

奥氮平联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫持续状态的临床效果观察

李琳琳, 徐磊, 张运伟, 庞洪波*

遂宁市中心医院神经内科, 四川 遂宁 629000

摘要: **目的** 观察奥氮平联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫持续状态的临床效果。**方法** 采用回顾性、随机对照研究方法, 将2015年2月—2017年9月在遂宁市中心医院诊治的难治性癫痫持续状态患者190例分为观察组与对照组各95例, 对照组给予丙戊酸钠治疗, 初剂量为5~10 mg/(kg·d), 然后每周增加剂量5~10 mg/(kg·d), 持续增加到剂量为20~30 mg/(kg·d)后进行维持治疗。观察组在对照组治疗的基础上给予奥氮平6 mg治疗, 1次/d。两组都治疗观察4周。比较两组近期疗效、不良反应及认知功能情况。**结果** 观察组与对照组的总有效率分别为98.9%和88.4%, 观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组的不良反应发生率4.2%与对照组(6.3%)无统计学差异。两组治疗后的简易精神状态检查量表(MMSE)评分均明显高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组的MMSE评分明显高于对照组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 奥氮平联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫持续状态能提高治疗效果, 不会增加不良反应的发生, 能促进患者认知功能的改善, 有很好的应用效果。

关键词: 奥氮平; 丙戊酸钠; 难治性癫痫; 持续状态; 认知功能

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)12-2285-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.030

The clinical effects of olanzapine combined with valproate in the treatment of refractory status epilepticus

LI Linlin, XU Lei, ZHANG Yunwei, PANG Hongbo

Neurology Department, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effects of olanzapine combined with valproate in the treatment of refractory status epilepticus. **Methods** Use a retrospective, randomized study method, From February 2015 to September 2017, 190 patients of intractable epilepsy with persistent state in our hospital diagnosis and treatment were selected as the research object and were divided into study group and control group with 95 patients in each group accorded to the different treatment methods. The control group was given sodium valproate treatment, the study group was given olanzapine treatment based on the control group treatment, two groups were treated for four weeks. **Results** The total effective rates in the study group and the control group were 98.9% and 88.4% respectively, and the study group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 4.2 percent (4/95) and the control group was 6.3% (6/95) with no statistical difference. MMSE scores of both groups were higher than those before treatment, and the MMSE score of the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Olanzapine combined with valproate in the treatment of refractory status epilepticus can improve the therapeutic effect, do not increase the occurrence of adverse reactions, and improve the cognitive function of patients. So it has a good application effects.

Key words: Olanzapine; sodium valproate; intractable epilepsy; persistent state; cognitive function

癫痫是儿童最常见的神经系统疾病,在全世界人群中的发病率超过0.3%。难治性癫痫是具有短暂性、重复性和刻板性的癫痫类型,难治性癫痫持续状态常伴有脱水、酸中毒、高热、循环衰竭等,继

发肺、肾、心、肝衰竭和永久性脑损伤致残,严重情况下可导致患者死亡^[1-2]。难治性癫痫在持续状态发作一般无规律可循,早期给予抗癫痫药物正规治疗,对改善患者预后意义重大^[3-4]。随着近年对难治

收稿日期: 2018-04-18

第一作者: 李琳琳(1979—),女,本科,副主任医师,研究方向为脑血管疾病、癫痫及张力障碍。E-mail: lilinlin_1979060@163.com

*通信作者: 庞洪波(1982—),男,本科,主治医师,研究方向为脑血管、肌张力障碍。E-mail: panghongbo_198210@163.com

性癫痫的发病机制和抗癫痫药物作用机制的研究发展,越来越多的抗癫痫药物被用于难治性癫痫的治疗中^[5-6]。传统治疗药物拉莫三嗪、苯巴比妥和卡马西平有一定的疗效,但是加大剂量可能会引起癫痫患者临床和脑电图恶化。丙戊酸钠是一种广谱的抗癫痫药物,具有疗效稳定、价格低廉、不良反应轻微等优势^[7-8]。有研究显示丙戊酸钠对癫痫的全面性和部分性癫痫发作均有效,且剂量增加未发现加重癫痫症状的任何现象^[9]。奥氮平作为非典型抗精神病药物的代表,无抗胆碱能不良反应,可以减少疾病对认知功能的影响^[10]。本文观察了奥氮平联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫持续状态的临床效果。

