

小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫效果

张永清

青铜峡市人民医院 宁夏 青铜峡 751606

【摘要】目的：分析小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫效果。方法：选取我院收治的 58 例癫痫患者作为研究对象，将其按照随机数字表法分为对照组（29 例，使用小剂量丙戊酸治疗）和观察组（29 例，加以拉莫三嗪治疗）。对两组的治疗效果进行分析。结果：两组患者在接受治疗均取得一定效果，但观察组在采用小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗后，其癫痫发作情况、脑电图检查结果、血清指标、认知功能评分、生活质量评分均优于对照组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结论：采用小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗能有效控制癫痫患者症状发作，减少痫样放电，改善其认知功能，提升其生活质量。
【关键词】：癫痫；丙戊酸；拉莫三嗪；治疗效果

Effect of Low-dose Valproic Acid Combined with Lamotrigine in the Treatment of Epilepsy

Yongqing Zhang

Qingtongxia People's Hospital, Ningxia Qingtongxia 751606

Abstract: Objective: To analyze the efficacy of low-dose valproic acid combined with lamotrigine in the treatment of epilepsy. Method: 58 epilepsy patients admitted to our hospital were selected as the research subjects and randomly divided into a control group (29 cases treated with low-dose valproic acid) and an observation group (29 cases treated with lamotrigine) according to the random number table method. Analyze the treatment effects of both groups. Result: Both groups of patients achieved certain results after receiving treatment, but the observation group showed better seizure status, EEG examination results, serum indicators, cognitive function scores, and quality of life scores than the control group after receiving low-dose valproic acid combined with lamotrigine treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Conclusion: The use of low-dose valproic acid combined with lamotrigine in the treatment of epilepsy patients can effectively control symptoms, reduce epileptiform seizures, improve cognitive function, and enhance their quality of life.

Keywords: Epilepsy; Valproic acid; Lamotrigine; Treatment effect

癫痫是多种病因引起的慢性脑部疾病，脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。癫痫的主要症状是无预兆的反复癫痫发作，但并非所有癫痫发作均为癫痫引发，有时受伤、疾病或其他问题也会导致癫痫发作，待情况得到解除后，癫痫发作即可解除^[1]。主要表现为肌肉失去控制：摔倒，身体抽搐或痉挛；两眼发直，凝视前方；感觉异常：如患者会感觉到特殊气味或声音；昏厥（失去意识）。通过早期有效治疗可减少患者癫痫发作次数，改善生活质量，降低摔倒风险。患者若未及时治疗，癫痫会持续存在，随着时间延长疾病进一步恶化，发作更加频繁。部分儿童癫痫发作可能会在青少年时期结束后消失，其他类型癫痫患者症状可能在几年后消失或持续存在。因此，对癫痫患者采取有效治理措施以减少其发作次数具有重要意义。本文研究了小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫效果，现报告如下：

1 对象和方法

1.1 对象

选取我院于 2022.04-2023.04 月收治的 58 例癫痫患者作为研究对象。将其按照随机数字表法，分为观察组：29 例，男 16 例，女 13 例，年龄 20-64 岁，平均（41.41±3.62）岁。其中单纯部分性发作 14 例，复杂部分性发作 5 例，全面性发作 10 例；对照组：29 例，男 15 例，女 14 例，年龄 20-65 岁，平均（41.37±3.54）岁。其中单纯部分性发作

13 例，复杂部分性发作 7 例，全面性发作 9 例。两组一般资料差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。纳入标准：两组患者及家属均知晓本次研究内容，且已签署知情同意书；两组患者均经症状观察、脑电图、MRI 检查确诊为癫痫；年龄 ≥18 岁者；临床资料完整。排除标准：合并肝肾功能不全者；合并恶性肿瘤者；存在其他危急重症者；处于妊娠期或哺乳期者；对本研究药物存在禁忌证或过敏者；存在精神障碍者；存在认知障碍者；中途退出研究者。

1.2 方法

对照组采用小剂量丙戊酸钠（仁和堂药业有限公司，国药准字 H19983059，规格：0.2g/片）进行治疗，口服，0.2g/次，1 次/d，持续治疗 12 周。

观察组加以拉莫三嗪（三金集团湖南三金制药有限责任公司，国药准字 H20050596，规格：25mg/片）进行治疗，口服，50mg/次，1 次/d，持续治疗 12 周。

1.3 观察指标

对两组癫痫发作情况进行对比，包括癫痫发作次数、单次癫痫发作持续时间、症状好转时间；采用美国 Cadwell Easy II 32 导联全数字化脑电图检查仪对两组进行检查，按照 10-20 国际标准导联系统于患者脑部安放 16 个记录电极，进行单、双极导联描记，对其 180s 内痫样放电、累及导联数进行统计对比；采集两组治疗 1 个月后 5ml 静脉血，采用多功能酶联免疫吸附法对其血清肿瘤坏死因子一

