

左乙拉西坦添加治疗儿童难治性癫痫的临床研究

魏 燕,路 燕,洪 菲,徐 明

(南通市第一人民医院儿科,江苏 南通 226001)

[摘要] 目的:观察左乙拉西坦(LEV)添加治疗儿童难治性癫痫的临床疗效和安全性。方法:对 48 例难治性癫痫患儿进行 LEV 添加治疗的开放性自身对照研究,观察其对癫痫不同发作类型的有效率及治疗前后发作频率的改变。结果:LEV 添加治疗总有效率达 70.9%,无发作比例为 16.7%。添加治疗后患儿月发作频率减少 41.3%,治疗前后有显著差异($P < 0.05$)。不同发作类型间总有效率无统计学差异($P > 0.05$)。不良反应轻微。结论:LEV 添加治疗儿童难治性癫痫有良好疗效,且不良反应轻。

[关键词] 难治性癫痫;抗癫痫药物;左乙拉西坦

[中图分类号] R729

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)12-1761-03

癫痫在 1 岁内发病率最高,约 60%的患者于儿童时期起病,是儿童神经系统常见病之一。经过正规的抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)治疗,约 70%~80%的患者发作可得到控制,但仍有约 20%~30%成为难治性癫痫^[1]。因此,寻找有效的抗癫痫药物是改善这部分患者预后的重要手段。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)是目前国际公认的一种新型广谱抗癫痫药物,具有独特的抗癫痫作用机制、较好的药理特性及良好的耐受性,是国际抗癫痫联盟推荐用于局灶性和继发全身癫痫发作的理想的首选添加治疗药物^[2-4]。本研究通过 LEV 添加治疗儿童难治性癫痫的自身对照试验,进一步了解 LEV 对儿童难治性癫痫的临床疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2008 年 3 月~2011 年 6 月在本科住院或门诊就诊的难治性癫痫儿童 48 例。其中男 27 例,女 21 例,年龄 0.6~14 岁,平均年龄 6.4 岁,病程 4 个月~13 年,平均 2.15 年。其中强直-阵挛发作 10 例,痉挛发作 5 例,肌阵挛发作 6 例,复杂部分性发作 11 例,继发全面性发作 16 例。

入组标准:根据 2001 年国际癫痫联盟对癫痫及癫痫综合征分类的新建议诊断^[5],经临床和脑电图确诊的癫痫患者,并符合难治性癫痫的诊断标准^[6]。在添加左乙拉西坦前至少持续使用 2 种以上抗癫痫药物,血药浓度监测在有效范围内,每月仍有 4 次以上的发作。近 2 年头颅 CT、MRI 检查排除外颅内占位

性病变、血管畸形及其他进行性神经系统疾病。左乙拉西坦添加治疗时原服用的抗癫痫药不变。

1.2 方法

患儿在左乙拉西坦治疗前联合用药的数量为 2~3 种。最常见的抗癫痫药物为丙戊酸、托吡酯、拉莫三嗪。合用 2 种药物居多,共 45 例,其中丙戊酸+拉莫三嗪 12 例,丙戊酸+托吡酯 10 例,丙戊酸+卡马西平 6 例,丙戊酸+氯硝西洋 6 例,托吡酯+卡马西平 5 例,拉莫三嗪+卡马西平 3 例,托吡酯+苯巴比妥 3 例。合用 3 种药物 3 例,其中丙戊酸+拉莫三嗪+氯硝西洋 2 例,丙戊酸+托吡酯+氯硝西洋 1 例。

原服用的抗癫痫药不变,左乙拉西坦作为添加治疗。所有病例在用药前均向其监护人详细交代药物的可能疗效及不良反应。监护人表示理解并同意使用。起始剂量为 10~20 mg/(kg·d),分 2 次使用,每 2 周增加 10 mg/(kg·d),在 4 周内增加到维持量 30~40 mg/(kg·d)。以治疗前 3 个月的发病频率为基础,完成了 6 个月的观察期,随访 12~36 个月(平均 20.4 个月)。

服药前及服药后 3、6、12 个月均检查血常规、肝肾功能及脑电图。以添加左乙拉西坦前 3 个月的发作频率为基数,观察用药后发作频率的变化。与基线发作频率比较,将发作频率减少的百分比作为疗效判断标准,完全控制:发作减少 100%,即无发作;显效:发作减少 75%~99%;有效:发作减少 50%~74%;无效:发作减少 < 50%;总有效率:完全控制率+显效率+有效率。比较添加治疗前和治疗后的月发作频率。观察和记录不良反应的情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件,不同发作类型间疗效比较采用秩和检验,运用 Poisson 回归对治疗前后的发作频率进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体疗效

该组 48 例中,完全控制发作 8 例(16.7%),显效 14 例(29.2%),有效 12 例(25.0%),总有效率 70.9%。无效 11 例,加重 3 例。本研究终止左乙拉西坦治疗 4 例,其中无效 1 例,加重 3 例。秩和检验显示不同类型癫痫使用左乙拉西坦治疗效果差异无统计学意义(卡方值为 8.11, $P > 0.05$,表 1)。治疗后月发作频率减少 41.3%。治疗前后的月发作频率比较具有显著性差异($u = 2.91, P = 0.0018$,表 2)。

