

妥泰单药治疗癫痫的疗效分析

易丹娅,宣丽岩,白群(西安市儿童医院药剂科,西安 710003)

摘要:目的 观察妥泰单药治疗癫痫的疗效。方法 对 31 名癫痫患儿应用妥泰单药治疗,观察其疗效及不良反应。结果 (1)总有效率 87%,对各类癫痫均有效。(2)最佳剂量:儿童 3~4mg/kg/d。(3)副反应出现率 43%,但均较轻。结论 妥泰是一种安全、有效、广谱的抗癫痫药物,可以作为一线抗癫痫药(AED)单独应用。
关键词:癫痫;妥泰;单药治疗

A analysis of topiramate as monotherapy in epileptic children

ABSTRACT;OBJECTIVE To evaluate the efficacy of topiramate used as a monotherapy in epileptic children. **METHOD** In 31 epileptic children, topiramate was used as a monotherapy, and its efficacy and side-effects were recorded. **RESULTS** (1) in 87% patients, Seizure frequency was reduced remarkably. (2) The optimal dosages were 3~4mg/kg/d in children. (3) The side-effects appear in 43% children. **CONCLUSION** Topiramate is an effective and well tolerated antiepileptic drug(AED) as a monotherapy.
KEY WORDS: epilepsy; topiramate; monotherapy

癫痫是一类较常见、易反复、难根治的疾病。自各种经典抗癫痫药物问世以来,经正规治疗,大部分患者以可重享健康人生。但仍有超过 30%的难治性癫痫患者药物控制效果不佳^[1]。妥泰(Topiramate, Topamax)是一种全新的广谱、强效抗癫痫药物,具有多重作用机制。在与其它抗癫痫药物联合应用治疗难治性癫痫取得良好疗效^[2]之后,已渐用于单药治疗,但国内外应用经验尚少,我们将我院门诊应用妥泰单药治疗的 31 例患儿的资料进行了总结,以期为了更好的应用该药提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者均来自我院儿科门诊,入组标准:(1)经临床及 EEG(普通脑电图、脑电 Holter 或 Video-EEG)检查,确诊为癫痫,含 SPS(简单部分性发作)伴/不伴全身性发作、CPS(复杂部分性发作)伴/不伴全身性发作、GS(全身性发作),LGS(Lennox-Gastaut 综合症);(2)进行过头颅 CT 及/或 MRI 及/或 MRA 检查;(3)病程>3 月的患儿近 3 个月平均临床发作>1 次/月,病程<3 月的患儿平均临床发作≥4 次/月;(4)未曾应用过抗癫痫药物、应用其他抗癫痫药物无效或因不良反应已停药半月以上;(5)无血常规、尿常规、肝功、肾功异常史;(6)应用妥泰单药治疗,在加量期(2 个月)后观察≥3 月;(7)复诊≥3 次。共入选病历 31 例,其中男 20 例,女 11 例。年龄 3~14 岁;平均年龄 9.3 岁。病程 1 月~8 年,平均病程 16.5 月。接受妥泰治疗 5~10 月。

1.2 2. 实施方法

自 0.5mg/kg/d,不超过 12.5mg/d 开始,每周增加 0.5~1mg/kg,总量不超过 25mg;逐渐加量至最佳剂量,总量<3~8mg/kg/d。于治疗前查血常规、尿常规、肝功、肾功及体

重,应用妥泰治疗后于第 1、2 月末复查上述项目。要求患者至少每月复诊 1 次,复诊时由医生客观、详细地记录患者应用剂量,临床发作次数及不良反应。

1.3 疗效评定

临床发作减少 100%为“完全控制”,减少 75~99%为“显效”,减少 50~74%为“有效”,发作减少不足 50%为“无效”。

1.4 不良反应评定

将不良反应程度分为三级:轻度:症状不明显,无需处理;中度:症状明显,需给予对症处理或减缓加药速度;重度:症状突出,患者不能忍受,需减量或停药。

2 结果

2.1 妥泰的疗效

2.1.1 年龄组疗效

31 例资料中男 20 例,女 11 例,平均年龄 9.3 岁,总有效率 87.1%;男性患儿,平均年龄 10.2 岁,总有效率 85.0%,女性患儿平均年龄 8.5 岁,总有效率 90.9%,两组相比较,无明显差异,16 例达到完全控制,占 51.6%(见表 1)

表 1 患儿性别与妥泰疗效

	人数	有效	显效	控制	无效	总有效率
男	20	5(25.0%)	2(10.0%)	10(50.0%)	3(15.0%)	85.0%
女	11	2(18.2%)	2(18.2%)	6(54.5%)	1(9.1%)	90.9%
共计	31	7(22.6%)	4(12.9%)	16(51.6%)	4(12%)	87.1%

注:各发作类型疗效

具临床、脑电图及影像学等资料综合判断,将使用妥泰患儿分为 SPS(简单部分性发作)伴/不伴全身性发作,CPS(复杂部分性发作)伴/不伴全身性发作、GS(全身性发作),LGS(Lennox-Gastaut 综合症),其治疗情况见表 2。

表 2 各发作类型妥泰疗效

	人数	有效	显效	控制	无效	总有效率
SPS	5	0	1	3	1	80.0%
CPS	9	3	2	3	1	88.9%
GS	17	4	1	11	1	94.1%
LGS	1	0	0	0	1	
共计	32	7	4	17	4	

