

·药物与临床·

褚春沐

(佳木斯市中心医院神经内科,黑龙江 佳木斯 154002)

**摘要:**目的 研究托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的临床效果及对不良反应和对癫痫发作次数的影响。方法 选取 2020 年 6 月-2021 年 6 月在我院诊治的 70 例难治性癫痫患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 35 例。对照组采用丙戊酸钠治疗,观察组在对照组基础上给予托吡酯治疗,比较两组治疗效果、癫痫发作次数、认知功能、生活质量及不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率(94.29%)高于对照组(82.86%)( $P<0.05$ );观察组强直-阵挛发作、失神发作、失张力发作次数均小于对照组( $P<0.05$ );两组语言智商、操作智商评分均高于治疗前,且观察组高于对照组( $P<0.05$ );两组生活质量评分高于治疗前,且观察组高于对照组( $P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫疗效确切,可减少癫痫发作次数,改善患者认知功能,且不会增加不良反应,是一种安全、有效的联合用药方案。

**关键词:**托吡酯;丙戊酸钠;难治性癫痫;认知功能

中图分类号:R742.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.20.032

文章编号:1006-1959(2022)20-0121-03

## Effect of Topiramate Combined with Sodium Valproate in Treatment of Refractory Epilepsy and its Influence on Adverse Reactions and Seizure Frequency

CHU Chun-mu

(Department of Neurology, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

**Abstract:** Objective To study the clinical effect of topiramate combined with sodium valproate in the treatment of refractory epilepsy and its effect on adverse reactions and the number of seizures. Methods A total of 70 patients with refractory epilepsy diagnosed and treated in our hospital from June 2020 to June 2021 were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 35 cases in each group. The control group was treated with sodium valproate, and the observation group was treated with topiramate on the basis of the control group. The therapeutic effect, number of seizures, cognitive function, quality of life and adverse reactions were compared between the two groups. Results The total effective rate of the observation group (94.29%) was higher than that of the control group (82.86%) ( $P<0.05$ ). The frequency of tonic-clonic seizures, absence seizures and atonic seizures in the observation group were less than those in the control group ( $P<0.05$ ). The scores of language IQ and operation IQ in the two groups were higher than those before treatment, and those in the observation group were higher than the control group ( $P<0.05$ ). The quality of life scores of the two groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). Conclusion Topiramate combined with sodium valproate is effective in the treatment of refractory epilepsy, which can reduce the number of seizures and improve the cognitive function of patients without increasing adverse reactions. It is a safe and effective combination regimen.

**Key words:** Topiramate; Sodium valproate; Refractory epilepsy; Cognitive function

癫痫(epilepsy)是临床常见的精神疾病,是一种由神经元异常放电引起的,以反复癫痫性发作为主要特征的脑功能失调综合征,会造成意识丧失、肌肉强制性收缩等症状,如果不及时治疗会发展为难治性癫痫<sup>[1,2]</sup>。目前,临床对癫痫的发作机制尚未完全明确,无特效治疗药物,主要给予抗癫痫药物治疗<sup>[3]</sup>。丙戊酸钠是不含氮抗癫痫药物,对肌阵挛、失神性癫痫具有良好的疗效<sup>[4]</sup>。但是丙戊酸钠治疗难治性癫痫效果不理想,病情不能得到控制<sup>[5]</sup>。随着临床不断的研究,新型治疗药物不断研发。托吡酯属于新型抗癫痫药物,可通过抑制脑部电压钠通道,限制神经元异常放电,从而发挥神经抑制作用<sup>[6]</sup>。目前,关于托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的效果、安全性

等方面研究较少,尚未完全明确<sup>[7]</sup>。为此,本研究结合 2020 年 6 月-2021 年 6 月在我院诊治的 70 例难治性癫痫患者临床资料,观察托吡酯联合丙戊酸钠对难治性癫痫的治疗效果,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月-2021 年 6 月在佳木斯市中心医院诊治的 70 例难治性癫痫患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 35 例。对照组男 20 例,女 15 例;年龄 23~54 岁,平均年龄(35.19±3.27)岁。观察组男 21 例,女 14 例;年龄 24~56 岁,平均年龄(34.89±3.10)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合临床难治性癫痫诊断标准<sup>[8]</sup>;②均经 MRI 或 CT 确诊<sup>[9]</sup>。排除标

作者简介:褚春沐(1989.8-),女,黑龙江绥化人,硕士,主治医师,主要从事神经病学研究

准:①合并肝、肾、心、脑血管系统等严重疾病者;②合并严重精神障碍者;③依从性较差,不能配合者;④随访资料不完善者。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 采用丙戊酸钠(湖南省湘中制药有限公司,国药准字 H43020873,规格:0.1 g/片)治疗,1次/d,0.2 g/次,连续治疗2周后,逐渐增加至2次/d,依据病情调整剂量,最大剂量每天不超过1.2 g,连续治疗6个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上给予托吡酯(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20020555,规格:25 mg)治疗,2次/d,100 mg/次,疗程同对照组。