α (TNF- α)、同型半胱氨酸(Hcy)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平进行检测对比;对两组认知功能评分进行对比,包括蒙特利尔认知评估量表(MoCA,总分0-30分,按照26分为分界值, < 26 分即认为认知功能障碍,分数越高,认知功能越好)、简易精神状态检查量表(MMSE,总分0-30分,按照27分为分界值, < 27 分即认为认知功能障碍,分数越高,认知功能越好);采用生活质量量表(SF-36)对两组生活质量进行评估,包括生理机能、健康状况、躯体疼痛、精力、情感职能5个部分,每部分均为100分,分数越高,生活质量越好。

1.4 统计学分析

使用SPSS20.0软件对数据进行统计学分析,使用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示计量资料,组间比较结果采用t检验。 $P < 0.05$ 表示数据差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组癫痫发作情况对比

观察组癫痫发作情况显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。如表1:

表1 两组心理状态评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	癫痫发作次数(次/月)	单次癫痫发作持续时间(min)	症状好转时间(d)
观察组	29	2.11 \pm 0.72	2.55 \pm 0.87	5.87 \pm 1.84
对照组	29	3.03 \pm 0.93	3.76 \pm 1.22	11.34 \pm 2.21
t	-	4.212	4.349	10.243
P	-	0.001	0.001	0.001

2.2 两组脑电图检查结果对比

观察组痫样放电为(10.06 \pm 2.15)次/180s、累及导联数为(3.87 \pm 1.28)t/180s;对照组痫样放电为(12.52 \pm 2.41)次/180s、累及导联数为(5.35 \pm 1.56)t/180s。观察组脑电图检查结果显著低于对照组,差异均有统计学意义($t=4.102$, $P=0.001$; $t=3.959$, $P=0.001$)。

2.3 两组血清指标对比

观察组TNF- α 为(30.54 \pm 1.13)pg/ml、Hcy为(10.73 \pm 1.26) μ mol/L、NSE为(8.13 \pm 1.15) μ g/L;对照组TNF- α 为(42.11 \pm 1.17)pg/ml、Hcy为(15.03 \pm 1.10) μ mol/L、NSE为(11.44 \pm 1.18) μ g/L。观察组血清指标显著低于对照组,差异均有统计学意义($t=38.305$, $P=0.001$; $t=13.844$, $P=0.001$; $t=10.818$, $P=0.001$)。

2.4 两组认知功能评分对比

观察组MoCA为(24.62 \pm 3.69)分、MMSE为(26.13 \pm 1.32)分;对照组MoCA为(20.96 \pm 3.24)分、MMSE为(24.85 \pm 1.23)分。观察组认知功能评分显著高于对照组,差异均有统计学意义($t=4.014$, $P=0.001$; $t=3.820$, $P=0.001$)。

2.5 两组生活质量评分对比

观察组生理机能为(80.52 \pm 5.19)分、健康状况为(86.42 \pm 6.30)分、躯体疼痛为(80.52 \pm 10.68)分、精力为(83.22 \pm 10.18)分、情感职能为(53.03 \pm 5.70)分;对照组生理机能为(61.82 \pm 4.16)分、健康状况为(70.92 \pm 5.29)分、躯体疼痛为(53.52 \pm 8.68)分、精力为(63.22 \pm 7.88)分、情感职能为(35.93 \pm 4.75)分。观察组生活质量评分显著高于对照组,差异均有统计学意义($t=15.140$, $P=0.001$; $t=10.147$, $P=0.001$; $t=10.565$, $P=0.001$; $t=8.366$, $P=0.001$; $t=12.411$, $P=0.001$)。

3 讨论

癫痫确切病因不详,肿瘤、感染、脑卒中和大脑损伤等都可能引起癫痫。无诱因癫痫:患者无癫痫家族史、无任何危险因素,但出现癫痫;肿瘤、感染或大脑损伤:大脑中电信号异常爆发,影响正常脑功能,诱发癫痫发作。具有以下情况的人群,更容易发生癫痫:头部损伤;疾病:

卒中(中风)或影响脑部血管的疾病、颅内动脉硬化(动脉粥样硬化)、颅内肿瘤等;颅内感染:如脑膜炎或脑炎;脑部缺氧;误用酒精和药物或戒断反应;大脑发育异常。全球约有5000多万癫痫患者,我国患者近千万,每年新发40万-60万。癫痫任何年龄段人群均可发生,但多见于儿童和老年人。按照异常放电神经元涉及部位和放电扩散范围的不同,临床上可表现为不同的运动、感觉、意识、自主神经等不同的功能障碍,或兼而有之^[2]。对患者的日常生活造成严重影响,因此需对其采取有效治疗措施。

