

## 丙戊酸钠缓释片 + 托吡酯治疗难治性癫痫患者的临床价值

尹 辉

宁阳县中医院脑病科, 山东 泰安 271400

**【摘要】** 目的 探讨丙戊酸钠缓释片 + 托吡酯治疗难治性癫痫患者的临床价值。方法 选取 2019 年 6 月—2020 年 6 月于本院就诊的 98 例难治性癫痫患者为观察对象, 按随机数表法将其分为观察组 (n=49)、参考组 (n=49)。观察组予以丙戊酸钠缓释片 + 托吡酯治疗, 参考组予以丙戊酸钠缓释片治疗, 对比两组治疗前后脑电活动情况 [ $\alpha$  波、 $\beta$  波数量、癫痫样放电量]; 对比两组治疗前后神经递质 [去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)] 水平; 对比两组不良反应发生情况。**结果** 治疗 12 周, 观察组  $\alpha$  波、 $\beta$  波数量与癫痫样放电量均较参考组低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 12 周, 观察组 NE、DA、5-HT 水平均较参考组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组不良反应发生率为 4.08%, 较参考组的 10.20% 低, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 丙戊酸钠缓释片联合托吡酯治疗难治性癫痫, 有利于控制患者脑电活动, 促进神经递质生成, 具有良好的用药安全性。

**【关键词】** 丙戊酸钠缓释片; 托吡酯治疗; 难治性癫痫; 脑电活动; 神经递质

癫痫是以神经递质异常、神经元微环境电解质失衡等为主要发病机制的慢性神经系统疾病, 目前对于该疾病的治疗多以药物治疗为主。尽管大多癫痫患者的癫痫发作经药物治疗可得到控制, 但有部分患者对抗癫痫药物治疗反应差, 癫痫发作难以控制, 临床将此类患者定义为难治性癫痫。丙戊酸钠缓释片为广谱抗癫痫药物, 其主要作用于中枢神经系统, 可升高脑组织内  $\gamma$ -氨基丁酸的浓度, 发挥抗惊厥作用, 但由于难治性癫痫发病机制复杂, 单药治疗效果并不理想<sup>[1]</sup>。托吡酯为镇痉化合物, 也是由氨基磺酸酯取代单糖的新型抗癫痫药物, 该品可增强抑制性中枢神经递质的作用, 还可降低兴奋性中枢神经递质的作用, 对各类癫痫发作均具有显著疗效<sup>[2]</sup>。为探究丙戊酸钠缓释片联合托吡酯治疗难治性癫痫患者的效果, 本研究选取 2019 年—2020 年 6 月 98 例难治性癫痫患者予以分组治疗, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 6 月—2020 年 6 月于本院就诊的 98 例难治性癫痫患者为观察对象, 按随机数表法将其分为观察组 (n=49)、参考组 (n=49)。纳入标准: 符合《实用神经病学 (第 4 版)》<sup>[3]</sup> 中难治性癫痫相关诊断标准; 病程  $\geq 2$  年, 且每月癫痫发作次数  $> 4$  次。排除标准: 对研究使用药物存在过敏史; 心肝肾等重要脏器严重受损。本研究经医学伦理委员会审批通过, 患者及家属知情同意并签署《知情同意书》。观察组女 20 例, 男 29 例; 年龄 7 ~ 47 岁, 平均 (16.51  $\pm$  5.50) 岁; 癫痫发作类型: 局灶性发作 35 例, 全面性发作 14 例。参考组女 22 例, 男 27 例; 年龄 7 ~ 50 岁, 平均 (17.23  $\pm$  4.42) 岁; 癫痫发作类型: 局灶性发作 33 例, 全面性发作 16 例。两组一般资料差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 方法 参考组予以丙戊酸钠缓释片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H19991395,规格:0.2g/片)治疗,饭后整片吞服,初始剂量为 0.2g/次,1 次/d,依据症状改善程度适量调整服药频率为 2 次/d,最高剂量应 $\leq$ 1.2g/d。观察组在参考组基础上加服托吡酯(浙江华海药业股份有限公司,国药准字 H20213270,规格:100mg/片),初始剂量为 100mg/次,早、晚饭后服用,连续服用 1 周后,每周增加剂量 25~50mg,分 2 次服用,最高剂量应 $\leq$ 400mg/d,若患者不耐受,则降低剂量增加量,或延长剂量调整时间间隔。两组均持续治疗 12 周。

1.3 观察指标 ①于治疗前、治疗 12 周采用 NT9200-16D 型数字脑电图仪检查两组患者的脑电活动情况,记录患者 30s 内的  $\alpha$  波(8~13Hz)、 $\beta$  波(14~30Hz)数量,以及 20min 内的癫痫样放电量。②患者于治疗前、治疗 12 周抽取晨起空腹静脉血 4mL,以 4100r/min 的转速离心 12min,吸取上层血清备检,采用荧光分光光度计法检测血清去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、多巴胺(Dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)水平变化,检测试剂盒由南京轩凯生物科技有限公司提供,操作严格按照试剂盒说明书进行。③记录两组治疗 12 周内发生的不良反应,包括胃肠道反应、嗜睡、体质量变化、甲状腺功能减退,统计不良反应发生率。

1.4 统计学分析 运用 SPSS22.0 统计学软件分析研究数据,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,以  $t$  检验;计数资料采用(%)表示,以  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对比两组治疗前后脑电活动情况 如表 1 所示,治疗前,两组  $\alpha$  波、 $\beta$  波、癫痫样放电

量差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 12 周,观察组  $\alpha$  波、 $\beta$  波数量与癫痫样放电量均较参考组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 对比两组治疗前后神经递质水平 如表 2 所示,治疗前,两组 NE、DA、5-HT 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 12 周,观察组 NE、DA、5-HT 水平均较参考组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.3 对比两组不良反应发生情况 如表 3 所示,观察组不良反应发生率较参考组低,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