1.4 观察指标 比较两组治疗效果、癫痫发作次数、认知功能评分、生活质量评分以及不良反应(恶心、头晕、食欲不振)发生情况。

1.4.1 治疗效果<sup>[10]</sup> 显效:癫痫发作频率减少85%~100%;有效:癫痫发作频率减少50%~84%;无效:癫痫发作频率减少50%以下。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 认知功能<sup>[11,12]</sup> 采用中国修订的韦氏成人智力测验量表评定,对语言智商和操作智商进行评分,言语测验包括知识、领悟、算术、相似性、数字广度及词汇等,操作测验包括数字符号、填图、木块图及图形拼排等,总评分均为100分,评分越高表明认知行为越好。

1.4.3 生活质量<sup>[13]</sup> 包括生理功能、躯体疼痛、社会功能、情感功能4个维度,总评分100分,评分越高表明生活质量越高。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS 21.0 版本对

本研究数据进行统计学处理,符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗效果比较 观察组治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组治疗效果比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	35	19(54.29)	14(40.00)	2(5.71)	33(94.29)*
对照组	35	17(48.57)	12(34.29)	6(17.14)	29(82.86)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=3.895$ , $P=0.024$

2.2 两组癫痫发作次数比较 观察组强直-阵挛发作、失神发作、失张力发作次数均小于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组癫痫发作次数比较( $\bar{x} \pm s$ ,次)

组别	<i>n</i>	强直-阵挛发作	失神发作	失张力发作
观察组	35	4.21±1.45	9.17±2.00	6.06±2.60
对照组	35	8.04±1.10	15.30±3.65	11.20±3.57
<i>t</i>		8.294	11.506	9.326
<i>P</i>		0.011	0.000	0.006

2.3 两组认知功能评分比较 两组语言智商、操作智商评分均高于治疗前,且观察组高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

2.4 两组生活质量评分比较 两组生活质量评分高于治疗前,且观察组高于对照组( $P < 0.05$ ),见表4。

2.5 两组不良反应发生率比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表5。

表3 两组认知功能评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	<i>n</i>	语言智商		操作智商	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	77.31±3.76	115.60±12.78*	78.09±8.65	110.66±12.10*
对照组	35	76.10±4.21	103.51±9.60*	78.16±6.90	96.23±10.54*
<i>t</i>		0.795	4.895	0.913	5.304
<i>P</i>		0.251	0.021	0.472	0.19

注:同组与治疗前比较,\* $P < 0.05$

表4 两组生活质量评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	35	72.10±4.50	89.44±0.70*
对照组	35	7.85±3.77	73.29±0.92*
<i>t</i>		0.703	7.855
<i>P</i>		0.297	0.014

注:同组与治疗前比较,\* $P < 0.05$

表 5 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	恶心	头晕	食欲不振	发生率
观察组	35	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	3(8.57)*
对照组	35	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	4(11.43)

注: \* 与对照组比较,  $\chi^2=0.312$ ,  $P=0.814$

### 3 讨论

难治性癫痫指采用抗癫痫药物正规治疗,且确保血药浓度处于有效范围内,2 年以上疗程仍然未得到有效控制,且严重影响患者日常生活的癫痫<sup>[14]</sup>。相关研究显示<sup>[15]</sup>,难治性癫痫会造成神经系统功能障碍,严重时甚至会出现脑功能障碍,威胁患者的生命安全。丙戊酸钠是临床常用的抗癫痫药物,可激活谷氨酸脱羧酶的生物活性,促进细胞酶稳定性,有效控制钠离子通道,进而实现抗癫痫作用<sup>[16]</sup>。但部分患者治疗效果不理想,应用受限<sup>[17]</sup>。目前,联合用药治疗难治性癫痫成为新的方向,但是缺乏联合用药的统一标准<sup>[18]</sup>。托吡酯属于吡喃果糖氨基磺酸酯化合物,可抑制神经元持续极化,从而阻断异常放电,并缩短放电时间,进而发挥抗癫痫作用<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组( $P<0.05$ ),表明采用托吡酯联合丙戊酸钠对难治性癫痫效果确切,可提高治疗总有效率,是一种有效的联合用药方案。分析认为可能是由于两种药物联合应用,可实现优势互补,双作用机制,进而提高抗癫痫作用<sup>[20]</sup>。同时,本研究显示,观察组强直-阵挛发作、失神发作、失张力发作次数均小于对照组( $P<0.05$ ),提示联合用药可减少癫痫发作次数,促进癫痫临床症状减轻,减轻患者的痛苦。两组治疗后语言智商、操作智商评分均高于治疗前,且观察组高于对照组( $P<0.05$ ),表明托吡酯联合丙戊酸钠可提高患者认知水平,促进日常生活能力的恢复。主要因为托吡酯联合丙戊酸钠可阻止钠离子通道开放,进而减少高频放电后突触易化而发挥抗癫痫作用,进一步促进癫痫发作次数的减少<sup>[21]</sup>。本研究发现,两组治疗后生活质量评分高于治疗前,且观察组高于对照组( $P<0.05$ ),提示联合用药可提升患者生活质量,为良好的治疗提供有利条件,提升其治疗耐受性。此外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明联合用药不良反应少,安全性良好。

