

苯巴比妥单药治疗四川省某农村地区 癫痫 7 年效果评价

张弟文 张中念 宋晓灵 黄艳君 邹欣 曹飞虎 董明

【摘要】目的 了解苯巴比妥单药治疗农村地区惊厥型癫痫的有效性及其安全性。方法 对 2005 年 - 2012 年纳入绵阳市游仙区、三台县农村地区 1326 例惊厥型癫痫患者 给予苯巴比妥单药治疗 起始剂量为每晚 60mg/次。日服用最大剂量不超过 210mg/日。观察其疗效、不良反应。结果 49.4% 的患者未规律服药,19.4% 的患者从未治疗过,仅 31.2% 的患者接受了正规治疗。86.2% 的癫痫患者服用苯巴比妥剂量范围在 60 ~ 150mg/日。服用苯巴比妥第 1 年有效率 68.2% ,长期随访发现有效率在第 3 年达 67.3% ,并在以后随访中稳定在 63% 左右。治疗后 4 个月存在消化道症状、共济失调不良反应 随服药时间延长不良反应减轻。结论 农村地区癫痫诊治缺口巨大,苯巴比妥单药治疗农村地区惊厥型癫痫表现出良好的疗效和安全性 应在农村地区加强癫痫患者诊治管理及相关知识普及。

【关键词】 苯巴比妥; 农村地区; 癫痫; 疗效; 安全性

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.009

Evaluation of phenobarbital monotherapy in the treatment of epilepsy in a rural area of Sichuan province for 7 years

ZHANG Di-wen, ZHANG Zhong-nian, SONG Xiao-ling, HUANG Yan-jun, ZOU Xin, CAO Fei-hu, DONG Ming

Department of neurology of Third People's Hospital, Mianyang 621000, China

【Abstract】Objective To observe the efficacy and safety of phenobarbital monotherapy in the treatment of convulsive epilepsy in rural areas. **Methods** Take phenobarbital to the convulsion patients in the rural areas of Youxian district and Santai county, Mianyang. To observe its efficacy, adverse reactions, compliance and the data were statistically analyzed. **Results** All the 1326 patients were included. 72.3% patients diagnosed as epilepsy before treatment, 49.4% patients took medicine irregularly, 19.4% of the patients had never been treated, only 31.2% of the patients received regular treatment. The phenobarbital dose of 86.2% epileptic patients range within 60 ~ 150mg, male patients require higher doses of phenobarbital for seizure control. Effective rate of taking phenobarbital monotherapy is up to 68.2% in the first year, serious adverse reactions existed in the first three months. Drug adverse reaction significantly reduced with prolonged taking phenobarbital. The compliance was over 90% after treatment for four months. Effective rate of phenobarbital treatment was 67.3% in third years with long term follow-up and the rate stabilized at around 63% in later follow-up. 553 cases withdrawn from group at different stages, 282 cases (51%) withdrawn in the first year. The main reasons of withdrawing from group in the first year were poor effect, drop-out, refusing to take medicine. However, the reason of withdrawing from group in the group over 1 years were drop-out, replaced with other treatment, death and other factors. **Conclusion** The diagnostic and treatment gap of epilepsy in rural area is vast. Phenobarbital monotherapy of convulsive epilepsy in rural area showed good efficacy and safety. We should strengthen the diagnosis and treatment administration of the patients with epilepsy and popularization of the related knowledge.

【Key words】 Phenobarbital; Rural area; Epilepsy; Therapeutic effect; Safety

癫痫是一种常见的神经系统疾病,对患者、家庭、社会造成了严重的危害和负担。我国广大农村地区的医疗、经济及交通条件相对较差,约 2/3 以上

的农村癫痫患者未接受治疗或未得到正规治疗^[1-2]。自 2000 年开始,在原卫生部疾病控制司和 WHO 精神卫生处的领导和支持下,“中国农村地区癫痫防治管理示范项目”在国内 6 个省、市的 8 个县的 92 个乡镇开展,对惊厥性癫痫患者进行筛查、治疗和随访管理。2005 年原卫生部疾病控制司在绵阳市

项目基金:四川省卫生厅科研课题(050264)。

作者单位:621000 四川省绵阳市第三人民医院神经内科

通信作者:张中念, E-mail: zhangzn62@yahoo.com.cn

游仙区、三台县开展四川省农村地区癫痫防治管理项目工作。本研究将探讨 2005 年-2012 年 7 年间项目实施效果,为项目进一步推广提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象 以 2005 年-2012 年绵阳市游仙区、三台县农村地区 1326 例惊厥型癫痫患者为研究对象。均符合原卫生部疾病控制司癫痫防治项目指导组制定的《中国农村地区癫痫防治管理》实施方案(以下简称实施方案)中的癫痫诊断标准、入选标准、排除标准。