在本研究中,通过对癫痫患者采取小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗,观察组癫痫发作情况、脑电图检查结果、血清指标、认知功能评分、生活质量评分均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明其可有效控制癫痫患者症状发作,减少痫样放点,改善其认知功能,提升其生活质量。这是因为在目前众多的抗癫痫药物中,丙戊酸是一个临床应用广、疗效高和安全性好的首选、广谱药物。丙戊酸不仅可以用于治疗各类癫痫的全身性发作,尤其是失神发作和强直-阵挛发作,还可用于部分性发作。此外,丙戊酸很少影响患者的认知功能,并极少引起癫痫的发作加重。丙戊酸是一种不含芳香环也不含氮元素的AED,目前已知的AED的作用机制有以下几点:①阻滞钠离子通道:作用于电压依赖性钠离子通道,降低激活性的钠离子内流,减少神经元持续性动作电位发放的频率;②增强突触后抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)作用,以各种不同途径增强GABA活性,抑制动作电位的高频重复发放;③增加突触前和突触后GABA的传递,通过负反馈作用,降低视前区及黑质突触前GABA释放;④有关丙戊酸钠对 γ -羟丁酸(GHB)作用的研究表明,丙戊酸可以抑制GHB生成,而GHB可以导致动物出现类失神发作型癫痫发作,所以减少GHB释放对于丙戊酸治疗失神发作起到非常重要的作用^[3]。口服胃肠吸收迅速而完全,约1-4小时血药浓度达峰值,生物利用度近100%,有效血药浓度为50-100 μ g/ml。血药浓度约为50 μ g/ml时血浆蛋白结合率约94%;血药浓度约为100 μ g/ml时,血浆蛋白结合率约为80%-85%。但其单一使用疗效不佳,还可能引发甲状腺功能减退、体质量增加、皮肤营养不良等不良反应,因此考

虑与拉莫三嗪联合治疗。拉莫三嗪为苯基三嗪类化合物,是一种新型的抗癫痫药。实验证明,本品可抑制戊四氮和电刺激所致的惊跃,缩短病灶、皮层和海马区兴奋后的放电时间,对抗部分和全身性癫痫发作,其作用机制包括①抑制电压依赖性 IIa 型 Na⁺ 通道,稳定细胞膜,抑制神经元细胞异常放电;②稳定突触前膜,抑制兴奋性神经递质,尤其是谷氨酸的释放;③抑制电压门控性钙通道^[4]。拉莫三嗪在不影响正常神经元电生理过程的同时,可选择性地抑制癫痫灶内神经元去极化和高频率的放电,稳定神经元的突触前膜和抑制谷氨酸盐,从而发挥抗癫痫的作用。在体外培养的神经细胞中,拉莫三嗪能抑制谷氨酸病理性释放,也抑制谷氨酸诱发的动作电位的爆发。拉莫三嗪与其他抗癫痫药物之间无药理学相互作用,不影响卡马西平、丙戊酸、奥卡西平等的血药浓度等。本品在肠道内吸收迅速、完全,没有明显的首过代谢。口服给药后约 2.5 小时达到血浆峰浓度。进食后的达峰时间稍延迟,但吸收的程度不受影响。实验表明,当单次最高给药剂量达 450mg 时,药代动力学曲线仍呈线性。稳态时最高血药浓度在不同个体之间差异较大,但在同一个体,浓度的差异很小。血浆蛋白结合率约为 55%;从血浆蛋白置换出来引起毒性的可能性极低,分布容积为 0.92—1.22L/kg^[5]。其具有以下优点:治疗谱广泛;良好的药代动力学,1 天服药 1 次或 2 次;非肝酶诱导;可单药进行治疗;无嗜睡作用;无长期组织

损害和认知障碍的不良反应;不需要监测血清药物浓度水平;药物之间的相互作用少。因此,小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫可抑制丙戊酸代谢,延长丙戊酸半衰期,较小的剂量达到较高的浓度,同时还可以减小拉莫三嗪的浓度波动,有利于癫痫症状的控制。

综上所述,采用小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗能有效控制癫痫患者症状发作,减少痫样放点,改善其认知功能,提升其生活质量。

参考文献

- [1] 邹良宏. 拉莫三嗪联合小剂量丙戊酸治疗初诊癫痫患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2021, 33(24): 19-21+24.
- [2] 刘婷婷, 孙晓宇. 拉莫三嗪联合小剂量丙戊酸钠治疗初诊癫痫患者的疗效及对神经认知功能的影响 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15(12): 47-50.
- [3] 邵可可, 汝文文. 癫痫使用小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪对应的临床治疗效果研究 [J]. 中外医疗, 2021, 40(22): 95-97.
- [4] 王琨鹏. 小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫的临床效果 [J]. 中国医药指南, 2021, 19(22): 99-100.
- [5] 张申, 张红霞, 郭亚珂. 小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(25): 91-93.