

丙戊酸联合左乙拉西坦治疗老年卒中后癫痫的效果观察

黄 勇, 宋文明, 林晰敏 (广东省廉江市人民医院神经内科, 广东廉江 524400)

摘 要: **目的** 观察丙戊酸联合左乙拉西坦治疗老年卒中后癫痫(PSE)的临床效果及安全性。**方法** 120例老年PSE患者随机分为A、B、C组3组, 分别采用丙戊酸、左乙拉西坦、丙戊酸联合左乙拉西坦治疗。治疗1 a后, 评估3组的疗效, 采用蒙特利尔认知评价量表评价其认知功能, 并统计其不良反应。**结果** C组的疗效优于A、B组($P<0.05$)。A组治疗后的MOCA总分低于B、C组($P<0.05$)。3组不良反应发生情况的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 采用丙戊酸联合左乙拉西坦治疗老年PSE可以提高疗效, 同时不损伤患者的认知功能, 也不增加不良反应, 值得推荐应用。

关键词: 卒中后癫痫; 老年人; 丙戊酸; 左乙拉西坦

中图分类号: R 587.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)03-0339-03

Clinical effect of valproic acid combined with levetiracetam in the treatment of post stroke epilepsy in the elderly

HUANG Yong, SONG Wen-ming, LIN Xi-min (Department of Neurology, the People's Hospital of Lianjiang, Lianjiang 524400, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect and safety of valproic acid combined with levetiracetam in the treatment of post stroke epilepsy in the elderly. **Methods** One hundred and twenty elderly patients with PSE were divided into Group A, B and C by random number table method. Group A was treated with valproic acid, Group B was treated with levetiracetam and Group C was treated with valproic acid combined with levetiracetam. After 1 year of treatment, the curative effect of the three groups was evaluated. The montreal cognitive assessment scale was used to evaluate the cognitive function of the three groups, and the adverse reactions of the three groups were statistically analyzed. **Results** The curative effect of the Group C was significantly better than that of the Group A and B ($P<0.05$). Group A had the total MOCA score significantly lower than that Group B and Group C after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The application of valproic acid combined with levetiracetam in the treatment of PSE in the elderly can improve the curative effect without damaging their cognitive function and increasing the incidence of adverse reactions. It is worth clinical promotion.

Key words: post stroke epilepsy; the elderly; valproic acid; levetiracetam

卒中后癫痫(post stroke epilepsy, PSE)是神经内科常见病, 也是脑卒中常见的并发症^[1]。鉴于脑卒中患者日益增多, PSE的发病率也逐年上升, 其中60岁以上的癫痫患者中约40%以上是PSE^[2-3]。采用药物控制癫痫是公认的有效措施, 但只有约50%患者能单药控制不再发作^[4], 特别是PSE的发作类型和机制非常复杂, 因此临床常建议联合用药^[5]。我们采用左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年癫痫, 取得良好的效果, 现报道如下。

1 资料和方法

基金项目: 湛江市科技计划项目(No.2017B01223)

收稿日期: 2017-12-16; 修订日期: 2018-04-15

作者简介: 黄 勇(1983-), 男, 学士, 主治医师。

1.1 病例与分组

选取在2014年6月-2016年8月期间在廉江市人民医院神经内科治疗的老年PSE患者作为研究对象。纳入标准: (1) PSE的诊断参考国际抗癫痫联盟制定的标准^[6]; (2) 所有患者均 ≥ 60 岁。排除标准: 肿瘤、进行性神经系统疾病、短暂性脑缺血发作以严重心、肝、肾功能异常等。入选120例, 随机分为A、B、C组, 每组40例。A、B、C组的年龄分别为(65.4 ± 6.8)、(64.2 ± 6.6)和(63.7 ± 7.53)岁, 病程分别为(6.1 ± 1.4)、(6.5 ± 1.2)和(6.8 ± 1.9)个月。3组患者的年龄、病程及下述一般情况的差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表1。本组所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

表1 3组的一般情况比较 (例)