1 资料与方法

1.1 病例资料

采用回顾性、随机对照研究方法,本研究由医院医学伦理委员会批准,选择2015年2月—2017年9月在遂宁市中心医院诊治的难治性癫痫持续状态患者190例,纳入标准:头部磁共振(MRI)显示脑结构正常或异常,经三级甲等医院癫痫专科确诊为难治性癫痫,病程 ≥ 3 个月;无使用抗癫痫药物治疗的禁忌症;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:治疗期间未按时随访者;药物过敏或者过敏体质者。根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各95例,统计学对比两组的基础资料差异不显著。见表1。

表1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	发作频率/(次·月 ⁻¹)	病程/年
对照	95	54/41	8.61 $\pm$ 0.33	2.89 $\pm$ 0.61	5.40 $\pm$ 0.55
观察	95	50/45	8.66 $\pm$ 0.42	3.02 $\pm$ 0.66	5.55 $\pm$ 0.34

1.2 治疗方法

对照组给予丙戊酸钠(湖南省湘中制药有限公司,国药准字H43020873,规格0.1 g,批号198422)治疗,初剂量为5~10 mg/(kg·d),然后每周增加剂量到5~10 mg/(kg·d),持续增加到剂量为20~30 mg/(kg·d)后进行维持治疗。

观察组在对照组治疗的基础上给予奥氮平治疗,口服奥氮平(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20052688,规格5 mg,批号204921)6 mg,1次/d。

两组都治疗观察4周。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效判定标准 痊愈为用药后无癫痫发作;显效为用药后癫痫发作次数明显减少(减少次数 $\geq 50.0\%$);有效为用药后癫痫发作次数有所减少(减少次数 $\geq 25.0\%$);无效为未达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/本组例数

1.3.2 药物不良反应发生率 记录患者用药后出现不良反应情况,包括血小板减少、肝功能损害、体质量异常、胃肠不适等。

1.3.3 认知功能评定 在治疗前后采用简易精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)进行评分,包括注意力、记忆力、执行功能、信息处理速度、视觉空间结构能力等5个维度,分数越高,神经心理功能越好。

1.4 统计方法

选择SPSS21.00软件,计数数据与计量数据分别以率、 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比经 t 检验、 χ^2 分析等。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组的总有效率98.9%(94/95)高于对照组88.4%(84/95),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	95	45	20	19	11	88.4
观察	95	75	10	9	1	98.9*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 不良反应情况对比

观察组的不良反应发生率4.2%(4/95)与对照组6.3%(6/95)无统计学差异。见表3。

2.3 MMSE评分变化对比

治疗前,两组MMSE评分无统计学意义;两组治疗后的MMSE评分均高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的MMSE评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组治疗期间不良反应情况对比

Table 3 Comparison on adverse reactions during the treatment between two groups

组别	n/例	肝功能损害/例	胃肠不适/例	体质量异常/例	血小板减少/例	不良反应发生率/%
对照	95	1	2	1	2	6.3
观察	95	0	1	2	1	4.2

表4 两组治疗前后MMSE评分变化对比

Table 4 Comparison on changes in MMSE scores before and after treatment between two groups

组别	n/例	MMSE 评分	
		治疗前	治疗后
对照	95	15.11±5.85	20.87±6.02*
观察	95	15.24±5.02	25.33±4.29**

