

丙戊酸钠添加硝西泮治疗儿童癫痫全身性发作 36例

杜建民,王洁华(杭州市第一人民医院,浙江 杭州 310006)

摘要:目的 比较丙戊酸钠添加硝西泮和丙戊酸钠添加氯硝西泮治疗儿童癫痫全身性发作的疗效、安全性及依从性。方法 选择儿童全身性发作癫痫病人 59例,随机分两组分别给予丙戊酸钠添加硝西泮 36例和丙戊酸钠添加氯硝西泮 23例治疗,并随访观察疗效及不良反应。结果 丙戊酸钠添加硝西泮治疗组与丙戊酸钠添加氯硝西泮组疗效相近,但不良反应少,性价比高,依从性好。结论 丙戊酸钠添加硝西泮治疗儿童癫痫全身性发作疗效确定且价格低廉,值得在基层推广。

关键词:丙戊酸钠;硝西泮;儿童癫痫全身性发作

中图分类号:R971.6 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2005)04-0335-02

The clinical effect of sodium valproate/nitrazepam on 36 cases of major epilepsy in children

DU Jian-min, WANG Jie-hua (*The First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the curative effect, safety and compliance of sodium valproate/nitrazepam (sodium valproate combined with nitrazepam) compared with sodium valproate/clonazepam (sodium valproate combined with clonazepam) in the treatment of patients with major epilepsy in children. **METHODS** 59 patients were randomly divided into two groups, the treatment group (36/59) was treated by sodium valproate/nitrazepam while the control group (23/59) was treated by sodium valproate/clonazepam for one year. The curative effect and side effect were estimated at the time point of 1, 4, 8, 12 weeks and 6, 12 months after giving medicines. **RESULTS** Sodium valproate/nitrazepam and sodium valproate/clonazepam have similar curative effect on patients with major epilepsy. But the former has higher curative effect, better compliance, less side effect. **CONCLUSIONS** Sodium valproate/nitrazepam has curative effect on children with major epilepsy. This treatment has lower cost, less side effect and higher compliance, may be used in basic hospitals.

KEY WORDS sodium valproate; nitrazepam; major epilepsy in children

癫痫是儿科常见的神经系统疾病。对抗癫痫药物(AED)的选择不仅要求有良好疗效,更应注重患者的依从性、安全性,同时要考虑效价比。我们用丙戊酸钠(VPA)添加硝西泮治疗儿童癫痫全身性发作取得良好的疗效及很好的依从性、安全性。报道如下。

1 对象

1995年7月~2003年7月在本院小儿癫痫专科门诊就诊随访的癫痫患儿59例,全部病例临床表现均为全身性发作,40例脑电图有病样放电改变。根据癫痫发作分类标准^[1],其中典型失神发作12例,不典型失神发作4例,大发作18例,阵挛性发作10例,强直性发作6例,肌阵挛发作7例,失张力发作2例。男38例,女21例。就诊时年龄2~6岁29例,6~12岁22例,>12岁8例。其中中枢神经系统感染后10例,外伤后9例,缺氧缺血性脑病后3例,先天性脑发育不良5例,32例无明确原发病因。59例均为经单药或联合2种以上首选抗癫痫药物治疗而发作不能控制的癫痫患儿。其中VPA单药治疗34例,VPA加拉莫三嗪治疗9例,VPA联合卡马西平治疗9例,单药妥泰治疗5例,苯巴比妥治疗2例。添加硝西泮或氯硝西泮前测定原用VPA治疗患

儿的VPA药物血浓度均在 $50\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上,平均为 $88.6\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,最高达 $110\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2 方法

根据就诊时间调整药物时,分别调整为VPA加硝西泮或VPA加氯硝西泮。其中VPA加硝西泮组36例,VPA加氯硝西泮组23例。根据原用药物种类,分三种给药方法:A:单用VPA治疗者,VPA从 $20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 起用,每天分2次服用,疗效不满意者渐加大VPA剂量至 $30 \sim 40\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,如发作频率减少 $<50\%$,即加用硝西泮从 $0.2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 起,每3~5d加量,至2~4周达 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日分2次口服。或加用氯硝西泮从 $0.02\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 起,每3~5d加量,至2~4周达 $0.2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日分2次口服。B:原用VPA联合治疗者,在2~4周内渐停用原加用药物同时,开始分别加用硝西泮或氯硝西泮方法同上。C:原未服用VPA治疗者,在2~4周内渐停用原药物,同时用A方法换用VPA加硝西泮或VPA加氯硝西泮。在给药后的第1,4,8,12周、半年以及1年时记录不良反应和疗效。疗效观察的评价依据1979年10月青岛全国癫痫学术座谈会拟定的判断抗癫痫药物疗效标准:给药后发作频率减少75%以上

为显效,减少 50%~75%为有效,减少 26%~50%者为效差,减少 25%以下为无效。在用药第 2、8 周测肝功能,在调整 VPA 剂量 1 周时测 VPA 血浓度。

