

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.029

托吡酯与苯巴比妥对小儿癫痫患儿发作次数及痫样放电的影响对比

王媛媛 王明光 姚 丹 黄秀秀 张 桐

(徐州市儿童医院小儿神经内科 江苏 徐州 221006)

摘要 目的:研究托吡酯(topiramate, TPM)与苯巴比妥(phenobarbital, PB)对小儿癫痫(Epilepsy)患儿发作次数及痫样放电的影响。**方法:**将我院 2010 年 8 月至 2013 年 8 月入院接受诊治的 200 例癫痫患儿作为观察对象,随机分成两组。观察组采用 TPM 治疗,对照组采用 PB 治疗。对比两组患儿治疗前以及治疗后 3 个月癫痫发作次数、疗效以及不良反应情况。**结果:**观察组部分性发作减少次数、全身性发作减少次数及总发作减少次数,均显著高于对照组;观察组治愈率、愈显率、总有效率,均显著高于对照组;观察组不良反应情况显著少于对照组;差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论:**与 PB 相比,TPM 治疗小儿癫痫疗效更佳,且不良反应更少,值得临床推荐。

关键词:托吡酯;苯巴比妥;小儿癫痫;发作次数;痫样放电

中图分类号:R742.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)15-2918-03

Impact Comparison of Topiramate and Phenobarbital for Seizure Frequency and Epileptiform Discharges in Children with Epilepsy

WANG Yuan-yuan, WANG Ming-guang, YAO Dao, HUANG Xiu-xiu, ZHANG Tong

(Department of Pediatric Neurology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

ABSTRACT Objective: To study impact comparison of topiramate and phenobarbital for seizure frequency and epileptiform discharges in children with epilepsy. **Method:** The total of 200 cases children with epilepsy in our hospital from Aug 2010 to Aug 2013 were randomly divided into two groups. The observation group was treated with TPM and the control group with PB, compared the seizure frequency, efficacy and adverse reactions of two groups. **Results:** The reduce number of partial seizures, generalized seizures and total seizures of observation group were significantly higher than those of the control group. The rate of cure, markedly effective, total efficiency of observation group were significantly higher than those of the control group. The adverse reactions of observation group were significantly lower than that of the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with PB, TPM shows better effect on epilepsy with less adverse reactions. It is worthy of recommendation.

Key words: Topiramate; Phenobarbital; Epilepsy; Seizure frequency; Epileptiform discharges

Chinese Library Classification: R742.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)15-2918-03

前言

小儿癫痫俗称“羊儿风”,是常见的小儿慢性神经系统疾病,其患病率为 3‰至 6‰^[1]。癫痫是因为多种病因所致的病患脑细胞群异常同步放电,可引起突然发作性脑功能障碍。其临床表现多样,可有意识改变或者丧失、肢体抽动、感官异常以及特殊行为等。以往人们对癫痫的了解和研究较少,很多病患未得到科学治疗,使得癫痫控制不尽人意。20 世纪 80 年代后,大量新药陆续问世,大大提高了癫痫治疗水平,如今癫痫不再是“不治之症”^[2]。我院自 2010 年 8 月至今,使用 TPM 治疗癫痫患儿,疗效显著。现报道如下:

1 资料和方法

1.1 临床资料

将我院 2010 年 8 月至 2013 年 8 月入院接受诊治的 200

例癫痫患儿作为观察对象,随机分成两组。观察组男 55 例,女 45 例;平均年龄为(4.1±2.5)岁;其中全身性发作 67 例,局部性发作 33 例。对照组男 56 例,女 44 例;平均年龄为(4.3±1.9)岁;其中全身性发作 67 例,局部性发作 33 例。两组病患在性别、年龄以及病情等各方面资料对比差异没有统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

依据患儿体重给药。观察组给予 TPM 治疗,初始口服 0.5 至 1 mg/(kg·d),2 次/日,此后每周增加 0.5 至 1 mg/(kg·d),4 至 8 周后维持目标剂量 4 至 8 mg/(kg·d);对照组给予 PB 治疗,初始口服 2 至 3 mg/(kg·d),1 至 2 次/日,第二周增加至维持目标剂量 3 至 5/(kg·d)。两组均在达到维持剂量后,进行 3 个月以上随访。

1.3 观察指标

观察对比两组患儿治疗前以及治疗后 3 个月癫痫发作次数、疗效以及不良反应情况。

1.4 疗效评价

根据病患治疗后病情改善情况,分为治愈,脑电图显示痫

作者简介:王媛媛(1982-),女,本科,住院医师,主要从事小儿癫痫发作,小儿神经内科研究

(收稿日期:2013-11-29 接受日期:2013-12-25)

样放电消失;显效效,脑电图显示痫样放电明显减少;有效,脑电图显示痫样放电有所减少;无效,脑电图显示痫样放电与治疗前比较无明显差异或者加重^[9]。其中愈显率 = 治愈 + 显效;总有效率为治愈 + 显效 + 有效。

1.5 统计学方法

以 SPSS13.0 软件分析。数据比较以 X^2 检验。计量数据比较以 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两个组别不同治疗方法癫痫发作次数对比

