

## 奥卡西平治疗成人癫痫的疗效和安全性观察

## Oxcarbazepine in treatment of adult epilepsy: efficiency and safety

邓本强,王静华,丁素菊,吴涛

(第二军医大学长海医院神经内科,上海 200433)

**[摘要]** **目的:**观察及评价奥卡西平单药治疗成年癫痫患者的疗效和安全性。**方法:**109例临床新确诊的成年癫痫患者随机分为2组,一组以奥卡西平单药治疗(OXC组),另一组予以传统抗癫痫药物(卡马西平或丙戊酸钠等)单药治疗(AEDs组),随访6个月,比较两组的癫痫发作频率和不良反应。**结果:**OXC组总有效率79.6%,完全控制率为42.6%,不良反应的发生率20.4%,且症状较轻,患者耐受性良好;AEDs组总有效率76.4%,完全控制率41.8%,不良反应的发生率38.2%,症状多为中度,需给予对症处理或停药。两组治疗总有效率无明显差异,不良反应发生率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**奥卡西平抗癫痫疗效肯定,不良反应轻微,是一种广谱、有效、安全的新型抗癫痫药物。

**[关键词]** 奥卡西平;癫痫;治疗结果;安全性

**[中图分类号]** R 742.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)02-0218-02

癫痫是一种常见的神经系统疾病,传统抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)疗效肯定,但这些药物有一些严重的缺陷,比如非线性药代动力学、个体差异大、治疗范围窄、严重不良反应以及药物间相互作用等。奥卡西平(oxcarbazepine, OXC;商品名 Trileptal)是一种新型抗癫痫药,是卡马西平的10-酮基衍生物,2000年1月被美国FDA批准上市,并作为一线抗癫痫药物。为评价OXC的疗效和安全性,我院于2005年6月至2006年1月,对新诊断或未用抗癫痫药物治疗的成年癫痫患者进行OXC单药治疗,并与传统抗癫痫药物单药治疗进行比较,现报告如下。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料 符合国际抗癫痫联盟癫痫发作分类(1981)标准,经临床及脑电图确认的癫痫患者。入选标准:(1)年龄 $\geq 16$ 岁,病程 $\geq 1$ 个月,发作频率 $\geq 1$ 次/月;(2)既往未用过抗癫痫药物治疗。排除标准:(1)颅内占位性病变及其他神经系统进行性疾病;(2)患有其他严重疾病,影响对其疗效或安全性评估;(3)有显著临床意义的实验室检查结果异常(如血白细胞 $\leq 4\ 000 \times 10^9/L$ ,血清钠 $\leq 125\text{ mmol/L}$ ,天冬氨酸转氨酶超过常值的3倍),影响对其的安全性评估;(4)对酰胺咪嗪过敏;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)正在服用与OXC有相互作用的药物(如单胺氧化酶抑制剂、避孕药);(7)不能定期随诊者。

2005年6月至2006年1月我院符合上述标准患者共109例,随机分为2组:(1)OXC组54例,其中男30例、女24例;年龄16~67岁,平均年龄(29.2 $\pm$ 9.9)岁;病程1个月至24年,平均5.5年。(2)AEDs组55例,其中男32例、女23例;年龄16~66岁,平均年龄(28.9 $\pm$ 9.7)岁;病程1个月至22年,平均5.6年。根据国际癫痫分类标准,分为全面性强直阵挛发作(generalized tonic-clonic seizure, GTCS)、简单部分性发作(simple partial seizure, PS)、复杂部分性发作

(complex partial seizure, CPS)和肌阵挛发作(myoclonic seizure, MS),两组具体的分类情况见表1、2。两组患者入组时在性别、年龄、病程、发作频率、临床分类方面无显著性差异。

1.2 用药方法 OXC组单药治疗方法:成人起始剂量300 mg 每晚1次,次日300 mg 每日2次,后每隔3~4 d增加300 mg/d,直至个体最佳剂量(600~1 200 mg/d)。AEDs组根据发作类型选择合适的AEDs单药治疗(卡马西平或丙戊酸钠等)。

1.3 观察指标 患者服药前后检查血、尿常规,肝、肾功能,电解质以及心电图。

1.4 疗效评定标准 对完成24周观察期的患者,按青岛癫痫会议标准,主要根据2个月的癫痫发作次数与用药前相比,发作次数减少 $< 50\%$ 为无效,减少50%~74%为有效,减少75%~99%为显效,临床完全无发作为控制。根据控制+显效+有效计算总有效率。

1.5 不良反应 观察服药后各种不良反应的出现率及程度。不良反应程度分为3级:(1)轻度,症状轻微,无需处理;(2)中度,症状明显,需给予对症处理,减缓加量速度;(3)重度,症状突出,患者不能忍受,需要减少用量或停药。

1.6 统计学处理 应用SPSS 11.0软件包,疗效比较用Ridit分析,不良反应发生率用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

2.1 临床疗效 表1结果显示,OXC组总有效率79.6%(43/54),其中控制23例(42.6%),各型癫痫的总有效率为75.0%~84.6%。表2结果显示,AEDs组总有效率76.4%(42/55),其中控制23例(41.8%),各型癫痫的总有效率为62.5%~80.0%。两组总有效率差异无统计学意义。

**[作者简介]** 邓本强,副教授,副主任医师。

E-mail: xiaocalf@medmail.com.cn

表1 OXC 单药治疗的临床疗效

癫痫类型	N	控制	显效	有效	无效	总有效 [n(%)]
PS	13	6	3	2	2	11(84.6)
CPS	9	4	1	2	2	7(77.8)
GTCS	24	11	5	3	5	19(79.2)
MS	8	2	2	2	2	6(75.0)
合计	54	23	11	9	11	43(79.6)