组别	男/女	卒中类型			癫痫发作类型			早发型	迟发型
		脑出血	脑梗死	单纯发作	全身强直阵挛发作	复杂发作	混合性发作	癫痫	癫痫
A组	27/13	9	31	16	18	4	2	26	14
B组	30/10	12	28	18	17	4	1	27	13
C组	29/11	10	30	19	15	3	3	24	16

3组比较均 $P>0.05$

3组均给予奥拉西坦营养神经、拉贝洛尔降压、立普妥降脂、阿司匹林或华法林抗凝等常规治疗。如出现癫痫持续状态则给予地西泮静脉点滴，滴速视抽搐情况而调节。在上述基础上，A组给予丙戊酸钠缓释片(赛诺菲制药有限公司，国药准字H20140125)15~30 mg/(kg·d)，每天分3次口服。B组首先给予左乙拉西坦片(比利时UCB Pharma S.A，批准文号H20140642)250 mg/d，每天分2次口服，每天分2次口服，如癫痫症状仍未控制，左乙拉西坦的剂量还可逐渐增加，但不能超过3 g。C组的治疗方案是口服丙戊酸钠缓释片+左乙拉西坦片，丙戊酸钠缓释片和左乙拉西坦片的剂量及用法同A组和B组。早发型癫痫和迟发型癫痫分别治疗3、12个月后逐渐减少药量直到停药，癫痫复发则建议终身用药。

1.2 评价标准

治疗1 a后，评价3组的疗效(完全控制、显效、有效和无效)，采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MOCA)评价3组PSE患者的认知功能，统计3组的不良反应(失眠、皮疹、感觉异常、恶心呕吐、腹泻、腹痛、肝功能异常)。疗效的判断标准：完全控制为无癫痫发作；显效、有效和无效分别定义为癫痫发作次数较治疗前减少 $\geq 75\%$ 、 $50\%\sim 74\%$ 和 $<50\%$ ^[5]。

1.4 统计学处理

使用SPSS22.0统计软件，采用 χ^2 检验及fisher确切概率法、秩和检验、配对 t 检验、方差检验及 q 检验分析数据，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

C组的疗效优于A、B组(均 $P<0.05$)，见表2。

2.2 3组治疗前后的认知功能比较

B、C组治疗后的MOCA总分明显高于同期的A组($P<0.01$)，见表3。

2.3 不良反应

3组不良反应发生情况的差异均无统计学意义

(均 $P>0.05$)，见表4。

表2 3组的疗效比较 (例)

组别	<i>n</i>	完全控制	显效	有效	无效
A组	40	6	16	10	8
B组	40	5	17	11	7
C组	40	13	21	5	1

C组与A、B组比较： $P<0.05$

表3 3组治疗前后的MOCA总分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A组	40	26.7 $\pm$ 1.0	26.5 $\pm$ 0.8
B组	40	26.6 $\pm$ 0.7	27.3 $\pm$ 0.6 ^a
C组	40	26.9 $\pm$ 0.9	27.1 $\pm$ 0.7 ^a

与A组比较：^a $P<0.01$

表4 3组的不良反应比较 (例)

组别	失眠	皮疹	感觉异常	恶心呕吐	腹泻	腹痛	肝功能异常
A组	3	2	4	2	2	2	1
B组	1	2	3	4	2	1	0
C组	3	1	5	5	1	0	2

3组比较均 $P>0.05$

3 讨论

癫痫是一种由于大脑神经元异常放电而导致短暂中枢神经系统功能障碍的慢性疾病^[7]。本研究C组的疗效明显优于其他两组，提示联合用药可提高老年PSE的疗效，其他地区也类似的报道^[8]。其原因可能是：丙戊酸可增加老年PSE患者脑组织内 γ -氨基丁酸浓度，从而增强抑制性氨基酸后突触的作用^[9]；同时还可以影响钠通道和钙通道，起到稳定神经元细胞膜，最终抑制癫痫发作的作用^[10]。左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物，对正常神经元活性不产生影响，但可通过结合中枢神经突触囊泡蛋白(Synaptic vesicles, SV)的亚型SV2A亚基，进而抑制神经元异常放电^[11]。此外，左乙拉西坦还抑制N型 Ca^{2+} 通道^[12]，因此两种药物联合应用后，可增加药代动力