观察组部分性发作减少次数为 (6.3 ± 1.3) 次、全身性发作

减少次数为 (7.1 ± 2.5) 次、总发作减少次数为 (6.7 ± 2.2) 次,均显著高于对照组的 (4.1 ± 1.5) 次、 (6.1 ± 1.8) 次、 (5.9 ± 1.7) 次,差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。提示观察组治疗效果更好。见下表 1。

2.2 两组不同治疗方法疗效对比

观察组治愈率为 42.00% (42/100)、愈显率为 80.00% (80/100)、总有效率为 88.00% (88/100),均显著高于对照组的 28.00% (28/100)、55.00% (55/100)、77.00% (77/100),差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。提示观察组疗效优于对照组。见下表 2。

表 1 两个组别不同治疗方法癫痫发作次数对比 (%)

Table 1 The Comparison of seizure frequency with different treatment methods

组别 Group	部分性发作减少次数(n=33) Reduce number of partial seizures	全身性发作减少次数(n=67) Reduce number of generalized seizures	总发作减少次数(n=100) Reduce number of total seizures
观察组 Observation group	6.3± 1.3*	7.1± 2.5*	6.7± 2.2*
对照组 Control group	4.1± 1.5	6.1± 1.8	5.9± 1.7
t	6.367	2.657	2.877
P	0.000	0.009	0.004

注:与对照组相比,* $P < 0.05$

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$

表 2 两组不同治疗方法疗效对比

Table 2 Comparison of the dinical efficacy between two groups with different treatment methods

组别 Group	n	治愈 Cure	显效 Markedly	有效 Effective	无效 Invalid	愈显率 Markedly effective rate	总有效率 Total efficiency
观察组 Observation group	100	42(42.00)*	38(38.00)	8(8.00)*	12(12.00)*	80(80.00)*	88(88.00)*
对照组 Control group	100	28(28.00)	27(27.00)	22(22.00)	23(23.00)	55(55.00)	77(77.00)
χ^2		4.308	2.758	7.686	4.190	14.245	4.190
P		0.038	0.097	0.006	0.041	0.000	0.041

注:与对照组相比,* $P < 0.05$

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$

2.3 不良反应情况

治疗期间未发现发作次数增加或者病情恶化的患儿,也没有明显血常规以及肝肾功能异常或者心电图与脑电图改变。本次研究 200 例病患全部坚持治疗三个月,其中观察组有 15 例出现嗜睡、2 例厌食、2 例乏力、1 例反应淡漠、2 例体重下降,均出现于药物加量阶段且经过缓慢加量以及饭后服药得以缓解;对照组 4 例出现轻度转氨酶上升,34 例出现嗜睡、3 例头痛、2 例多动不安。提示观察组不良反应显著少于对照组。差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

3 讨论

TPM 于 1980 年首次合成,1986 年被用于治疗第一例癫痫

病患,1995 年首次于英国上市,1999 年于我国上市。和传统抗癫痫药物(antiepileptic drug, AED)比较,TPM 优点众多,其具有多重作用机制,使之发挥出较强且广谱的作用。其具有三大独特作用机制:①阻滞 Na^+ 通道,从而抑制重复持续放电。② GABA-A 受体增加 GABA 活性,从而增强氨基丁酸介导的神经抑制作用。③阻滞 AMPA 亚型谷氨酸受体,从而阻断其介导的神经兴奋^[9]。

本文研究结果显示,观察组对部分性发作、全身性发作以及总发作减少次数均显著高于对照组。结果符合 Antonio^[5]等人的报道。这可能是因为 TPM 独特的结构不同于其他类型 AED,它是带磺胺基团单糖衍生物,具有多重抗癫痫机制。可以通过阻滞 Na^+ 通道抑制重复持续放电,并通过增加 GABA 活

性,增强氨基丁酸介导的神经抑制作用,还可以阻断 AMPA 亚型谷氨酸受体介导的神经兴奋^[6]。TMP 是高效、广谱而且安全的 AED,不但适用于部分性发作还使用全身性发作,且托吡酯可通过口服被迅速、完全吸收。

Dec-Si^[7]等人报道 TMP 的抗癫痫特性不同与苯丙二氮,它可能是通过调节苯丙二氮不太敏感的 GABA 受体亚型。TMP 可以阻滞红藻氨酸对谷氨酸 Kainate/AMPA 亚型的启动,但对 NMDA 受体亚型却无明显影响。此外,TMP 还可以抑制部分碳酸酐酶同功酶作用。而 PB 属于巴比妥类 AED,可以增强 GABA 对痫样放电以及点扩扩散抑制作用。具有起效快以及疗效好的优点。长期以来作为治疗癫痫首选药。而 Marion^[8]等人认为,PB 会影响患儿智商以及认知功能,且具有镇静作用。所以,建议尽量少用。

