伏期/ms		波幅/ $\mu V$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	344.20 $\pm$ 19.39	339.29 $\pm$ 31.42	13.89 $\pm$ 3.89	14.29 $\pm$ 4.29
观察	48	342.56 $\pm$ 21.84	322.53 $\pm$ 26.39 <sup>#</sup>	13.92 $\pm$ 4.20	16.78 $\pm$ 5.20 <sup>#</sup>

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 两组不良反应对比  
Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	脱发/例	耳鸣/例	嗜睡/例	发生率/%
对照	40	3	2	4	4	32.5
观察	48	1	0	1	1	6.3 <sup>*</sup>

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 3 讨论

癫痫是常见的神经系统疾病,临床表现主要表现为面肌抽搐、喉头发声、口齿不清、流涎等<sup>[12]</sup>。癫痫的治疗要有饮食治疗、药物治疗、手术治疗等,其中药物治疗为老年癫痫患者的主要治疗方法。有研究显示抗癫痫药物的合理化、个体化、规范化使用可以使70%~80%的癫痫发作患者受到控制,有效改善患者的预后。因此,对癫痫药物的选择对患者治疗和预后的重要意义<sup>[13-14]</sup>。

拉莫三嗪作为新型抗癫痫药,在部分国家和地

表2 两组 MoCA 评分对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of MoCA scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MoCA 评分	
		治疗前	治疗后
对照	40	17.09 $\pm$ 4.82	24.01 $\pm$ 6.10 <sup>*</sup>
观察	48	17.22 $\pm$ 5.33	28.14 $\pm$ 6.33 <sup>#</sup>

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

意义( $P < 0.05$ );且观察组治疗后 P300 潜伏期及波幅显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后无显著差异,见表3。

### 2.4 两组不良反应对比

观察组治疗期间出现的不良反应发生率为6.3%,显著低于对照组的32.5%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

区成为治疗癫痫的一线用药。该药能选择性抑制电压依赖性II $\alpha$ 型Na<sup>+</sup>通道,调节兴奋性神经递质谷氨酸的释放,抑制钙离子通道,稳定细胞膜,防止神经元异常放电,也可通过抑制糖原合成激酶的活性发挥抗凋亡作用<sup>[15]</sup>。本研究显示,两组治疗总有效率无显著差异。相关研究显示,拉莫三嗪对脑损伤及其引起的癫痫持续状态能产生有效地神经保护作用,增加神经系统内抑制性神经递质的含量和活性,从而发挥很好的治疗效果<sup>[15]</sup>。癫痫存在多种病因,癫痫发作后,对患者的神经系统、认知功能的影

响比较严重,即便得到完全控制,也难以恢复至正常状态<sup>[16]</sup>。为此在治疗中,既要控制发作,还要改善认知功能,减少不良反应的发生。虽然拉莫三嗪对注意力和精神运动改善具有一定改善作用,能够促进患者认知功能的恢复,但大剂量拉莫三嗪的应用对中枢神经系统有一定的抑制作用,对认知功能产生负面影响。MoCA可对认知功能是否出现异常进行判定,具有较高的敏感性,还可对患者的认知领域进行检测<sup>[17]</sup>。本研究显示,治疗后观察组与对照组的MoCA评分高于治疗前,且观察组高于对照组;观察组治疗期间的头痛、脱发、耳鸣、嗜睡等不良反应发生率显著低于对照组,表明小剂量拉莫三嗪的应用能减少不良反应的发生,能更加有效促进恢复患者的认知功能。不过在临床应用中,要检测血药浓度,防止不良反应的发生。

癫痫形式多变,脑电图复杂。主要以无规律的临床放电为主。老年癫痫的治疗要求控制发作,更要抑制临床下放电<sup>[18]</sup>。脑电变化以P300是最有意义的正相认知电位,对认知功能具有很好的效果<sup>[19]</sup>。本研究显示,观察组治疗后的P300潜伏期、波幅均得到有效的改善,表明小剂量拉莫三嗪的应用可促进神经电功能的改善。不过本研究也有一定的不足,研究的样本数量较小,在临床应用中没有监测患者的血药浓度变化,可能对研究结果有一定的误差,将在下一步进行深入分析。

综上所述,相对于大剂量,小剂量拉莫三嗪治疗老年癫痫患者能达到很好的疗效,能减少不良反应的发生,改善患者的神经电生理功能与认知功能。

#### 参考文献

- [1] 王晓丽. 基于深度学习的癫痫脑电信号分析与预测 [J]. 长春大学学报, 2019, 29(6): 15-18, 33.
- [2] 沈 沸, 苗 玲. 磁场在癫痫诊断和治疗中的应用研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(2): 137-139.
- [3] Carlson C, Anderson C T. Special issues in epilepsy: the elderly, the immunocompromised, and bone health [J]. Continuum (Minneapolis), 2016, 22(1): 246-261.
- [4] 冯瑞雪. 79例老年性癫痫的临床特征及其治疗分析 [J]. 中外女性健康研究, 2017, 13: 116-117.
- [5] 单 峤, 王世勋, 王新军. 老年癫痫患者手术治疗预后的相关影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(8): 2142-2143.
- [6] 廖云彪. 抗癫痫新药的临床应用 [J]. 中华临床医药杂志, 2000, 1(1): 78-79.
- [7] 梅道启, 王 媛, 陈国洪. 拉莫三嗪联合丙戊酸治疗癫痫的疗效及其对认知功能和血脂的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(6): 615-618.
- [8] 张美云, 王凤楼. 小剂量拉莫三嗪与丙戊酸合用治疗成人癫痫临床观察 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2008, 35(4): 295-297.
- [9] 中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组. 成人癫痫诊断和药物治疗规范(草案) [J]. 中华内科杂志, 2006, 45(10): 875-877.
- [10] 瞿治平. 癫痫发作分类及药物疗效评定的建议(草案) [J]. 中华神经精神病杂志, 1980, 3(4): 248-250.
- [11] 于 焰, 张 娜, 娄 毅, 等. 蒙特利尔认知评估量表在老年认知功能评估中的应用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(4): 295-298.
- [12] 苏 艳, 赵世刚, 杨蕴天, 等. 癫痫病因及发病机制 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(4): 262-264.
- [13] 王栋梁, 宋海栋, 许 可, 等. 新型抗癫痫药物临床应用研究 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(4): 566-571.
- [14] 陈述花, 刘兴洲. 难治性癫痫术后抗癫痫药物应用研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(5): 427-430.
- [15] 韩欢欢, 于 燕, 孙光春. 拉莫三嗪药动学及其神经保护作用的临床应用研究 [J]. 世界临床药物, 2015, 36(4): 280-283.
- [16] 吴立文, 任连坤, 邵晓秋. 重视癫痫对认知功能的影响 [J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(6): 327-328.
- [17] 孙云闯, 秦 斌. 中文版MoCA和MMSE在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(2): 91-93, 97.
- [18] 张 瑾. 老年人迟发性癫痫发作的病因、临床特征及脑电图分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(18): 1953-1954.
- [19] 郭瑞友, 史庭慧, 唐荣华. 癫痫患者事件相关电位(P300)与认知功能相关性研究 [J]. 卒中与神经疾病, 1999, 6(4): 199-201.