临床研究 ·论 著·

小剂量拉莫三嗪联合丙戊酸完全控制新诊断癫痫后转为拉莫三嗪单药治疗的可行性研究

新疆维吾尔自治区人民医院 冒文娟* 王珊珊 王锋 仲婷,新疆 830000

摘要 目的:探讨小剂量拉莫三嗪(LTG)联合丙戊酸(VPA)完全控制新诊断癫痫后转为拉莫三嗪单药治疗的可行性。方法:选择经小剂量 LTG 联合 VPA 治疗 6 个月后癫痫发作完全控制的 50 例患者,均逐渐停 VPA,应用 LTG 单药治疗。记录患者 6 个月内癫痫发作次数及频率,治疗不良反应发生率,测定停用 VPA 7d、LTG 单药治疗前、LTG 单药治疗 6 个月后患者空腹血糖、胰岛素、体重的变化,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与身体质量指数(BMI),检测 LTG 血药浓度的变化,监测患者脑电图的改变。结果:①本组 47 例完成 6 个月随访,其中 LTG 单药治疗后有 6 例(12.77%)癫痫发作。②VPA 停用 7d、LTG 单药治疗 6 个月后所有患者 BMI[(20.97 ± 1.2)kg/m^2、(20.03 ± 0.29)kg/m^2]、HOMA-IR 均降低[(1.22 ± 0.36)、(1.01 ± 0.11)],治疗不同时间比较,差异有统计学意义(P < 0.05)。③LTG 单药治疗前患者 LTG 血药浓度高于 VPA 停用 7 d(P < 0.05),而 VPA 停用 7 d、LTG 单药治疗 6 个月患者 LTG 血药浓度比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。④LTG 单药治疗 6 个月,癫痫发作与未发作患者 LTG 血药浓度比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。结论:对小剂量 LTG 联合 VPA 治疗完全控制的新诊断癫痫患者转为 LTG 单药治疗,患者复发率低,疗效稳定,患者胰岛素抵抗减轻,安全性高,且 LTG 血药浓度无明显变化。

关键词 拉莫三嗪;丙戊酸;癫痫;单药治疗

中图分类号 R742.1 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190304

Feasibility of conversion to lamotrigine monotherapy after complete control of newly diagnosed epilepsy by low-dose lamotrigine combined with valproic acid *MAO Wen-juan*, WANG Shan-shan, WANG Feng, ZHONG Ting. Xinjiang Uyger Municipal People's Hospital, Xinjiang 830000, China*

Abstract Objective: To investigate the feasibility of lamotrigine monotherapy after complete control of newly diagnosed epilepsy with low-dose lamotrigine (LTG) combined with valproic acid (VPA). Methods: A total of 50 patients with epilepsy completely controlled by 6 months of treatment with low-dose LTG combined with VPA were enrolled in the study. VPA was stopped gradually and LTG monotherapy was adopted. The times and frequency of epilepsy seizure within 6 months were recorded and the incidence of adverse reactions was statistically analyzed. The changes of fasting blood glucose, insulin and body weight at 7d of VPA withdrawal, before and 6 months after LTG monotherapy were measured. The insulin resistance index (HOMA-IR) and body mass index (BMI) were calculated. Changes of LTG blood concentration were detected. EEG changes were monitored. Results: ①All 47 cases were followed up for 6 months. Epilepsy occurred in 6 cases after LTG monotherapy (12.77%). ②At 7th day after VPA withdrawal and after 6 months of LTG monotherapy, BMI [(20.97 ± 1.2) kg/m^2, (20.03 ± 0.29) kg/m^2] and HOMA-IR [(1.22 ± 0.36), (1.01 ± 0.11)] of all patients were decreased, and there were significant differences at different time points (P < 0.05). ③Before LTG monotherapy, LTG blood concentration was higher than that at 7 day of VPA withdrawal (P < 0.05), and there was no significant difference in LTG blood concentration between at 7 day of VPA withdrawal and after 6 months of LTG monotherapy (P > 0.05); ④After 6 months of LTG monotherapy, there was no significant difference in LTG blood concentration between patients with and those without epilepsy attack (P > 0.05). Conclusion: LTG monotherapy can reduce the recurrence rate in patients with newly diagnosed epilepsy completely controlled by low-doses LTG combined with VPA. The curative effect is stable. It can reduce insulin resistance, and safety is high, without causing changes of LTG blood concentration.