PS:简单部分性发作;CPS:复杂部分性发作;GTCS:全面性强直阵挛发作;MS:肌阵挛发作

表2 AEDs 单药治疗的临床疗效

癫痫类型	N	控制	显效	有效	无效	总有效 [n(%)]
PS	14	6	2	3	3	11(78.6)
CPS	8	3	2	1	2	6(75.0)
GTCS	25	12	5	3	5	20(80.0)
MS	8	2	1	2	3	5(62.5)
合计	55	23	10	9	13	42(76.3)

PS:简单部分性发作;CPS:复杂部分性发作;GTCS:全面性强直阵挛发作;MS:肌阵挛发作

2.2 不良反应 OXC组11例(20.4%)出现不良反应,其中嗜睡、恶心各2例,疲乏、头晕、头痛、发热、皮疹、手麻各1例,另有1例老年患者出现低钠血症,经限制液体量后纠正。未出现 Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)。出现的不良反应主要见于加量期,其程度多为轻度,无需特殊处理,持续3~4周后减轻和消失,没有因不良反应而停药者。血、尿常规,肝肾功能均正常。

AEDs组21例(38.2%)出现不良反应,胃肠道反应4例,疲乏、嗜睡各3例,记忆力下降、皮疹、共济失调、失眠各2例,齿龈增生、肝功能损害、白细胞减少各1例,程度多为轻至中度,需给予护肝、对症等处理,因不良反应停药者有3例(1例因白细胞减少,1例因剥脱性皮炎,1例因共济失调)。两组不良反应的发生率经检验有显著性差异( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

OXC是卡马西平的酮基衍生物,用于成人和儿童癫痫部分性发作或全面性发作的单药治疗或添加治疗。OXC是一种无活性的前体物,在肝脏内很快被胞质酶还原成有药理活性的单羟基衍化物(MHD)。MHD血浆浓度和剂量之间呈线性关系,能迅速通过血脑屏障。OXC对肝药酶的诱导作用及自身诱导作用较小,与其他药物之间的不良相互作用较少见<sup>[1-2]</sup>。

OXC和MHD抗癫痫作用的确切机制尚不十分清楚,可能的机制是阻断电压依赖性钠通道,稳定过度兴奋的神经细胞膜,抑制反复的神经放电,并减少突触对兴奋冲动的传递<sup>[3-4]</sup>。另外,在大鼠海马切片中,MHD通过增加电压敏感的 $K^+$ 通道电流来降低点燃频率,钾通道阻断药4-氨基吡啶可抑制MHD对青霉素所诱导的癫痫样放电的阻断作用,显示OXC和MHD对钾通道的作用可能也有其临床意义<sup>[4]</sup>。

临床试验证明OXC对部分性和全身强直-阵挛性发作均有效<sup>[5-6]</sup>。OXC的抗癫痫作用与卡马西平、苯妥英钠和丙戊酸钠相似。本研究中OXC无论是治疗SPS、CPS、GTCS或MS,都有显著疗效,其总有效率为79.6%,完全控制率为42.6%,和传统抗癫痫药物比较,两组的总有效率和完全控制率无显著性差异,与国外报道一致<sup>[7-8]</sup>;本研究中未发现OXC对部分性发作和肌阵挛发作疗效似优于传统抗癫痫药物,因例数较少,未做统计学处理,有待进一步临床验证。

OXC和卡马西平的代谢途径及其代谢产物均不相同,OXC代谢产物中没有环氧化物,因此皮疹的出现率及其他不良反应明显少于卡马西平<sup>[9]</sup>。本研究显示OXC不良反应的发生率为20.4%,且程度较轻,一般无需特殊处理及停药,而传统抗癫痫药物不良反应的发生率为38.2%,与前者比较,差异有显著性。

总之,OXC对于各类癫痫疗效肯定,耐受性更好<sup>[7-8]</sup>,无严重不良反应,可以替代传统抗癫痫药物进行单药治疗,或当其他药物不能耐受时可以考虑换用OXC。对于难治性癫痫的OXC添加治疗效果有待临床的进一步验证。

### [参考文献]

- [1] May T W, Kom-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42: 1023-1042.
- [2] Flesch G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Drug Invest, 2004, 24: 185-91.
- [3] Tecoma E S. Oxcarbazepine[J]. Epilepsia, 1999, 40(Suppl 5): S37-S46.
- [4] Mclean M J, Schmutz M, Wamil A V, et al. Oxcarbazepine: mechanisms of action[J]. Epilepsia, 1994, 35(Suppl 3): S5-S9.
- [5] Rainesalo S, Peltola J, Auvinius A, et al. Retention rate of oxcarbazepine monotherapy in an unselected population of adult epileptics[J]. Seizure, 2005, 14: 72-74.
- [6] Beydoun A, Sachdeo R C, Rosenfeld W E, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures. A multicenter, double-blind, clinical trial[J]. Neurology, 2000, 54: 2245-2251.
- [7] Guerreiro M M, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy[J]. Epilepsy Res, 1997, 27: 205-213.
- [8] Christie W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adult with newly diagnosed epilepsy[J]. Epilepsy Res, 1997, 26: 451-460.
- [9] Barcs G, Walker E B, Elger C E, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy[J]. Epilepsia, 2000, 41: 1597-1607.

[收稿日期] 2006-09-11

[修回日期] 2006-11-23

[本文编辑] 曹静