

· 论 著 ·

卡马西平、托吡酯与丙戊酸钠治疗 102 例脑炎继发癫痫疗效分析

周智慧,肖 争,王学峰,晏 勇

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

摘要:目的 分析卡马西平(CBZ)、托吡酯(TPM)与丙戊酸钠缓释片(VPA)对脑炎继发癫痫(SEVE)的疗效及不良反应。方法 回顾性分析 1998~2008 年 102 例脑炎继发癫痫患者病历资料,根据不同的癫痫发作类型、患者年龄和性别,分组评价 CBZ、TPM 和 VPA 治疗 12 个月后的疗效,并分析药物不良反应。结果 3 种抗癫痫药的总有效率及完全控制率差异无统计学意义;CBZ 对部分性发作的控制率为 62.50% 及总有效率为 100.00% 明显高于部分性继发全面强直阵挛发作的 40.00% 及 64.00%,VPA 和 TPM 对各型发作的疗效差异无统计学意义;3 种药物对不同性别、不同年龄组的疗效差异无统计学意义。结论 在单药治疗时,CBZ 对部分性发作的疗效良好,TPM、VPA 适用于脑炎继发癫痫的各型发作,且 TPM 不良反应更少。

关键词:卡马西平;托吡酯;丙戊酸钠缓释片;脑炎继发癫痫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.012

中图分类号:R971.6;R742.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)19-2878-03

Effects analysis of carbamazepine, topiramate and sodium valproate on treating secondary epilepsy after viral encephalitis in 102 cases

ZHOU Zhi-hui, XIAO Zheng, WANG Xue-feng, et al.

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effects and side reactions of carbamazepine(CBZ), topiramate(TPM) and sodium valproate sustained release tablets(VPA) on treating secondary epilepsy after viral encephalitis(SEVE). **Methods** A retrospective study was performed on 102 patients with SEVE in our hospital, 12 months effects and side reactions for three drug-groups(CBZ, TPM and VPA) were analyzed according to different seizure type, age and sex of patients. **Results** In total effective rate and remission rate, there was no significant difference among the three drugs. CBZ had higher effective rate and remission rate for partial seizures(PS) than secondary generalized tonic-clonic seizure(SGTCS). And for different seizure type, age and sex, the effects among the three drugs had no significant differences. **Conclusion** In monotherapy, CBZ has better effect for SEVE patients with PS; both TPM and VPA are good choice for SEVE no matter what seizure types; and TPM has less adverse reactions.

Key words: carbamazepine; topiramate; sodium valproate sustained release tablets; treating secondary epilepsy after viral encephalitis

脑炎是导致癫痫发作的重要原因之一。本文所描述的脑炎特指病毒性脑炎。有学者界定脑炎病程 1 个月以后(脑炎恢复早期),临床无发热,无颅内高压表现,出现反复癫痫发作,且脑电图(EEG)出现癫痫波,即确定为脑炎继发癫痫(secondary epilepsy after viral encephalitis, SEVE)^[1]。作者将脑炎病程 1 个月以后(脑炎恢复早期)至 2 年内,临床符合上述表现者确定为 SEVE。SEVE 目前主要的治疗方法是药物治疗,其目的在于控制癫痫发作,同时尽可能避免药物的不良反应^[2]。现将 1998~2008 年就诊的 102 例 SEVE 患者,按发作类型、年龄、性别进行分组研究,评价卡马西平(carbamazepine, CBZ)、丙戊酸钠缓释片(sodium valproate retard tablets, VPA)及托吡酯(topiramate, TPM)单药治疗 SEVE 的疗效及不良反应,以供临床用药时参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 入选标准 (1)资料完整、坚持治疗;(2)有癫痫发作的典型表现和 EEG 特征;(3)符合 SEVE 的诊断标准;(4)癫痫发作符合国际抗癫痫联盟 2005 年癫痫及癫痫综合征的国际分类中的定义^[3];(5)均经过 EEG、头颅 CT 或 MRI 或腰穿检查证实;(6)3 种药物治疗 12 个月以上。