1.1.1 诊断标准 ①意识丧失;②四肢僵硬;③全身强直、阵挛运动;④尿便失禁;⑤咬破舌头或摔伤;⑥发作后疲劳、嗜睡、头痛、肌肉疼痛。需具备前三条标准中的两条和后三条标准中的一条。

1.1.2 入选标准 ①调查前 12 个月内至少有两次惊厥发作;除惊厥发作以外,患者可以有其它类型发作。②患者及其监护人同意进行治疗和观察。

1.1.3 排除标准 ①仅在孕期发作;②发作仅于酒精或药物减量有关;患者年龄小于 2 周岁(或体重小于 10 公斤);③有多动症病史者;④对苯巴比妥(或扑癫酮)有过敏史;⑤存在进行性神经系统疾患;⑥伴有心、肝、肾疾病或严重高血压(舒张压 > 100mmHg 或收缩压 > 180mmHg);⑦有过一次(或以上)癫痫持续状态史;⑧正在接受正规抗癫痫药物治疗,并有明显疗效的患者;⑨伴有活动性精神病患者。

1.2 治疗管理方法与评价标准 由经统一培训合格的乡村医生对辖区内的人群进行惊厥型癫痫患者筛查,填写筛选诊断表,再由神经科医生现场复核,确诊为惊厥型癫痫则进入治疗组;根据实施方案,对纳入的惊厥型癫痫患者免费发放苯巴比妥单药治疗,成人起始剂量为每晚 60mg/次。日服用最大剂量不超过 210mg/日;乡村医生按照实施方案进行每 2 周一次的定期随访、治疗和管理,并对患者的依从性和药物的不良反应等进行详细记录及上报处理,其最短随访时间为 1 年,最长 7 年;疗效及安全性评价按照《农村癫痫防治管理项目技术指导方案》所制定的评价标准进行评价。

1.3 统计方法 采用 SPSS13.0 软件进行统计描述。

2 结果

2.1 一般资料 1326 例惊厥型癫痫患者中游仙区

455 例,三台县 871 例;男性 735 例,年龄: < 14 岁 153 例(11.53%),14~60 岁 517 例(38.99%),≥60 岁 65 例(4.78%),女性 591 例,年龄 < 14 岁 131 例(9.87%),14~60 岁 442 例(33.38%),≥60 岁 18 例(1.43%);72.3% 的患者既往确诊为癫痫,本次确诊癫痫的患者占 27.7%,其中有 12.3% 的患者不知道自己患有癫痫;19.4% 的患者从未接受过治疗,49.4% 的患者未规律服药(到多家医院、多种药物,并且药物未连续服用);仅 31.2% 的患者接受了正规治疗。

2.2 药物使用情况 86.2% 的癫痫患者服用苯巴比妥剂量范围在 60~150mg/日之内,57.8% 的患者集中在 90~120mg/日之内。在苯巴比妥 ≤ 90mg/日时,女性患者比例超过男性患者;当苯巴比妥剂量 > 90mg/日时,男性患者比例超过女性患者。年龄 < 20 岁或年龄 > 60 岁时,苯巴比妥平均剂量 < 90mg/日,在 20~60 岁范围内苯巴比妥剂量 > 90mg/日,其中以 30~39 岁年龄段平均剂量最高。日发作次数为 0~5 次、6~10 次、11~15 次、16~20 次和 > 20 次,平均用药剂量分别为 89mg/日、117mg/日、127mg/日、147mg/日、158mg/日。

2.3 疗效评价 治疗满 1 年的患者第 12 月与第 1 月相比,其发作次数减少 75% 为显效,占 48.4%,发作次数减少 50%~75% 为有效,占 19.8%,总有效率达到 68.2%。随着服药时间延长,未发作例数百分比有明显增加,特别是在服药第 3 年后未发作例数上升至 67.3%,后稳定在 63% 左右,但随时间延长,出现发作比例下降的趋势。

对照组时间超过 1 年的患者进行长期随访,与第 1 年相比,其发作次数减少 75% 的患者比例随时间的增长而增加,在第 1 年恶化的患者均退出治疗,无效患者仅坚持至第 3 年,显效率稳定在 65% 左右。见表 1。

表 1 发作次数减少的不同程度的患者比例(%)

年份	恶化	无效	有效	显效
第 1 年	11.9	19.9	19.8	48.4
第 2 年	0	8.7	34.6	56.7
第 3 年	0	1.2	39.8	61.4
第 4 年	0	0	34.7	65.3
第 5 年	0	0	32.8	67.2
第 6 年	0	0	35.2	64.8
第 7 年	0	0	36.9	63.1

2.4 药物的安全性 各种不良反应中困倦嗜睡、头晕、头痛、消化道症状、忧郁焦虑、共济失调在服药后

前 3~4 月较常见,在以后的随访中消化道症状、共济失调的发生率减少。见表 2。

表 2 服药患者常见药物不良反应发生率(%)