3 结果

VPA 加硝西泮组 36 例中除 3 例(典型失神发作、阵挛性发作、强直性发作各一例)因添加硝西泮后出现较为明显的嗜睡、流涎、行走不稳等不良反应,以至影响到学习、生活而改其他抗癫痫药物。其余 33 例均规则服药。而 VPA 加氯硝西泮组 23 例中不能耐受从而改药的达 8 例(分别为典型失神发作 2 例,不典型失神发作 1 例,大发作 2 例,阵挛性发作 3 例)。1 年后统计疗效。48 例中总显效 30 例(其中完全控制 19 例),有效 6 例,总有效率为 75.0%。其中无原发疾病的 28 例均取得显著疗效。各癫痫类型疗效见表 1。

表 1 两组病例疗效比较

Tab 1 The comparison of effect between treatment group and control group

	硝西泮组				氯硝西泮组			
	显效	有效	效差或无效	放弃	显效	有效	效差或无效	放弃
典型失神发作	4	1	1	1	1	1	1	2
不典型失神发作	2		1					1
大发作	6	1	3		3	1	2	2
阵挛性发作	3	1	1	1			1	3
强直性发作	2		1	1	1	1		
肌阵挛发作	4				3			
失张力发作	1		1					
	有效率 %75.7				有效率 %73.3			

添加硝西泮组不良反应除以上 3 例出现较为严重的症状以至停药外,5 例无任何自觉症状,25 例在服药 1~3 d 内出现嗜睡、疲乏等症状,继续服药后一般在 1~2 周后症状消失。添加氯硝西泮组除 8 例停药外,12 例出现嗜睡、疲乏等症状,在 1~3 周后症状消失。48 例患儿在用 VPA 第 2 周、第 8 周随访肝功能有 4 例曾出现 ALT、r-GT 一过性轻度升高,继续用药未见再升高,余均正常。添加硝西泮或氯硝西泮后对肝功能没有影响,对丙戊酸钠血浓度也无影响。

4 讨论

VPA 为一线广谱抗癫痫药,特别是对原发性全身性癫痫疗效最佳^[2]。目前推测 VPA 可能通过以下三条途径起作用:阻断电压依赖性钠通道,增强 GABA 抑制功能,降低脑内天冬氨酸水平。苯二氮䓬类药物常作为抗癫痫添加药物,主要作用于 GABA_A 受体复合体,增强 GABA 与受体结合,增加 Cl⁻ 通道后开频率,产生超极化电位,导致突触后抑制,对病性放电和电扩散起到抑制作用^[3]。此二类药联合应用在作

用机制上既能抑制过度兴奋的神经元放电,同时也能阻止放电的扩散。而二类药物间药动力学基本不受干扰^[4],剂量易于掌握。本组资料表明两类药联合应用不良反应较小,未出现严重的肝功能损害及其他严重不良反应。

临床上常见 VPA 添加氯硝西泮治疗儿童癫痫。有报道^[3]与氯硝西泮相比,硝西泮的嗜睡、倦怠、共济失调等不良反应更小,儿童更易耐受。本组资料显示添加硝西泮组仅三例出现明显的嗜睡、流涎、行走不稳等反应,约占 8.3%。而添加氯硝西泮出现率达 34.8%。分析其原因可能还有以下因素,因硝西泮剂型为每片 5mg,按起始剂量 0.2mg·kg⁻¹·d⁻¹ 计算,2~6 岁儿童每次服用约五分之一片到二分之一片,相对易分。而氯硝西泮为每片 2mg,如按起始剂量 0.02mg·kg⁻¹·d⁻¹ 计算,每次则仅服用二十分之一到十分之一片,剂量很难分准,以致实际使用中初始剂量往往大于上述剂量,因而副反应出现率也较高,故氯硝西泮在小儿使用有很大难度。

VPA 联合硝西泮或氯硝西泮在治疗全身性发作癫痫患儿的总有效率分别为 75.7%,73.3%,两者差异不明显。与一些新型抗癫痫药的治疗总有效率 79.4%^[5] 也相差无几。目前市场上推出的一些新型抗癫痫药如拉莫三嗪等,对治疗一些难治性癫痫的确有较好的疗效^[6]。但此类药物剂型偏大,在儿童特别是 6 岁以下的幼儿用药时剂量同样存在难以分准的情况。且抗癫痫药服用往往长达数年,新型抗癫痫药价格昂贵,特别是对那些处于经济欠发达地区以及农村患者,治疗费用难以承受。VPA 添加硝西泮方案不仅有良好的性价比,临床不良反应也较少见,病人的依从性好。故笔者认为 VPA 为儿童全身性发作癫痫的首选药物,对于单药不能控制的全身性发作癫痫患儿 VPA 添加硝西泮也应作为首选组合。值得在基层推广。

参考文献

[1] 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 第二版. 北京:人民卫生出版社, 2002. 246.
[2] 吴希如, 林庆. 小儿神经系统疾病基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000. 63-64.
[3] 徐叔云. 中华临床药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003. 552-559.
[4] 王洁华, 徐文静. 丙戊酸钠单用及联用治疗小儿癫痫的血浓度监测[J]. 中国现代应用药学, 1997, 14(4): 57-58.
[5] 李岩, 王浙东, 汤继宏, 等. 妥泰治疗小儿癫痫的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2002, 15(4): 240-241.
[6] 陈天兰, 周水珍, 孙道开. 拉莫三嗪添加治疗小儿难治性癫痫[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(4): 239.

收稿日期: 2004-12-30