1.1.2 排除标准 (1)原发性癫痫;(2)除脑炎以外的各种脑内疾患继发的癫痫,如脑血管病、颅脑损伤、颅内肿瘤、脑寄生虫、脱髓鞘疾病、脑发育异常、脑变性性疾病等;(3)其他各种原因

引起的癫痫,如低血糖、低血钙、休克、尿毒症以及药物中毒等;(4)有高热惊厥史者。

1.1.3 入选病例 1998~2008 年在本科门诊及住院部就诊的 SEVE 患者共 102 例,男 57 例,女 45 例;其中继发全面强直阵挛发作(SGTCS)73 例,部分发作(PS,包括单纯部分性和复杂部分性发作)22 例,失神发作(absence seizure, AS)7 例。CBZ 治疗组 33 例,男 18 例,女 15 例;年龄 3~44 岁,平均(22.29±11.26)岁;病程 2~15 年,平均(4.35±4.09)年;其中 SGTCS 25 例,PS 8 例。VPA 治疗组 36 例,男 21 例,女 15 例;年龄 7~55 岁,平均(27.51±15.12)岁,病程 2~19 年,平均(4.79±3.83)年;其中 SGTCS 25 例,PS 7 例,AS 4 例。TPM 组 33 例,男 18 例,女 15 例;年龄 4~57 岁,平均(17.71±11.08)岁,病程 2~17 年,平均(5.72±4.78)年;其中 SGTCS 23 例,PS 7 例,AS 3 例。按癫痫发作的类型、年龄(<14 岁为少儿,14~60 岁为中青年^[4])、性别进行分组,评价 3 种药物的疗效及不良反应。3 组病例在年龄、性别、病程上差异均无统计学意义。

1.2 研究方法

1.2.1 药物加量方法 CBZ 起始剂量为 5~7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,逐渐加至 600~1 200 mg/d;VPA 起始剂量为 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,逐渐增量至 20~30 mg/kg;TPM 起始剂量,成人 25 mg/d,儿童为 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,逐渐增量至 100~200 mg/d,每 3~6 个月随访血常规、肝肾功能,治疗 12 个月后

评价疗效及不良反应。

1.2.2 疗效评价 比较治疗前与治疗 12 个月后的发作次数、发作频率。计算公式： $f = t_2 / t_1 \times 100\%$ (t_2 代表治疗后平均每 4 周发作减少次数, t_1 代表治疗前基线期平均每 4 周发作频率), f 在 50%~74% 为有效, 75%~99% 为显效, 100% 为完全控制, 50% 以下为无效^[5]。总有效率=完全控制率+显效率+有效率。

1.2.3 不良反应 主要观察服用 CBZ、VPA 及 TPM 后各种不良反应的出现频率及其严重程度。

1.3 统计学方法 采用 SAS 统计软件进行数据处理, 用 t 检验、配对 t 检验及 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效分析

2.1.1 不同药物的疗效分析 经 χ^2 检验, CBZ、VPA、TPM 3 种抗癫痫药 (antiepileptic drugs, AEDs) 的总有效率及完全控制率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.1.2 CBZ、VPA 和 TPM 3 种 AEDs 对不同类型癫痫发作的疗效 见表 2。

2.1.3 不同性别疗效分析 CBZ、VPA 和 TPM 对男、女癫痫患者的疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.1.4 不同年龄疗效分析 CBZ、VPA 和 TPM 对少儿及中

青年患者的疗效差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 1 CBZ、VPA 和 TPM 治疗癫痫发作的疗效比较[n(%)]

| 药物名称 | n | 有效 | 显效 | 完全控制 | 无效 | 总有效率 |
|------|----|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| CBZ | 33 | 2(6.06) | 7(21.21) | 15(45.45) | 9(27.27) | 24(72.73) |
| VPA | 36 | 9(25.00) | 8(22.22) | 11(30.56) | 8(22.22) | 28(77.78) |
| TPM | 33 | 7(21.21) | 8(29.63) | 11(33.33) | 7(21.21) | 26(78.79) |

