

丙戊酸和拉莫三嗪治疗儿童失神癫痫的临床研究

黄铁栓, 朱金兰, 李冰, 胡雁, 陈黎, 廖建湘

(深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026)

[摘要] 目的 评价丙戊酸和拉莫三嗪单药治疗儿童失神癫痫的临床疗效。方法 通过典型临床表现和视频脑电图(过度换气诱发实验阳性)确诊儿童失神癫痫,将患者进行随机开放对照分组研究。分别给予丙戊酸和拉莫三嗪单药治疗,随访1年,观察患者的发作控制情况,脑电图的改善以及不良反应。结果 共有48例入组,45例患者完成观察,其中丙戊酸治疗组23例,拉莫三嗪治疗组22例。丙戊酸组在服药12月时有17例实现无发作,其中15例脑电图无痫样放电。拉莫三嗪组在服药12个月时12例无发作($P>0.05$),其中6例脑电图无痫样放电($P<0.05$)。所有患者均未见严重不良反应。结论 丙戊酸和拉莫三嗪均为治疗儿童癫痫的安全有效药物;丙戊酸控制痫样放电可能优于拉莫三嗪。
[中国当代儿科杂志,2009,11(8):653-655]

[关键词] 丙戊酸;拉莫三嗪;失神癫痫;儿童

[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)08-0653-03

Valproic acid versus lamotrigine as a monotherapy for absence epilepsy in children

HUANG Tie-Shuan, ZHU Jin-Lan, LI Bing, HU Yan, CHEN Li, LIAO Jian-Xiang. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Email: hts249@163.com)

Abstract: Objective To compare the efficacy of valproic acid (VPA) and lamotrigine as a monotherapy for absence epilepsy in children. **Methods** A randomized, open-label design was used. Childhood absence epilepsy was diagnosed based on the presence of typical seizures and video-EEG findings. Eligible patients were randomly treated with VPA or lamotrigine. All patients were followed up for 12 months. **Results** Forty-five out of 48 eligible children completed the study. There were 23 children in the VPA group and 22 children in the lamotrigine group. Seventeen children were seizure-free in the VPA group 12 months after treatment. Fifteen out of the 17 children showed normal EEG (no epileptic-formed discharge). Twelve children were seizure-free in the lamotrigine group 12 months after treatment. The proportion showing normal EEG in the lamotrigine group (6/22, 27.3%) was significantly lower than that in the VPA group (15/23, 65.2%) ($P<0.05$). Severe adverse effects were not found in both groups. **Conclusions** Both VPA and lamotrigine are safe and efficacious for treatment of absence seizures in children. VPA appears to be better than lamotrigine in tapering epileptic-formed discharge.
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(8):653-655]

Key words: Valproic acid; Lamotrigine; Absence epilepsy; Child

儿童失神癫痫是儿童癫痫中较为常见的一种类型,在我国,治疗儿童失神癫痫的首选药物一直是丙戊酸。但对于某些不适合应用丙戊酸治疗的患者,如肥胖、肝功能异常者,甚至少数由于服用丙戊酸而加重发作的患者,缺少替代药物^[1]。近年来拉莫三嗪在抗癫痫治疗中得到广泛应用,据文献报道以及我们的临床观察发现其治疗儿童典型失神发作效果良好^[2,3]。但目前国内对这两种药物在治疗儿童失神癫痫方面的临床疗效以及对患儿的影响缺乏系统性的比较研究。我们自2002年1月至2007年7月期间对在我院治疗的儿童失神癫痫进行了随机开放对照研究,分别对两种药物的单药治疗及联合治疗的结果进行了分析比较。

1 对象与方法

1.1 入组对象

年龄3~12岁新诊断的儿童失神癫痫,男女不限,均须符合国际抗癫痫联盟表述的典型失神发作的临床表现。所有入组患者经视频脑电图并过度换气1~3 min可诱发发作,发作期脑电图均表现为全导同步3Hz棘慢波(2.5~4 Hz),发作间期脑电图背景正常,患儿智力发育正常,不伴有其他类型发作,头颅CT或MRI检查均正常。入组前均未使用任何药物治疗。符合以上条件者还需除外以下情

[收稿日期]2008-12-25;[修回日期]2009-01-13

[作者简介]黄铁栓,男,硕士,副主任医师。主攻方向:儿科神经系统疾病。

况:①失神伴明显眼睑肌阵挛或面部肌肉阵挛;②经脑电图证实患儿属额叶失神或颞叶失神发作者。③影像学检查有脑结构异常者;④伴有进行性神经系统疾病者;⑤伴有重要脏器功能如肝功能,肾功能,血液系统等异常者。