注:有 1 例患者有两种类型发作。

2.1.2 妥泰的最佳剂量

妥泰的平均剂量为 90.79mg/d 和 3.5mg/kg/d。其中剂量在 1~1.99mg/kg/d 的 4 例,无效;2~2.99mg/kg/d 的 8 例,总有效率 87.5%,完全控制者占 37.5%,3~3.99mg/kg/d 的 12 例,全部控制了发作;4~8mg/kg/d 的 7 例,有效率 85.7%,完全控制者占 42.9%。

2.1.3 病程与疗效

病程≤1 年的 16 人,总有效率 90.9%,发作完全控制者占 54.5%,1~5 年的 10 人,有效率 100%,发作完全控制者占 42.9%,>5 年的 5 人,有效率 60%,发作完全控制者占 20%。影像学显示颅内与有与癫痫相关的责任病灶的病例有效率 75%发作完全控制者占 12.5%,而没有病灶的病例有效率为 93.8%,发作完全控制者占 62.5%,病史中未应用过 AEDs 的病例有效率 94.4%,发作完全控制者占 66.7%,而应用过 AEDs 的病例有效率 72.7%,发作完全控制者占 36.4%。

2.2 不良反应

31 例患儿中不良反应的出现率为 43.4%,但都比较轻,无 1 例因不良反应而要求中止治疗,其中以厌食、体重下降、肢体或口舌麻木为多见,各占 9.7%,体重下降最重 1 例 5kg,其余 2 例下降 2~2.5kg,一过性皮疹发现 2 例,给予抗过敏治疗及延缓加量速度后均消失,尚不能判定是否确为妥泰的不良反应,1 例血常规 WBC 为 3.0×10¹²/L。详见表 3。

表 3 妥泰的不良反应

	不良反应	人数	轻度	中度	重度
厌食	3(9.7%)	2		0	
体重下降	3(9.7%)	2	1	0	
肢体或口舌麻木	3(9.7%)	2	1	0	
嗜睡	2(6.5%)	1	1	0	
记忆力下降	2(6.5%)	2	0	0	
一过性皮疹	2(6.5%)	1	1	0	
烦躁	1(3.2%)	0	1	0	
面部潮红	1(3.2%)	1	0	0	
无汗	1(3.2%)	0	1	0	
WBC 下降	1(3.2%)	1	0	0	

3 讨论

妥泰,其化学结构为吡喃果糖氨基磺酸脂,具有多重抗痫机制:①阻滞电压激活钠通道^[2];②增强 GABA-A 受体处 GABA 的活性^[3];③阻滞海人藻酸 AMPA 亚型谷氨酸受体^[4];④弱碳酸酐酶抑制作用^[5];⑤钙离子通道拮抗作用^[6]。并且,由于其与其它 AED 相互作用较少和线性药代的特点^[7],使其具有广谱、高效的抗痫作用,可以与其它抗痫药物联合应用,单独应用或替代其它 AEDs。

据我们观察,妥泰单药治疗对各类癫痫均有较好疗效(总有效率 87%),半数(51.6%)病例可获得良好控制。无明显的性别差异。病程、颅内责任病灶、其他癫痫药物使用史均对疗效有所影响。病程较短,颅内无责任病灶,未使用过癫痫药物的患儿较易控制。其中 Lennox-Gastaut 综合征患者 1 例,虽效果不佳,考虑与患者应用剂量尚小(4mg/kg/d)有关,与国外资料相比(其推荐剂量为 10mg/kg/d^[8])有较大差距,有待进一步观察。

单用妥泰治疗的最佳剂量,儿童约为 3~4mg/kg/d,低于国外报道之剂量。在此范围内仍不能控制的患者,即使继续加量,也只有少部分患者可完全控制发作。儿童的相对剂量一般高于成人,考虑可能与儿童的代谢率高,药物半衰期短有关。

虽然约 43%患儿出现不良反应,单均为轻中度,多可耐受,尚无患儿因不良反应而要求停药。就单项不良反应发生率来看均较低,较常见的为食欲减退、嗜睡、体重减轻及麻木感。而面部潮红及无汗病历各发现 1 例,在国内外文献中罕见此类不良反应的报道。妥泰的不良反应的多样性可能与其多作用机制有关。国外文献报道,妥泰的长期疗效较为肯定,无明显耐药现象,大部分患者都可耐受^[9,10]。总之,妥泰是一类广谱、高效、安全的抗痫新药,可用于临床单药治疗癫痫。

参考文献

- [1] Jette NJ, Marson AG, Kadir ZA *et al.* Topiramate for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*2000, (2):CD001417.
- [2] DeLorenzo RJ, Sombati S, Coulter DA. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000,41 Suppl 1:S40-4.
- [3] White HS, Brown SD, Woodhead JH *et al.* Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000,41 Suppl 1:S17-20.
- [4] Skradski S, White HS. Topiramate blocks kainite-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 2000,41 Suppl 1:S45-7.
- [5] Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Eoukeosua* 2000,41 Suppl 1:S35-9.
- [6] Zhang X, Velumian AA, Jones OT *et al.* Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000,41 Suppl 1:S52-60.
- [7] Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia* 2000,41 Suppl 1:S61-5.
- [8] Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F *et al.* Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000, 41 Suppl 1:S86-90.

[9] Ritter F, Glauser TA, Elterman RD *et al.* Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia* 2000, 41 Suppl 1:S82-5.

[10] Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE. Nonfocal generalized

tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Topiramate YTC/YTCE Study Group. *Epilepsia* 2000, 41 Suppl 1:S77-81.

收稿日期:2003-05-30