2.2 不良反应 CBZ 组 33 例中 12 例 (36.36%) 出现不良反应, 其中皮疹 4 例, 头晕 2 例, 乏力 2 例, 胃肠道症状 2 例, 记忆力下降 1 例, 可逆性血小板减少 1 例。VPA 组 36 例中 8 例 (22.22%) 出现不良反应, 其中肝功能损害 1 例, 恶心呕吐 2 例, 头痛 1 例, 头晕 1 例, 眼球震颤 1 例, 脱发 1 例, 皮疹 1 例。TPM 组 33 例中 5 例 (10.42%) 出现不良反应, 表现为肢体无力 1 例, 口齿不清 1 例, 头晕、嗜睡 1 例, 皮疹 1 例, 视听幻觉 1 例。 χ^2 检验显示 TPM 不良反应发生率与 CBZ 比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.0488$), 而 VPA 与 CBZ、TPM 的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 CBZ、VPA 和 TPM 治疗各型癫痫发作的疗效比较[n(%)]

| 药物名称 | 发作类型 | n | 有效 | 显效 | 完全控制 | 无效 | 总有效率 | P |
|------|-------|----|----------|----------|-----------|----------|-----------|-------|
| CBZ | SGTCS | 25 | 1(4.00) | 5(20.00) | 10(40.00) | 9(36.00) | 16(64.00) | <0.05 |
| | PS | 8 | 1(12.50) | 2(25.00) | 5(62.50) | 0(0.00) | 8(100.00) | |
| VPA | SGTCS | 25 | 9(36.00) | 4(16.00) | 8(32.00) | 4(16.00) | 21(84.00) | >0.05 |
| | PS | 7 | 0(0.00) | 2(28.50) | 2(28.57) | 3(42.86) | 4(57.14) | |
| | AS | 4 | 0(0.00) | 2(50.00) | 1(25.00) | 1(25.00) | 3(75.00) | |
| TPM | SGTCS | 23 | 5(21.74) | 7(30.43) | 8(34.78) | 3(13.04) | 20(86.96) | >0.05 |
| | PS | 7 | 0(0.00) | 1(14.29) | 3(42.86) | 3(42.86) | 4(57.14) | |
| | AS | 3 | 2(66.67) | 0(0.00) | 0(0.00) | 1(33.33) | 2(66.67) | |

表 3 CBZ、VPA 和 TPM 治疗男、女癫痫患者的疗效比较[n(%)]

| 药物名称 | 性别 | n | 有效 | 显效 | 完全控制 | 无效 | 总有效率 | P |
|------|----|----|----------|----------|----------|----------|-----------|-------|
| CBZ | 男 | 18 | 0(0.00) | 6(33.33) | 7(38.89) | 5(27.78) | 13(72.22) | >0.05 |
| | 女 | 15 | 2(13.33) | 1(6.67) | 8(53.33) | 4(26.67) | 11(73.33) | |
| VPA | 男 | 21 | 3(14.29) | 6(28.57) | 6(53.33) | 6(28.57) | 15(71.43) | >0.05 |
| | 女 | 15 | 7(46.67) | 2(13.33) | 5(33.33) | 1(6.67) | 14(93.33) | |
| TPM | 男 | 18 | 2(11.11) | 5(27.78) | 7(38.89) | 4(22.22) | 14(77.78) | >0.05 |
| | 女 | 15 | 5(33.33) | 3(20.00) | 4(26.67) | 3(20.00) | 12(80.00) | |