1.2 分组及治疗方法

将患儿随机分成两组,一组给予丙戊酸缓释片(500 mg/片)或口服溶液(40 mg/mL)单药治疗,剂量每日15 mg/kg,分两次口服。服药一周后如仍有发作,增加至每日20 mg/kg。最大剂量每日30 mg/kg。检测血药浓度达到60~90 μg/mL之间时维持治疗。如药物已达最大剂量且药物浓度也已达有效浓度后一个月仍有发作,则加用拉莫三嗪治疗,起始剂量为每日0.15 mg/kg,每两周增加每日0.15 mg/kg。维持剂量为每日2~5 mg/kg。另一组为拉莫三嗪单药治疗,起始剂量为每日0.5 mg/kg,分两次口服,服用两周,之后每两周增加每日0.5~1 mg/kg。剂量达到每日2~5 mg/kg开始评价疗效。最大剂量为每日10 mg/kg。达到最大剂量后一个月无效者则加用丙戊酸治疗,起始剂量为每日10 mg/kg,最大剂量为每日20 mg/kg。治疗前及治疗后一年采用韦氏儿童智力量表检测智商。

1.3 临床监测和疗效评判

分别于治疗后7 d,1、3、6个月以及1年各时间点观察记录患儿的发作情况,不良反应,血常规及肝肾功能检查。临床发作控制后6个月和12个月各复查一次脑电图。服用丙戊酸的女孩分别在服药前和服药后6个月、12个月做盆腔超声检查。药物达到有效剂量后临床无发作且过度换气无发作同期脑电图无异常者或临床无发作,过度换气时脑电图虽出现全导同步3Hz棘慢波,但患儿无临床发作者为完全控制;平时无发作,过度换气仍可诱发发作或平时发作减少50%以上为部分控制;其余为无效。所有患儿均通过定期复诊或电话随访1年。

1.4 统计学方法

采用计数资料的 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床疗效

符合入组条件的患儿48例,男17例,女31例。年龄6~10岁,中位数7岁。病史6~12月,中位数9月。36例发作间期脑电图有局灶性棘慢波单发或全导棘慢波爆发,其余12例发作间期脑电图未发现异常癫痫样放电。其中1例服用丙戊酸失访,2例因服用拉莫三嗪因出现皮疹而退出观察,其余45例完成观察。本组病例中有癫痫家族史者7例,11例有热性惊厥病史。采用韦氏儿童智力量表检测智商均在正常范围(表1)。

单药服药1个月时丙戊酸组16例完全控制;拉莫三嗪组2例无发作。3个月时两组无发作人数分别为17例和9例,6个月以后分别为17例和12例(表2)。在丙戊酸组6例单药治疗无效,添加拉莫三嗪治疗后5例发作完全控制,1例无效。拉莫三嗪组中10例单药无效,加用丙戊酸后7例无发作,1例部分控制,2例无效。

45例患者中,使用丙戊酸或拉莫三嗪单药治疗共29例完全控制(64.4%),通过联合治疗完全控制病例增加了12例,共41例。其余4例中,1例部分控制,3例无效。

2.2 脑电图

脑电图完全正常:丙戊酸组在控制发作6个月时10例,12个月时15例;拉莫三嗪组6个月时4例,12个月时6例。脑电图过度换气仍可见3 Hz全导同步放电但无发作:丙戊酸组6个月时9例,12个月时4例;拉莫三嗪组6个月时7例,12个月时5例(见表2)。联合治疗的12例无发作患者中,6月时6例完全正常,12个月时7例完全正常。

表1 两组患者的临床特征

	例数	平均年龄(岁)	性别(男/女)	平均病程(月)	平均起病年龄(月)	热性惊厥史(例)	癫痫家族史(例)
丙戊酸组	23	7	10/23	7.8	8	7	1
拉莫三嗪组	22	6	16/16	10	7	4	6

表2 两组患者单药治疗疗效比较

例数	无发作率(%)				每日平均药物剂量(mg/kg)		脑电图+过度换气(例,%)			
					3月	12月	无发作无放电		无发作有放电	
	1月	3月	6月	12月			6月	12月	6月	12月
丙戊酸组	23	16(69.6)	17(73.9)	17(73.9)	21.34(15~25)	26.75(15~30)	10(43.5)	15(65.2)	9(30.4)	4(8.7)
拉莫三嗪组	22	2(9.0)	9(40.9)	12(54.5)	4.7(2~8)	6.5(2~10)	4(18.2)	6(27.3) ^a	7(36.4)	5(27.3)

a:与丙戊酸组比较, $P < 0.05$

2.3 不良反应

除有两例服用拉莫三嗪的患儿(均为女孩)因出现全身过敏性皮疹而退出观察以外,其余所有患者均未见严重不良反应,4例服用拉莫三嗪患儿在加量过程中出现轻度头晕,恶心,1例出现困倦,乏力,减慢加量速度后症状消失。7例服用丙戊酸的患者出现短暂转氨酶升高,经保肝治疗后恢复正常。无严重肝功能损伤、肝坏死甚至肝功能衰竭病例,也未发现体重明显增加的患者,女性患者超声检查均未发现多囊卵巢。