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

3 讨论

癫痫是神经系统常见疾病之一,主要发生在睡眠期,临床表现主要表现为面肌抽搐、喉头发声、口齿不清、流涎等^[11]。难治性癫痫患者的病情可持续5年甚至更长时间,部分患者在用药治疗过程中往往产生耐药,不利于预后康复。难治性癫痫常会导致神经元异常放电,使得出现暂时性中枢神经系统功能失常。难治性癫痫持续状态可通过脑电图监测,可在中央区或中颞区出现尖波、棘慢复合波、棘波等^[12]。流行病学调查显示我国癫痫的发病率为每年30/10万左右,约有900万癫痫患者,其中难治性癫痫患者约有300万,70%~80%的患者未接受正规的诊断与治疗^[13-14]。

难治性癫痫患者应尽早进行抗癫痫治疗,丙戊酸钠、奥卡西平单药治疗难治性癫痫取得满意疗效^[15]。丙戊酸钠是一种常用的丙戊酸制剂,在20世纪60年代就开始运用于临床。有研究表明丙戊酸钠可以与GABA的合成酶和降解酶产生反应,参与三羧酸循环与钠离子通道,可以增强GABA的活性,可以增加GABA的水平,从而发挥抗癫痫作用^[16]。奥氮平可在一定程度上改善了患者的工作记忆功能,促进前额叶皮质多巴胺的释放,从而发挥治疗效果^[17]。本研究显示观察组的总有效率98.9%(94/95)高于对照组88.4%(84/95)($P < 0.05$)。

难治性癫痫患者早期症状不明显,但是随着病程的进展,可出现睡眠中癫痫性电持续状态^[18]。难治性癫痫的病因目前尚不清楚,其认知功能损害的原因也不明,可能的发病原因包括心理社会、神经

内分泌、神经生物学、遗传学、神经免疫等因素^[19]。有研究认为丙戊酸钠可产生致死性肝脏损害,还可导致,体重增加、高胰岛素血症等,在药物应用中要注意监测血药浓度^[20]。本研究显示观察组的不良反应发生率4.2%(4/95)与对照组6.3%(6/95)无统计学差异,表明奥氮平联合丙戊酸钠的联合应用安全性比较好。当前也有临床试验发现丙戊酸钠是安全性和耐受性较好的抗癫痫药物,不良反应少而轻微,最常见的是体重异常,其余包括镇静、行为异常等^[21]。也有研究表明奥氮平作为非典型抗精神病药物的代表,无抗胆碱能不良反应,可以减少疾病对认知功能的影响^[22]。

难治性癫痫存在多种病因,由于患者是神经发育的一个重要阶段,LGS发作对神经功能的影响比较明显。有研究表明患者成年后,即便LGS发作得到完全控制,神经功能损害也往往难以恢复。现代研究表明难治性癫痫患者的认知功能障碍是多种因素共同作用的结果,包括典型频繁痫样放电、遗传因素、颅内改变等^[23]。为此对难治性癫痫患者的治疗,不仅要控制临床发作,还要改善患者的认知功能。本研究显示两组治疗后的MMSE评分均高于治疗前($P < 0.05$),且观察组的MMSE评分高于对照组($P < 0.05$)。有研究表明奥氮平可在一定程度上改善了患者的工作记忆功能,促进前额叶皮质多巴胺的释放,从而发挥治疗效果^[24]。

总之,奥氮平联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫持续状态能提高治疗效果,不会增加不良反应的发生,能促进患者认知功能的改善,有很好的应用效果。

参考文献

- [1] 张秋菊,贾茹,王亚娟,等. 神经外科病人预防癫痫发生的用药分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(3): 563-565.
- [2] Benedict F, Lim K S, Jambunathan S T, et al. Antiepileptic-induced psychosis as a possible predictor of post-temporal lobectomy alternative psychosis [J]. East Asian Arch Psychiatry, 2016, 26(3): 109-111.
- [3] 周丽,丛艳彬. 艾地苯醌治疗癫痫合并轻度认知功能障碍的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(18): 2886-2889.