Key words Lamotrigine; Valproic acid; Epilepsy; Monotherapy

* 通信作者:冒文娟,E-mail:pzd773270748@163.com

癫痫系慢性中枢神经系统疾病,临床表现为大脑皮层神经元过度放电,引起短暂性、反复发作性中枢神经系统功能紊乱[1]。既往约有 40% 的癫痫患者采用单药无法完全控制癫痫发作[2]。近年来发现,科学、合理的联合用药可发挥协同作用,提高癫痫控制率,主要以拉莫三嗪(LTG)、丙戊酸(VPA)联合治疗为主,但持续、长期应用 VPA 可能引起胰岛素抵抗,导致患者体重增加,部分女性或出现高雄激素血症。王静等[3]建议对小剂量 LTG 联合 VPA 治疗完全控制的癫痫患者可续以 LTG 单药治疗,以提高治疗的安全性。本文分析小剂量 LTG 联合 VPA 完全控制新诊癫痫转 LTG 单药治疗的可行性,报道如下。

资料与方法

一般资料 选择 2013 年 3 月 ~2015 年 12 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 50 例癫痫患者。纳入标准:①均符合国际抗癫痫联盟通过的癫痫诊断标准[4],且经脑电图确诊;②已接受小剂量 LTG 联合 VPA 治疗,癫痫得到完全控制,随访 6 个月未发作;③肝肾功能基本正常;④身体质量指数(BMI)<25 kg/m^2;⑤未服影响内分泌系统药物。排除标准:合并严重精神障碍、颅内活动性病变者;依从性差,不能完成治疗者;酒精依赖或有药物滥用史者;糖耐量异常或伴胰岛素抵抗者;合并恶性肿瘤者;妊娠或哺乳期女性;过敏体质。50 例患者(男 24,女 26);年龄 18 ~48 岁,平均(26.7 ±9.5)岁;病程 7 个月 ~9 年,平均(3.1 ±2.0)年;癫痫发作类型:部分性发作 18 例,全面性发作 32 例;脑电图异常 4 例,包括局灶性痫样放电 1 例,局限性异常 1 例(左颞区),弥散性异常 1 例,双侧尖波 1 例。既往脑外伤史 2 例,高热惊厥史 2 例,缺氧史 5 例。所有患者均知晓并签署知情同意书。

方法 所有患者均逐渐停用 VPA,转为 LTG 单药治疗。VPA(法国 Sanofi-Aventis France 生产,批号 H20090334)口服,联合治疗初始阶段,250 mg/次,2 次/d,完全控制后,逐渐停用 VPA,每 2 周减少剂量的 1/4,8 周内完全停用。LTG(利必通,波兰 GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd 生产,批号 H20110024)成人初始剂量 12.5 mg/次,1 次/d,2 周后改为 25 mg/次,1 次/d,5 周后以 25 mg 为维持剂量,2 次/d。VPA 减量时,LTG 剂量增加至联合治疗的双倍,成人 50 mg/次,2 次/d。

观察指标 ①测定 VPA 停用 7 d(VPA 减量开始 7 d,采血时间点为第 2 周末)、LTG 单药治疗前(VPA + LTG 过渡至 LTG 单药治疗期,采血时间点为第 10 周末)、LTG 单药治疗 6 个月(采血时间点为 LTG 单药治疗 6 个月末)所有患者空腹血糖、空腹胰岛素、体重的变化及各时间点 LTG 血药浓度的变化,LTG 标准品购自美国 Wellcone 公司,采用高液相色谱仪测定血药浓度,空腹血糖及胰岛素测定均采集空腹肘静脉血进行测定,计算患者胰岛素抵抗指数[HOMA-IR =(空腹血糖 × 空腹胰岛素)/22.5]、BMI。②监测 LTG 单药治疗前、治疗 6 个月患者24 h 脑电图变化情况。③观察不良反应发生情况,统计癫痫发作频率及重新加用 VPA 及 LTG 增量情况。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件。计数资料采用构成比(%)表示,进行 χ^2 检验;计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验,重复测量采用方差分析,组内行 LSD-t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

疗效 本组 50 例患者中 47 例(94.00%)完成 6 个月随访,3 例失访,其中 6 例 LTG 单药治疗后癫痫发作,癫痫发作率为 12.77%,6 例患者均在 LTG 增量或加用 VPA 后病情得到控制。