表 4 CBZ、VPA 和 TPM 治疗各年龄段患者的疗效比较[n(%)]

| 药物名称 | 年龄 | n | 有效 | 显效 | 完全控制 | 无效 | 总有效率 | P |
|------|-----|----|----------|----------|-----------|----------|-----------|-------|
| CBZ | 少儿 | 4 | 0(0.00) | 1(25.00) | 1(25.00) | 2(50.00) | 2(50.00) | >0.05 |
| | 中青年 | 29 | 2(6.90) | 6(20.69) | 14(48.28) | 7(24.14) | 22(75.86) | |
| VPA | 少儿 | 5 | 2(40.00) | 0(0.00) | 2(40.00) | 1(20.00) | 4(80.00) | >0.05 |
| | 中青年 | 31 | 8(25.81) | 8(25.81) | 9(29.03) | 6(19.35) | 25(80.65) | |
| TPM | 少儿 | 8 | 0(0.00) | 2(25.00) | 4(50.00) | 2(25.00) | 6(75.00) | >0.05 |
| | 中青年 | 25 | 7(28.00) | 6(24.00) | 7(28.00) | 4(20.00) | 20(80.00) | |

3 讨 论

脑炎是由病原体侵犯脑实质而引起的炎症,在急性期因脑实质充血、炎性细胞浸润,神经细胞变性、坏死,脑组织缺血、缺氧、酸中毒可致膜电位兴奋性增高,导致癫痫发作^[6]。而在感染急性期过后,可留下永久癫痫灶,癫痫灶可见神经元坏死、缺失、结构紊乱,畸形增生,血供障碍,生化代谢障碍, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)合成减少,细胞膜质子泵失调,钾外流,钙内流,持续去极化,导致异常放电,引起继发性癫痫^[7]。

CBZ 是传统的一线 AEDs 之一,目前认为它抗癫痫作用的主要机制是抑制谷氨酸的释放和封闭电压依从性钠离子通道,稳定过度兴奋的神经细胞膜,抑制反复的神经放电,并减少突触对兴奋冲动的传递,主要用于治疗癫痫的复杂部分性发作(亦称精神运动性发作或颞叶癫痫)、SGTCS 和上述两种混合性发作或其他部分性或全身性发作,而对典型或不典型 AS、肌阵挛或失张力发作无效。而 VPA 能增加 GABA 的合成和减少 GABA 的降解,从而升高 GABA 的浓度,降低神经元的兴奋性,以及其对 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的抑制作用是该药抗惊厥作用的主要机制,通过多种机制调节神经兴奋和抑制的平衡是其明显优势,也是其广谱抗癫痫作用和治疗多种神经疾病的基础,故适用于所有的癫痫患者。而 TPM 是一种单糖基右旋硫代物,它通过多种机制发挥抗癫痫作用^[8];不但可以阻断电压依赖性钠通道而降低癫痫形成时的放电时程和每次放电产生的动作电位^[9];还可以在 GABA 受体非苯二氮单位点增强 GABA 活性,拮抗谷氨酸的红藻酸/ α 氨基羧甲基恶唑丙酸(AMPA)受体,阻断 L 型高电压依赖性钙离子通道,轻度抑制碳酸酐酶而阻止痫性发作的扩散^[5],发挥较强的抗癫痫效应。从药物的抗癫痫机制来看,3 种药物均能有效控制癫痫的作用,而 VPA 与 TPM 的广谱抗癫痫作用可能与其多机制调节神经的兴奋性有关。

本研究结果显示,对于 SEVE 的治疗, CBZ、TPM 和 VPA 的总有效率并无明显差异,对于 SEVE 均显示了较好的疗效,其中 CBZ 对部分性发作显示了良好的疗效,明显优于 VPA 和 TPM,因此推荐 CBZ 作为 SEVE 部分性发作的一线抗癫痫药;因为其价格低廉,对于经济情况较差的患者,该药也不失为一个选择。而 VPA 对各型癫痫发作均显示了良好的疗效,提示该药适用于 SEVE 的不同发作类型,仍可作为目前抗癫痫的一线药物。而作为逐渐被大众接受的 TPM,已有文献报道能有效地治疗多种类型、多种病因所致的癫痫^[8,10-15]。从本研究结果来看,针对 SEVE, TPM 对各型发作均显示了较好的疗效,尤其对于 SGTCS 的疗效良好,总有效率为 86.96%,完全控制率为 34.78%,所以推荐 TPM 作为 SEVE 的广谱 AEDs,尤其适用于 SGTCS 的患者。