- [4] Selvaraj V, Madabushi J S, Gunasekar P, et al. Levetiracetam associated acute hepatic failure requiring liver transplantation: case report [J]. J Neurol, 2016, 263(4): 814-815.
- [5] Anzellotti F, Capasso M, Frazzini V, et al. Olanzapine-related repetitive focal seizures with lingual dystonia [J]. Epileptic Disord, 2016, 18(1): 83-86.
- [6] Wlodarczyk B J, Ogle K, Lin L Y, et al. Comparative teratogenicity analysis of valnoctamide, risperidone, and olanzapine in mice [J]. Bipolar Disord, 2015, 17(6): 615-625.
- [7] 曹广志. 不同药物(丙戊酸钠、左乙拉西坦)治疗小儿癫痫的效果对比 [J]. 北方药学, 2017, 14(7): 104-105.
- [8] Citraro R, Leo A, Aiello R, Pugliese M, et al. Comparative analysis of the treatment of chronic antipsychotic drugs on epileptic susceptibility in genetically epilepsy-prone rats [J]. Neurotherapeutics, 2015, 12(1): 250-262.
- [9] 尹君平. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(5): 112-114.
- [10] Deb S, Unwin G, Deb T. Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behavior [J]. J Intellect Disabil Res, 2015, 59(1): 11-25.
- [11] Dierking C, Porschen T, Walter U, et al. Pregnancy-related knowledge of women with epilepsy - An internet-based survey in German-speaking countries [J]. Epilepsy Behav, 2017, 7(79): 17-22.
- [12] 赵俊伟, 汪宏伟, 王芳芳. 托吡酯联合丙戊酸钠治疗脑出血继发性癫痫的临床效果观察 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(13): 2327-2329.
- [13] Wu X T, Hong P W, Suolang D J, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome caused by valproic acid as a monotherapy for epilepsy: First case report in Asian population [J]. Epilepsy Behav Case Rep, 2017, 20(8): 108-110.
- [14] Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacón M, et al. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy [J]. Epilepsy Res, 2017, 30(139): 80-84.
- [15] Aparicio-Claure A L, Rayo-Mares J D, Nishimura-Meguro E, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in pediatric patients with drug-resistant epilepsy [J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2017, 55(5): 579-586.
- [16] 靳永文, 张帆, 石阿茜, 等. 美罗培南对丙戊酸钠血药浓度和脑组织分布的影响 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2017, 43(3): 18-22.
- [17] Daanaa S, Abotsi W K M, Boakye-Gyasi E, et al. Anticonvulsant effect of the hydroethanolic leaf extract of *Psydrax subcordata* (DC.) Bridson in murine models [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 26(213): 384-394.
- [18] Doo J W, Kim S C, Kim S J. Influence of valproate on language functions in children with epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2017, 23(78): 68-72.
- [19] Wen D, Chen Z, Yang C, et al. A rapid and simple HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantification of valproic acid and its five metabolites in human plasma and application to study pharmacokinetic interaction in Chinese epilepsy patients [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 16(149): 448-456.
- [20] 高慧. 托吡酯卡马西平与丙戊酸钠治疗脑炎继发癫痫的效果观察 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21(25): 3363-3364.
- [21] Orczyk J J, Garraghty P E. The effects of felbamate on appetitive and aversive instrumental learning in adult rats [J]. Epilepsy Behav, 2017, 18(78): 14-19.
- [22] 田苗, 张丽, 徐玉, 等. 奥卡西平和丙戊酸钠对成人部分性癫痫患者脑电图及相关血液学指标水平的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 1477-1479.
- [23] Sidhu H S, Srinivasa R, Sadhotra A. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study [J]. Epilepsy Res, 2017, 28(139): 20-27.
- [24] Velur P L, Kalamangalam G P. Olanzapine-induced electroencephalographic changes reversed by lamotrigine [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2012, 15(4): 313-314.