BMI、HOMA-IR 情况 VPA 停用 7d、LTG 单药治疗 6 个月后所有患者 BMI 及 HOMA-IR 均降低治疗不同时间比较,差异有统计学意义($F = 5.617$、4.261,均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 患者 BMI 及 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	BMI(kg/m^2)	HOMA-IR
VPA 停用 7d	20.97 ±1.21$^{\triangle}$	1.22 ±0.36$^{\triangle}$
LTG 单药治疗前	22.26 ±1.67	1.47 ±0.42
LTG 单药治疗 6 个月	20.03 ±0.29$^{\triangle *}$	1.01 ±0.11$^{\triangle *}$

注:与 LTG 单药治疗前比较,$^{\triangle}P<0.05$;与 VPA 停用 7d 比较,$^{*}P<0.05$

不同阶段患者 LTG 血药浓度 LTG 单药治疗前,患者 LTG 血药浓度高于 VPA 停用 7 d($P<0.05$),其余各阶段 LTG 血药浓度比较差异不具统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同阶段患者 LTG 血药浓度比较 (μg/mL,$\bar{x} \pm s$)

时间	LTG
VPA 停用 7d	4.85 ±0.44
LTG 单药治疗前	5.06 ±0.33*
LTG 单药治疗 6 个月	4.26 ±0.57

注:与 VPA 停用 7 d 比较,$^{*}P<0.05$

癫痫发作与未发作患者 LTG 血药浓度比较 LTG 单药治疗 6 个月后,癫痫复发与未复发患者 LTG 血

药浓度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 3。

表 3　LTG 单药治疗 6 个月后 LTG 血药浓度比较

（μg/mL，$\bar{x}\pm s$）

复发情况	LTG
癫痫发作	3.98 ± 1.45
癫痫未发作	4.27 ± 1.89

脑电图变化情况　LTG 单药治疗前，本组 4 例脑电图异常放电患者，随访 6 个月，其中 3 例均恢复正常，患者棘波、慢波、复合波均消失，1 例 LTG 单药治疗前脑电图正常者，出现新发痫样放电。

不良反应　LTG 加量 2 个月后 1 例出现水痘，对症处理后消退；药物转换期出现皮疹 1 例，未经处理，停用 VPA 后消失；LTG 单药治疗 6 个月后出现头痛、出现贫血各 1 例，头痛者未经处理自行缓解，贫血者经血液科治疗后改善。

讨　论

早期多主张新诊癫痫患者采用单药治疗，但其中部分患者癫痫症状无法得到控制，需辅以添加或替换治疗[5]。闫彩萍等[6]发现，癫痫患者应用添加治疗，其药物保留率、癫痫控制率与替换治疗无差别，但两者治疗安全性存在显著差异，采用添加治疗的患者其不良反应发生率较低。王合作等[7]认为对癫痫患者采用联合治疗，其效果及不良反应发生情况均与药物负荷有关，与药物种类及数量无明显联系，因此建议对新诊癫痫患者初始给予联合用药治疗。韦迪岱等[8]发现，LTG、VPA 联合治疗对癫痫部分性发作、典型失神性发作、肌阵挛发作等均有较好的疗效，且安全性肯定。其中 LTG 为广谱抗癫痫药物，属弱二氢叶酸还原酶抑制剂，其可阻滞 Na^+ 通道，作用于神经突触前后膜，减少兴奋性神经递质天冬氨酸、谷氨酸分泌，降低神经元兴奋性，抑制高压 Ca^{2+} 活动[9]。VPA 则同样为抗癫痫常用药物，属肝代谢酶抑制剂，其可通过上调脑内 γ-氨基丁酸（GABA）水平，改善其神经传递功能，抑制神经突触再吸收，下调神经细胞兴奋性，抑制钙钠离子通道。LTG、VPA 联合应用，VPA 可抑制 LTG 代谢，降低其清除率，延长其半衰期，增加 LTG 血药浓度，提高癫痫控制率，但长期应用 VPA 可能导致患者出现胰岛素抵抗，引起体重增加，增加高雄性激素血症发生风险[10]。