学和加强药效学,进而产生协同治疗作用^[13]。

癫痫由于发作易感性持续存在,常导致患者出现认知功能障碍。老年PSE患者还受到脑卒中病情的影响,认知功能障碍更是常见^[7],因此老年PSE患者选用抗癫痫药物时还应考虑到药物对老年人认知功能所造成的影响^[14]。B、C组治疗后的MOCA总分明显高于A组,而且B组治疗后的MOCA总分明显高于治疗前,提示左乙拉西坦可改善老年PSE患者的认知功能,分析原因可能如下:(1)左乙拉西坦可作用老年PSE患者的认知功能有关的海马CA1区^[7],从而改善老年PSE患者的认知功能;(2)左乙拉西坦可促进ATP生成,进而改善老年PSE患者脑组织的能量供应^[7];(3)左乙拉西坦可促进乙酰胆碱合成从而维持胆碱能神经元的正常传递,进而影响老年PSE患者的注意力和语言中枢的代谢^[15]。

抗癫痫药物的不良反应关系到老年PSE患者的生活质量。3组各种不良反应发生率的差异无统计学意义,说明左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年PSE并没有增加不良反应的发生,其他地区也有类似的报道^[5]。这可能与左乙拉西坦的药动学曲线是线性,口服蛋白结合率非常低,而且不经肝脏代谢,也不诱导细胞色素P450酶系统,而是主要以原型通过尿液迅速排出体外有关^[16]。

综上所述,左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗老年PSE可以提高疗效,同时又不损伤老年PSE患者的认知功能,也不增加不良反应,值得推荐。

参考文献:

- [1] 陈家林,曾雪峰,陈丽.脑卒中后癫痫的临床特点及相关因素分析[J].西部医学,2017,29(8):1125-1128.
- [2] 王爱凤,刘志勇,赵丽娜.平痫颗粒制备及治疗脑卒中后癫痫30例临床观察[J].中成药,2014,36(9):2005-2007.
- [3] Hsieh C Y, Lai E C, Yang Y H, et al. Comparative stroke risk of antiepileptic drugs in patients with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 172-180.
- [4] 许飞,孙红斌.单药治疗癫痫患者停药后复发的高危因素研究[J].中华神经医学杂志,2014,13(10):1053-1055.
- [5] 林岚,王晓燕,杨淑,等.丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床观察[J].中国药房,2016,27(33):4634-4637.
- [6] 徐菲,金平,王玉.脑卒中后癫痫发作的相关危险因素分析[J].中华疾病控制杂志,2017,21(2):179-182.
- [7] 黄从刚,卞红强,罗正利,等.左乙拉西坦和托吡酯治疗癫痫疗效和安全性的系统评价[J].中华神经医学杂志,2014,13(5):499-503.
- [8] Dinopoulos A, Attilakos A, Paschalidou M, et al. Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: a prospective study[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 820-823.
- [9] 李国选.丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗卒中后癫痫的疗效比较[J].临床合理用药,2015,8(5):55-56.
- [10] 王静,马瑞莲,邓长林.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.
- [11] Cortes-Altamirano J L, Olmos-Hernández A, Bonilla-Jaime H, et al. Levetiracetam as an antiepileptic, neuroprotective, and hyperalgesic drug[J]. *Neurol India*, 2016, 64(6): 1266-1275.
- [12] De Reuck J L, Van Maele G. Seizures and epilepsy in patients with a posterior circulation infarct[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(1): 1-4.
- [13] Halliday A J, Campbell T E, Razal J M, et al. In vivo biocompatibility and in vitro characterization of polylactide-co-glycolide structures containing levetiracetam, for the treatment of epilepsy[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100(2): 424-31.
- [14] 谭辰辰,郁金泰,谭兰.卒中后癫痫研究进展[J].中国卒中杂志,2017,12(4):299-301.
- [15] 陈伟,施德,刘振国.左乙拉西坦添加治疗青年难治性部分性癫痫患者的效果及对认知功能的影响[J].实用医学杂志,2013,29(3):456-458.
- [16] 周家帆,杨辉.左乙拉西坦用于中老年部分性发作癫痫患者的疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(6):1621-1622.