3 讨论

长期以来丙戊酸治疗儿童失神癫痫已取得很好疗效,近年来有报道拉莫三嗪治疗儿童失神发作也有良好疗效^[3],而且对脑电图异常放电也有改善作用^[4]。各种抗癫痫治疗指南中,也将丙戊酸和拉莫三嗪同列为治疗失神发作的一线药物^[5]。本研究结果显示,由于丙戊酸无需缓慢加量,所以起效迅速,治疗1个月时其无发作控制率已接近最大值。此后虽然增加剂量,但疗效增加并不明显。另一方面,由于拉莫三嗪要采取梯度式的缓慢加量,随着剂量不断接近有效剂量,其无发作率也随之提高,在治疗6个月才达到其最大控制率,可见其治疗剂量的个体差异较大。据此我们认为,如果丙戊酸最大治疗剂量达到每日30 mg/kg仍不能完全控制发作,应考虑换药或添加药物治疗。而拉莫三嗪由于加量过程较长,治疗剂量的个体差异较大,所以应根据患者对药物的敏感性和耐受性制定个体化治疗方案。对服药早期未能控制发作的患者,不宜过早判定无效,在患者无不良反应的基础上,应在达到有效剂量时评价疗效。在最大剂量达到每日10 mg/kg仍未能控制发作时,应考虑换药或添加药物治疗。在治疗6个月以上的患者中,丙戊酸和拉莫三嗪单药治疗的无发作率相似(分别为73.9%和54.5%),二者差异无显著性;而治疗12个月的脑电图恢复正常的比率丙戊酸高于拉莫三嗪,似乎说明丙戊酸抑制癫痫样放电优于拉莫三嗪。但这些结果也可能与我们的样本量较小有关,有必要进一步扩大样本量研究。

在不良反应方面,个别患者长期服用丙戊酸会自觉反应迟钝,记忆力降低等认知功能下降和体重增加^[6]。近年来国外有学者发现丙戊酸对女性患者,特别是青春期女性患者可能会导致内分泌失调,如雄激素增多症,卵巢功能异常,多囊卵巢等^[7],而拉莫三嗪作为新一代抗癫痫药物,常见的副作用是

药物过敏^[8],对于过敏体质的患者特别是对其他抗癫痫药物过敏者应慎用。本项研究中所有患儿对两种药物均表现出良好的依从性。本组资料显示,除2例服用拉莫三嗪的患者因出现过敏性皮疹而退出观察之外,其他所有患者均完成观察。其安全性和疗效仍值得肯定。服用丙戊酸的患者虽有7例出现转氨酶增高,经药物治疗后均恢复正常。

失神发作一般比较频繁,疗效及起效速度往往是医生选择药物的首要考虑。但由于患者需长期服药,所以耐受性和安全性也非常重要^[9]。丙戊酸和拉莫三嗪虽然均可作为首选药物,但在治疗时应根据患者的实际情况选择药物。对于一般无明显禁忌症的患者或有过敏体质的患者,由于丙戊酸起效快,疗效好^[10],仍应作为首选。而对于某些肝功能异常,过度肥胖,或丙戊酸疗效差的患者,拉莫三嗪是一种较为理想的替代药物^[11]。对于二者任何一种单药治疗疗效不佳的患者,两种药物的联合应用可提高疗效,但应注意两者剂量的调整。

[参 考 文 献]

- [1] Lerman Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Shahar E, Mermen P. Absence seizures aggravated by valproic acid [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(7):941-943.
- [2] 杨少青,廖卫平,何小诗. 拉莫三嗪单药治疗各型癫痫的开放性自身对照临床研究[J]. *临床神经电生理学杂志*, 2005, 4(2):81-84.
- [3] Holmes GL, Frank LM, Sheth RD, Philbrook B, Wooten JD, Vuong A, et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res*, 2008, 82(2-3):124-132.
- [4] Akman CI, Holmes GL. The effect on lamotrigine of EEGs of children and adolescents with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(4)420-423.
- [5] 周东,吴欣桐,刘凌,杨天华,洪震. “国际抗癫痫联盟关于单药治疗癫痫发作及癫痫综合征治疗指南”简介[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(3):207-209.
- [6] Biton V, Levisohn P, Hoyler S, Vuong A, Hammer AE. Lamotrigine versus valproate monotherapy—associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial [J]. *J Child Neurol*, 2003, 18(2):133-139.
- [7] Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine [J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(2):200-211.
- [8] Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children [J]. *Epilepsia*, 1999, 40(7):985-991.
- [9] 黄静,任榕娜,陈新民,叶礼燕. 抗癫痫药妥泰对幼鼠肝毒性的实验研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(1):54-58.
- [10] 陈英才,司凯英,高韦娟,王承,纪淑萍,郝月,等. 丙戊酸治疗癫痫儿童个体化用药血药浓度监测及临床应用研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(3):330-332.
- [11] 张坤,王丽,卢炜. 癫痫儿童拉莫三嗪的群体药代动力学研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(2):105-109.

(本文编辑:吉耕中)