综上所述,托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫均具有较高的总有效率,可减少癫痫发作次数,改善认知功能和生活质量,且不良反应少,是一种安全可行的治疗方法。

### 参考文献:

[1] 张薇.托吡酯联合丙戊酸钠治疗儿童癫痫的有效性及安全性[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(18):6-8.

[2] 张晓青,孙素真,唐洪侠,等.托吡酯联合左乙拉西坦对难治性癫痫患儿脑电活动、免疫球蛋白和生活质量的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(18):3537-3540,3591.

[3] 王小亚.托吡酯联合丙戊酸钠对难治性癫痫患者癫痫发作次数及生活质量的影响[J].中国合理用药探索,2018,15(6):12-14.

[4] 闫丽敏,代鸣明.托吡酯联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫的临床疗效及其对炎症反应和神经递质的影响[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(2):108-110.

[5] 范玲,吕晓东.丙戊酸钠缓释片联合托吡酯治疗难治性癫痫临床疗效观察[J].感染、炎症、修复,2020,21(2):113-114.

[6] 陈建明,鹿滨麒,陶录岭.托吡酯片结合丙戊酸钠用于难治性癫痫治疗中的效果评价[J].国际医药卫生导报,2018,24(8):1227-1229.

[7] 张华.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫部分性发作的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(12):1085-1087.

[8] 曹化,仲玲玲,居克举,等.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗青年难治性部分性癫痫的疗效及对认知功能的影响研究[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(1):33-37.

[9] 陈庆贤,陈海,刘丽霞,等.左乙拉西坦与拉莫三嗪治疗丙戊酸无效型成人难治性癫痫部分性发作的效果比较[J].山东医药,2017,57(16):88-90.

[10] 姚宝珍,黄婷婷,袁昊,等.microRNA-34a 和 Notch1 信号通路在颞叶癫痫模型大鼠海马中的表达及作用机制[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(12):932-935.

[11] 沈文,陈兰英,谷婕,等.左乙拉西坦对难治性癫痫患者免疫功能及神经细胞因子的影响[J].贵州医科大学学报,2017,42(12):1456-1460.

[12] 于奇.拉莫三嗪联合丙戊酸钠对脑卒中继发性癫痫患者的治疗效果和安全性研究[J].贵州医药,2018,42(7):823-824.

[13] 叶章海.奥卡西平联合丙戊酸钠治疗对青年难治性部分性癫痫患者认知功能的影响[J].现代诊断与治疗,2017,28(21):3949-3951.

[14] 白焕芳.丙戊酸钠联合拉莫三嗪应用于难治性癫痫治疗中的效果观察[J].现代诊断与治疗,2019,30(11):1824-1825.

[15] Shngh E, Pillai K K, Mehndir Atta M. Characterization of a lamotrigine-resistant kindled model of epilepsy in mice: evaluation of drug resistance mechanisms [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 115(5):373-378.

[16] 王小蟄,凌云.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床应用[J].实用中西医结合临床,2018,18(8):58-60.

[17] 刘明月.拉莫三嗪联合丙戊酸钠对癫痫的治疗效果[J].中国卫生工程学,2018,17(3):455-457.

[18] 田领.拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗对癫痫患儿疗效改善不良事件及预后的影响研究[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(22):103-105.

[19] 郑森磊,黄倩.联合用药治疗青年难治性癫痫的疗效分析[J].深圳中西医结合杂志,2019,29(7):96-97.

[20] 向瑜.拉莫三嗪联合丙戊酸钠对青年难治性癫痫患者认知功能及癫痫发作频率的影响[J].菏泽医学专科学校学报,2020,32(3):4-6.

[21] 刘梅.醒脑静联合拉莫三嗪、丙戊酸钠治疗老年脑卒中继发性癫痫患者的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2017,44(3):551-553.

收稿日期:2021-11-25;修回日期:2021-12-12

编辑/成森