罗向阳等[11]指出，LTG 单药治疗癫痫控制率达 40% ~63%，认为 LTG 单药或添加治疗对不同类型癫痫均有肯定的疗效。杨理明等[12]则表示，对 LTG、VPA 联合治疗病情得到完全控制的癫痫患者转用 LTG 单药治疗可提高其耐受性。本研究中，所有新诊癫痫患者初期均采用 LTG、VPA 联合治疗，待癫痫发作完全控制后，逐渐停用 VPA，转为 LTG 单药治疗，持续治疗 6 个月后发现仅 6 例患者癫痫复发，其余表明转 LTG 单药治疗完全控制新诊癫痫可维持药效，治疗稳定性高。同时在转 LTG 单药治疗后，患者 HOMA-IR、BMI 均较转单药治疗前降低，证实联合治疗后转 LTG 单药治疗可控制患者体重，减少 VPA 持续治疗所引起的胰岛素抵抗现象，安全性肯定。高学军等[13]研究发现，癫痫发作期间持续脑电图监测可发现棘波、尖波伴或不伴慢波等异常脑电图改变。本研究中，所有患者在 LTG 单药治疗后，癫痫症状得到控制，脑电图监测发现癫痫样放电减少，脑电图异常患者均基本恢复正常，改善效果显著。此外，本研究还发现，LTG 单药治疗期间，患者 LTG 血药浓度与 VPA 停用 7 d 无明显差异，可能与 LTG、VPA 联合治疗时两者产生有利的药效学协同作用有关[14]。但本研究纳入样本数量较少，后续需扩充样本数量，采取对照实验进行进一步研究，旨在获取更高级别的研究证据，指导新诊癫痫患者的治疗。

参 考 文 献

1　康慧聪，胡琦，刘晓艳，等. 丙戊酸联合拉莫三嗪治疗各型癫痫的疗效及安全性研究[J]. 中华医学杂志，2012，92(17)：1174-1178.
2　章晓富，陈瑛，高慧丽，等. 拉莫三嗪添加-替换治疗丙戊酸治疗无效的癫痫患者的临床疗效观察[J]. 临床神经病学杂志，2014，27(1)：50-52.
3　王静，马瑞莲，邓长林，等. 小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志，2016，36(10)：2486-2488.
4　秦兵，段现来. 解读国际抗癫痫联盟分类和术语委员会对发作和癫痫分类框架术语及概念修订的最新报告(2010)[J]. 中华神经医学杂志，2011，10(2)：109-114.
5　杨理明，陈波，宁泽淑，等. 拉莫三嗪添加治疗对难治性癫痫患儿血清 IL-2、TNF-α 及认知功能的影响[J]. 医学临床研究，2014，31(11)：2212-2213，2214.
6　闫彩萍，郝润喜. 癫痫儿童联用拉莫三嗪与丙戊酸时血药浓度观察[J]. 山西医科大学学报，2013，44(12)：971-972.
7　王合作，孙燕，王少君，等. 复方丹参滴丸辅助西药治疗难治性外伤性癫痫的疗效分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版)，2015，12(4)：54-56.
8　韦迪岱，陈晋，郑文明，等. 拉莫三嗪与丙戊酸钠对改善颅脑损伤后晚期癫痫疗效的比较[J]. 重庆医学，2015，44(22)：3125-3126.
9　朱纪玲，黄梁江，郑彩凤，等. 感染相关的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特点分析[J]. 内科急危重症杂志，2018，24(1)：8-11.
10　张守利，莫亚玲，赵德运，等. 儿童难治性癫痫的治疗进展[J]. 解放军医药杂志，2015，27(7)：113-116.
11　罗向阳，侯国军，牛静，等. 拉莫三嗪添加-替换治疗丙戊酸治疗无效的癫痫患者的效果观察[J]. 山西医药杂志，2015，44(14)：1671-1672.
12　杨理明，陈波，宁泽淑，等. 常规治疗联合拉莫三嗪对儿童难治性癫痫生活质量的影响[J]. 医学临床研究，2014，31(2)：287-289.
13　高学军，薛涛，马利，等. 拉莫三嗪治疗癫痫的临床研究[J]. 现代生物医学进展，2013，13(16)：3095-3098.
14　张冬梅. 拉莫三嗪治疗新诊断的成人部分性癫痫的疗效及其对脑电活动的影响[J]. 中风与神经疾病杂志，2012，29(9)：797-800.

（2017-05-16 收稿　2019-03-05 修回）