癫痫是一种大脑神经元突发性异常发电,造成短暂的大脑功能障碍的慢性疾病,由于异常放电的起始部位与传递方式的不同,癫痫发作可表现为运动、自主神经、精神障碍等,严重影响患者的身心健康与认知能力,甚至危及生命<sup>[4]</sup>。丙戊酸钠缓释片的主要成分为丙戊酸钠、丙戊酸,一方面,其可作用于大脑神经元突触后感受器,增强  $\gamma$ -氨基丁酸的抑制作用,同时降低兴奋性神经递质的浓度,另一方面,丙戊酸钠还能改变大脑神经细胞膜钠离子、钙离子的通透性,以此提高动作电位阈值,进而控制患者的脑电活动,发挥抗癫痫的药效<sup>[5]</sup>。但本研究结果显示,观察组治疗 12 周后的  $\alpha$  波、 $\beta$  波数量与癫痫样放电量均较参考组低( $P < 0.05$ ),这表示与单独应用丙戊酸钠相比,丙戊酸钠缓释片+托吡酯在控制难治性癫痫患者的脑电活动方面更具优势,究其原因:丙戊酸钠缓释片为原发性大发作与失神小发作的首选药物,对于部分性发作疗效不佳,又因难治性癫痫的危险因素与癫痫持续状态、脑器质性损害等相关,部分患者有多种癫痫类型同时存在,故单独应用难以获得理想疗效。托吡酯可作为  $\gamma$ -氨基丁酸受体介导的电流阳性变构调节剂,服用后能够选择性阻断依赖性钠离子通道,进而限制神经元持续去极化所导致的反复电位发放,增加  $\gamma$ -氨基丁酸激活受体的频率,加强氯离子内流,将其

表 1 对比两组治疗前后脑电活动情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$\alpha$ 波 (n/30s)		$\beta$ 波 (n/30s)		癫痫样放电量 (n/20min)	
		治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
观察组	49	33.08 ± 4.01	21.65 ± 3.01 $\Delta$	23.30 ± 3.97	15.83 ± 3.85 $\Delta$	22.20 ± 2.31	15.80 ± 2.42 $\Delta$
参考组	49	32.97 ± 4.04	24.23 ± 4.05 $\Delta$	23.68 ± 4.02	18.20 ± 3.64 $\Delta$	22.37 ± 2.40	17.86 ± 3.24 $\Delta$
<i>t</i>		0.135	3.579	0.471	3.131	0.357	3.566
<i>P</i>		0.893	0.001	0.639	0.002	0.722	0.001

注: 与同组治疗前相比,  $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 对比两组治疗前后神经递质水平 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu$  g/L)

组别	例数	NE		DA		5-HT	
		治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
观察组	49	64.67 ± 7.54	92.03 ± 9.85 $\Delta$	191.75 ± 31.18	224.45 ± 23.24 $\Delta$	236.45 ± 39.78	389.15 ± 12.57 $\Delta$
参考组	49	65.08 ± 7.31	84.70 ± 11.02 $\Delta$	192.54 ± 30.60	209.01 ± 21.21 $\Delta$	237.53 ± 40.49	379.28 ± 15.20 $\Delta$
<i>t</i>		0.273	3.471	0.127	3.435	0.133	3.503
<i>P</i>		0.785	0.001	0.899	0.001	0.894	0.001

注: 与同组治疗前相比,  $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 对比两组不良反应发生情况 (n/%)

组别	例数	胃肠道反应	嗜睡	体质量变化	甲状腺功能减退	总发生
观察组	49	2(4.08)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.08)
参考组	49	3(6.12)	1(2.04)	0(0.00)	1(2.04)	5(10.20)
$\chi^2$						1.385
<i>P</i>						0.239

与丙戊酸钠联合应用,可进一步减少动作电位数目,以此改善患者的脑电活动。与此同时,本研究结果显示,观察组治疗 12 周后的 NE、DA、5-HT 水平均较参考组高 ( $P < 0.05$ ),这表明丙戊酸钠缓释片联合托吡酯治疗难治性癫痫,有助于促进神经递质生成。癫痫性放电与神经递质关系密切,若兴奋性、抑制性神经递质间失衡,神经元膜不稳定,则可产生癫痫性放电。丙戊酸钠可通过激活谷氨酸脱羧酶的生物学作用,促使  $\gamma$ -氨基丁酸积聚于大脑内,并对  $\gamma$ -氨基丁酸代谢酶产生抑制作用,而托吡酯能够抑制海人藻酸所诱发的电流,进而对海马突触诱发的 AMPA 亚型谷氨酸受体反应产生抑制作用,两者联合应用能够维持神经元微环境的电解质平衡,有利于调节兴奋性与异质性神经递质间平衡。此外,本研究结果显示,两组不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ),可见丙戊酸钠缓释片与托吡酯联合应用的安全性良好。

综上所述,丙戊酸钠缓释片联合托吡酯治疗

难治性癫痫,有利于控制患者脑电活动,促进神经递质生成,具有良好的用药安全性。

### 参考文献

- [1] 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(02):113-114.
- [2] 梅露露,陈国军.加巴喷丁联合卡马西平、托吡酯治疗难治性部分性癫痫患者的效果[J].河南医学研究,2021,30(25):4750-4752.
- [3] 吕传真,周辅良.实用神经病学(第4版)[M].上海:科学技术出版社,2014,633-656.
- [4] 赵晓静.左乙拉西坦联合卡马西平与托吡酯治疗难治性癫痫的临床效果和安全性[J].中国现代药物应用,2020,14(22):207-209.
- [5] 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(02):108-110.