在以性别为标准的分组中可见, CBZ、VPA 和 TPM 对男、女癫痫患者的疗效均无明显差异。同时针对中青年和少儿患者,本研究显示 CBZ 组对两个年龄段的总有效率及完全控制率存在差异,但差异无统计学意义,这可能是由于少儿例数太少,尚有待进一步扩大样本量探讨。本研究结果表明 3 种药物均适用于少儿和中青年及不同性别的 SEVE 患者的治疗。

从不良反应来看, CBZ 的不良反应发生率为 36.36%,主要表现为头晕、乏力、胃肠道症状、记忆力下降及可逆性血小板减少等; VPA 的不良反应主要表现为肝功能损害、胃肠道反应、头昏、头痛及脱发等; TPM 的不良反应较少,耐受性好,仅有 1 例因不良反应严重而停药,绝大部分的不良反应是轻微的、一过性的,而且对重要脏器(肝、肾及造血系统)未见明显

影响。

鉴于以上结果, TPM 抗痫谱广,临床疗效显著,不良反应较传统药物少而轻,患者耐受性好,适用于 SEVE 的各型发作。VPA 则可依赖其广谱、较好的抗癫痫作用,仍处于一线 AEDs 的位置而更广泛应用于临床。而 CBZ 虽不良反应发生率相对较高,且对全身性大发作的疗效不及 TPM 和 VPA,但其对部分性发作的疗效良好,且价格低廉,可作为部分性发作的首选药物。

参考文献:

- [1] 张玉琴,张培元,刘丽珍. 儿童病毒性脑炎继发癫痫危险因素及预后分析[J]. 天津医药, 2007, 35(3):182.
- [2] Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison[J]. Seizure, 2008, 17: 31.
- [3] 卢强,吴立文,王莎丽,等. 托吡酯单药和添加治疗癫痫发作的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(6):357.
- [4] 梁宪光,陈亮,范晓芳. 急诊不同年龄强直一阵挛性发作性癫痫的病因分析[J]. 临床荟萃杂志, 2005, 20(13): 764.
- [5] 陈显光,何文贞,徐巧玉. 妥泰治疗病毒性脑炎继发癫痫的临床观察(附 1 例报道)[J]. 实用中西医结合临床, 2007, 7(3):5.
- [6] 陈彩云. 病毒性脑炎急性期继发癫痫 62 例临床分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2005, 8(10):1129.
- [7] Usha KM, Chong T, Jayantee K. Viral encephalitis and epilepsy[J]. Epilepsia, 2008, 49 Suppl 6:S13.
- [8] 罗静,郝青英. 妥泰与丙戊酸钠治疗小儿癫痫疗效对比分析[J]. 临床医药实践杂志, 2008, 17(6):453.
- [9] 彭昌鼎. 癫痫的治疗进展[J]. 中华现代内科学杂志, 2005, 2(10):902.
- [10] Kim JM, Kwon S, Seo HE, et al. Long-term effectiveness and tolerability of topiramate in children with epilepsy under the age of 2 years: 4-year follow-up[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(6):1078.
- [11] Zaccara G, Messori A, Cincotta M, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? [J]. Acta Neurol Scand, 2006, 114:157.
- [12] Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2007, 3(6):811.
- [13] Kurth C, Schäuble B, Schreiner A, et al. Exploring efficacy and tolerability outcomes in patients with difficult-to-treat epilepsy receiving adjunctive topiramate at different titration rates—an exploratory study [J]. Acta Neurol Scand, 2009, 120(2):80.
- [14] 王学峰,晏勇. 妥泰添加治疗难治性癫痫[J]. 重庆医学, 2000, 29(3):258.
- [15] 肖农. 妥泰在儿童癫痫治疗中依从性的研究[J]. 重庆医学, 2003, 32(4):418.