月份	困倦嗜睡	共济失调	头晕	头痛	多动	皮疹	消化道	忧郁焦虑
第 1 月	50.6	21.7	39.5	26.4	16.7	10.4	21.1	28.1
第 2 月	42.9	20.3	36.4	26.9	15.6	10.3	19.9	26.3
第 3 月	37.4	18.6	32.5	23.9	14.4	9.0	17.5	22.1
第 4 月	36.1	16.7	29.4	20.7	13.7	9.5	15.5	21.0
第 5 月	32.0	16.4	31.9	19.8	13.1	8.5	16.4	19.3
第 6 月	30.0	14.7	26.5	19.1	11.0	8.1	13.3	20.3
第 7 月	28.7	15.2	25.4	16.9	11.5	7.8	14.0	20.9
第 8 月	27.0	16.8	24.9	20.4	13.2	9.4	14.5	21.9
第 9 月	26.5	15.8	23.3	17.1	11.4	7.9	13.9	18.7
第 10 月	24.8	15.4	21.8	15.0	13.0	10.6	12.7	17.7
第 11 月	26.0	16.1	20.1	18.3	13.4	12.0	13.7	18.6
第 12 月	31.7	18.9	28.2	20.0	14.9	11.6	15.9	20.3

药物不良反应程度与服药时间关系分析显示,患者中仅前 4 个月随访时存在严重不良反应,分别占 2.5%、1.1%、0.7%、0.3%。90% 以上患者无或仅有轻度的不良反应,并随着服药时间的延长,不良反应有明显的减轻趋势,且程度也在降低。见图 1。

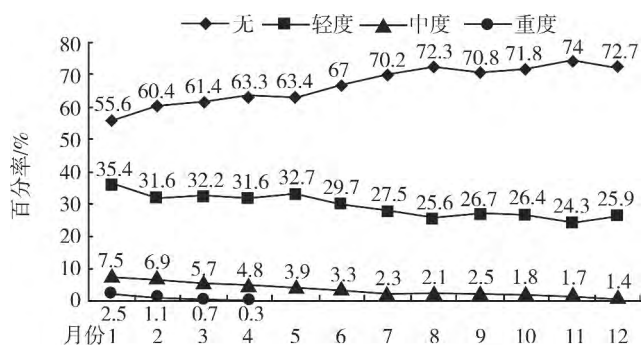


图 1 药物不良反应发生对照图

3 讨 论

我国癫痫患病率为 7‰, 远高于发达国家的 5~6‰^[3-4]。绵阳游仙区、三台县农村地区人口约 140 万, 其发病率应有近 1000 名癫痫患者。本地区两地区 7 年内共纳入 1326 例患者, 远低于应纳入患者数, 其原因可能有: 部分不符合纳入标准的其他类型癫痫患者未纳入本研究; 外出打工人员中有部分癫痫患者; 农村医疗普及, 部分癫痫患者服用其他抗癫痫药物而未入组。纳入治疗的患者, 男性各年龄段人数均大于女性, 这与国内研究结果相似^[5-6], 可能与男性在社会环境中更容易遭受颅脑外伤等损伤, 烟酒等不良刺激有关。72.3% 的患者在既往确诊癫痫, 但却有 19.4% 的患者从未治疗过, 49.4% 的患

者未规律服药, 充分反映农村地区癫痫患者治疗缺口大, 需受正规培训的医师进行癫痫用药指导和干预。故“中国农村地区癫痫防治管理示范项目”显得非常必要, 而全国各地先后报道的研究结果亦显示“中国农村地区癫痫防治管理示范项目”在全国农村地区取得了良好的治疗效果和社会效益^[7-8]。

项目所使用药物“苯巴比妥”, 曾是治疗癫痫的首选药物。但随经济发展、抗癫痫新药的开发, 苯巴比妥已退居抗癫痫药物二线, 在发达国家及国内经济发达地区及城市地区内, 苯巴比妥的使用量已非常稀少。但在我国广大农村地区, 经济落后, 医疗条件差, 加之部分乡村医师知识结构陈旧, 苯巴比妥仍存在着较大量的使用。值得一提的是, 苯巴比妥存在着不易潮解, 易保存的优势, 故在农村地区得到相当部分农民的认可。