本文研究结果显示,观察组疗效显著高于对照组。符合 Curtis W^[9-13]等人的报道。TMP 不良反应主要和中枢系统相关,大多在轻至中度可耐受范围内^[14-16]。本文研究不良反应主要表现为嗜睡、厌食、乏力以及体重下降等。其中嗜睡和厌食,大多在服药后 10 至 15 天消失,表明该类不良反应易发生于加量期,大部分是可耐受的一过性不良反应^[17-19]。体重减轻原因尚未明确,可能和食欲减退相关^[20]。研究结果显示,TMP 并不会引起其他 AED 常见的血液、胰腺损伤以及过敏等反应,患儿耐受性更好。

综上所述,与 PB 相比,TMP 治疗小儿癫痫疗效更佳,且不良反应更少,值得临床推荐。

参考文献(References)

- [1] Lewis SA, Noyes J. Effective process or dangerous precipice: qualitative comparative embedded case study with young people with epilepsy and their parents during transition from children's to adult services[J]. BMC Pediatr, 2013, 13(1): 169
- [2] 薛富英, 曾祥发. 药物治疗难治性癫痫持续状态的进展[J]. 广西医学, 2008, 30(12): 1887-1889
Xue Fu-ying, Zeng Xiang-fa. Progress of drugs in treatment of refractory status epilepticus[J]. Guangxi Medical Journal, 2008, 30(12): 1887-1889
- [3] 赵久晗, 商秀丽. 大剂量苯巴比妥口服治疗儿童期难治性癫痫 17 例临床观察[J]. 医学临床研究, 2012, 29(3): 466-468
Zhao Jiu-han, Shang Xiu-li. Large doses of oral phenobarbital treatment of children with refractory epilepsy 17 cases of clinical observation[J]. Journal of Clinical Research, 2012, 29(3): 466-468
- [4] Zhang LL, Zeng LN, Li YP. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review[J]. Epileptic Disorders, 2011, 13(4): 349-365
- [5] Siniscalchi A, Gallelli L, Calabrò G, et al. Phenobarbital/Lamotrigine coadministration-induced blood dyscrasia in a patient with epilepsy[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(12): 2031-2034
- [6] 付志, 黄圣明. 托吡酯治疗癫痫 50 例[J]. 中国药业, 2012, 21(1): 65-66
Fu Zhi, Huang Sheng-ming. Topiramate treatment of epilepsy 50 cases[J]. China pharmaceuticals, 2012, 21(1): 65-66
- [7] Tran DS, Zen J, Strobel M, et al. The challenge of epilepsy control in deprived settings: low compliance and high fatality rates during a community-based phenobarbital program in rural Laos[J]. Epilepsia, 2008, 49(3): 539-540
- [8] Bankstahl M, Bankstahl JP, Lischer W. Inter-individual variation in the anticonvulsant effect of phenobarbital in the pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy[J]. Exp Neurol, 2012, 234(1): 70-84
- [9] Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Levine JM, et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy[J]. J Am Vet Med Assoc, 2009, 235(12): 1442-1449
- [10] 孙兴芝. 托吡酯单药治疗小儿癫痫的临床疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(9): 157-158
Sun Xing-zhi. Topiramate monotherapy epilepsy clinical observation [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2012, 8(9): 157-158
- [11] Cosentino G, Paladino P, Maccora S, et al. Efficacy and safety of topiramate in migraine prophylaxis: an open controlled randomized study comparing sinciponil and topamax formulations[J]. Panminerva Med, 2013, 55(3): 303-307
- [12] Kiviranta AM, Laitinen-Vapaavuori O, Hielm-Björkman A, et al. Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy[J]. J Small Anim Pract, 2013, 54(10): 512-520
- [13] Kim DW, Lee SY, Shon YM, et al. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54(10): 146-149
- [14] Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2013, 29(1): 13-18
- [15] Demir CF, Ozdemir HH, Mungen B. Efficacy of topiramate as add-on therapy in two different types of progressive myoclonic epilepsy[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2013, 56(1): 36-38
- [16] Jovanovic M, Sokic D, Grabnar I, et al. Population pharmacokinetics of topiramate in adult patients with epilepsy using nonlinear mixed effects modelling[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 50(3-4): 282-289
- [17] Deng Y, Wang M, Jiang L, et al. A comparison of extracellular excitatory amino acids release inhibition of acute lamotrigine and topiramate treatment in the hippocampus of PTZ-kindled epileptic rats[J]. J Biomed Nanotechnol, 2013, 9(6): 1123-1128
- [18] Sommer BR, Mitchell EL, Woolie TE. Topiramate: Effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2013, 6(4): 211-227
- [19] 姜雪, 郎红娟, 李瑞刚, 等. 长程颅内电极埋藏监测致痫灶治疗难治性癫痫的手术护理模式研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(15): 2966-2968, 2878
Jiang Xue, Lang Hong-juan, Li Rui-gang, et al. Long-range monitoring of intracranial electrodes buried in the treatment of refractory epileptic's foci care model of epilepsy surgery[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(15): 2966-2968, 2878
- [20] 刘养凤, 周柏玉, 迟丽屹, 等. 氧化应激与癫痫发作[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(30): 5978-5981
Liu Yang-feng, Zhou Bai-yu, Chi Li-yi, et al. Oxidative stress and epileptic attack[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(30): 5978-5981