研究结果发现, 约 86.2% 的癫痫患者服用苯巴比妥剂量范围在 60~150mg/日之内, 57.8% 的患者集中在 90~120mg/日之内, 这与其他研究结果相似^[9]。当苯巴比妥 ≤ 90mg/日时, 女性患者比例超过男性患者; 当苯巴比妥剂量 > 90mg/日时, 男性患者比例超过女性患者, 提示男性患者需要更大剂量的苯巴比妥控制癫痫发作, 这可能与男性更易遭受创伤及不良刺激而需更高剂量苯巴比妥控制癫痫发作有关; 也可能与男性较女性骨骼肌较多, 而苯巴比妥在骨骼肌内含量最高有关。苯巴比妥平均剂量以 30~39 岁年龄段最高, 随发作次数增加, 苯巴比妥剂量明显增加, 但并没表现出随苯巴比妥剂量增加,

发作次数减少的情况。此种情况说明,苯巴比妥用量增加可部分控制癫痫发作,但对于发作次数较多的癫痫患者或难治性癫痫患者,苯巴比妥单药治疗效果并不理想,应在此基础上进行联合用药,但此项目中未对这类患者进行联合用药研究,这也是此项目的局限性。

苯巴比妥在服药 7 月后未发作比例上升至 50%,并基本稳定在 55% 左右,提示单药治疗可控制一半多癫痫不发作,而约 68.2% 的患者发作次数减少 50% 以上。而对于长期在组(超过一年)的患者,未发作比例在第 3 年上升至 67.3%,并稳定在 63% 左右;发作减少 50% 以上稳定在 65% 左右。苯巴比妥单药治疗取得了理想的效果,这与其他文献报道相似。在服药最初的 3~4 月,不良反应较多,在前 4 个月存在着严重不良反应,后因患者不能耐受而退组,严重不良反应消失,随时间延长,不良反应明显减轻。

综上所述,农村地区癫痫诊治缺口巨大,苯巴比妥单药治疗农村地区惊厥型癫痫表现出良好的疗效和安全性,应在农村地区加强癫痫患者诊治管理及相关知识普及。

参 考 文 献

- [1] 杨露春,曹克勇,朱雷,等. 中国农村及少数民族地区癫痫流行病学调查[J]. 中华神经外科杂志, 1989, 5(增): 22-28.
- [2] 王文志,吴建中,王德生,等. 中国农村人群癫痫流行病学抽样调查[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(7): 449-452.
- [3] ILAE Commission report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. International League Against Epilepsy [J]. Epilepsia, 1997, 38(5): 614-618.
- [4] Jallon P. ILAE Workshop Report, Epilepsy in developing countries [J]. Epilepsia, 1997, 38(10): 1143-115.
- [5] 黄茂盛,洪震,曾军,等. 上海市金山区农村癫痫流行病学调查研究[J]. 临床神经电生理学杂志, 2001, 10(4): 196-198.
- [6] 皮小蓉,崔蕾,刘爱忠,等. 湖南省岳阳市癫痫流行病学调查[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 103-107.
- [7] 张仁祥,陈淑萍,马广明,等. 苯巴比妥方案对治疗惊厥性癫痫患者的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(10): 1182-1183.
- [8] 常学润. 苯巴比妥干预治疗农村人群惊厥型癫痫的效果评价[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [9] 薛蕊. 应用苯巴比妥治疗四川农村地区 1229 例癫痫患者的疗效评估[D]. 成都: 四川大学, 2007.

(收稿日期: 2014-02-18)

征 订 启 示

《四川精神卫生》杂志是由四川省卫生和计划生育委员会主管,四川省精神卫生中心主办,国内外公开发行的精神医学类学术期刊(双月刊),国际标准刊号: ISSN 1007-3256,国内统一刊号: CN 51-1457/R。杂志已被中国核心期刊(遴选)数据库、中文生物医学期刊、中国学术期刊综合评价数据库源期刊、中国期刊全文数据库、中国首席医学网等期刊综合评估机构收录。本刊在传统论著、学术交流、护理、讲座、综述等栏目基础上陆续开辟了焦虑障碍、抑郁障碍、精神分裂症、精神应激、睡眠医学、心理咨询与心理治疗、心理评估、心理康复、综合医院心理卫生等专栏以及名家漫谈、学术争鸣、案例讨论等栏目。2014 年期刊进行了全面的改版升级,新版期刊由中科院陈霖院士、北京大学精神卫生研究所陆林教授等国内著名专家担任学术顾问、四川大学华西睡眠医学中心唐向东教授担任主编、四川精神卫生中心黄国平教

授担任编辑部主任,遴选组建了第六届全国编委会及审稿专家团队。

本刊为双月刊,大 16 开本,每期定价 12.00 元,全年 72.00 元。欢迎广大精神科医护人员及临床心理卫生工作者前来订阅。

订阅办法: ①全国邮局订阅,邮发代码: 62-283; ②本刊编辑部订阅: 直接汇款至《四川精神卫生》杂志编辑部(四川省绵阳市剑南路东段 190 号)

邮 编: 621000

联系电话: 0816-2285679

邮 箱: scjsws@163.com

《四川精神卫生》杂志编辑部