表 1 不同类型癫痫使用左乙拉西坦治疗效果 [n, (%)]

发作类型	n	控制	显效	有效	无效	加重
强直阵挛性	10	1(10.0)	3(30.0)	3(30.0)	3(30.0)	0
痉挛性	5	1(20.0)	1(20.0)	1(20.0)	1(20.0)	1(20.0)
肌阵挛性	6	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	2(33.3)	0
复杂部分性	11	2(18.2)	4(36.4)	2(18.2)	2(18.2)	1(9.1)
局限性继发全面性	16	3(18.8)	5(31.3)	4(25.0)	3(18.8)	1(6.3)
总计	48	8(16.7)	14(29.2)	12(25.0)	11(22.9)	3(6.3)

表 2 不同类型癫痫使用左乙拉西坦治疗前后月发作频率的变化

发作类型	治疗前发作频率(次/d)	治疗后发作频率(次/d)	发作频率减少(%)
强直阵挛性	12.2	7.1	41.8
痉挛性	25.0	16.7	33.2
肌阵挛性	16.8	10.2	39.3
复杂部分性	13.1	6.3	51.9
局限性继发全面性	11.9	6.1	48.7
总计	79.0	46.4	41.3

2.2 不良反应

左乙拉西坦治疗共发生不良反应 8 例,发生率 16.7%。不良反应最常见的是头晕、嗜睡、情绪异常及恶心、腹胀等胃肠道症状,未见特异体质的不良反应。1 例出现白细胞下降、一过性转氨酶升高,患儿均可以耐受,并在治疗过程中逐渐消失。

3 讨论

左乙拉西坦是一种广谱的新型广谱抗癫痫药物。与传统抗癫痫药物的作用机制不同,LEV 对钠离子通道或 T 型钙通道的功能无影响,不与兴奋性或抑制性神经递质受体结合,也不影响 γ -GABA 转氨酶或谷氨酸脱羧酶活性或第二信使系统,而是通过与中枢神经的突触囊泡蛋白 2A(SV2A)结合而调控突触囊泡内的神经递质释放,阻止神经元异常放电的传导而发挥抗癫痫作用^[7]。

LEV 几乎具备了近乎理想的抗癫痫药物的所有药代动力学特性。口服吸收完全(>95%),生物利用度高,接近 100%,达峰时间短,只有 0.6~1.3 h,血浆蛋白结合率低,不到 10%。动物实验还显示该药能迅速穿透血脑屏障并很快分布于海马和前脑皮质

细胞外液中^[8]。LEV 口服剂量在 500~5 000 mg 之间,呈线性的药动学曲线,66%以原型从肾脏排泄,无肝酶及自身诱导作用,药物之间相互作用极少。因而可与其他任何抗癫痫药物联合应用,用于治疗一些难治性癫痫。

左乙拉西坦自 1999 年被美国 FDA 批准用于成人耐药性癫痫局限性发作添加治疗以来,其后在欧洲及亚洲亦被批准用于成人和儿童耐药性癫痫的添加治疗^[9]。我国也已进行了成人和 >16 岁青少年难治性部分性发作 LEV 的疗效与安全性临床研究,其完全控制率明显高于安慰剂组^[10],提示 LEV 是一种可用于添加治疗的广谱有效的抗癫痫药。国内学者翟琼香等^[11]报道,左乙拉西坦作为添加治疗对于儿童各型癫痫均有疗效,尤其对于复杂局限性发作、肌阵挛性发作等具有较好疗效,且不良反应轻,对儿童难治和耐药性癫痫的药物治疗是一种有益选择。目前,判断抗癫痫物疗效最公认指标为治疗前后患者发作频率的变化。本研究结果显示左乙拉西坦治疗难治性癫痫的总有效率达 70.9%,治疗后总体月发作频率减少 41.3%,治疗前后的月发作频率具有显著性差异,左乙拉西坦添加治疗难治性癫痫表现出

良好的疗效。秩和检验显示不同类型癫痫使用左乙拉西坦治疗效果差异无统计学意义,对部分性和全面性发作都有效果,说明 LEV 具有广谱的抗癫痫作用,用于治疗儿童难治性癫痫可能是一种有益的选择。

LEV 不良反应少而轻微。国外文献报道最常见的不良反应为嗜睡、无力、头晕、情绪异常、行为异常和胃肠不适等^[12]。主要发生在治疗初期,随着治疗时间的延长和发作控制,不良反应会逐渐减轻或消失,这一点与其他抗癫痫药物相似。本组 LEV 不良反应与文献报道基本一致,大部分可耐受治疗,未发生严重不良反应。本研究中患儿终止 LEV 治疗的原因因为治疗无效或症状加重。显示 LEV 是一种比较安全的抗癫痫药物。

本研究结果显示 LEV 作为添加治疗儿童难治性癫痫有较好疗效而且不良反应轻、依从性好,对于其他药物无效的难治性癫痫患儿是一种有益的选择。本研究由于条件有限,不足之处是病例数较少,随访时间较短,有待于进一步大样本、多中心的对照研究,且能进行更长时间的随访以准确地评价其长期疗效和安全性。

[参考文献]

- [1] Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2001, 15:405-417
- [2] Wheless JW. Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007, 3:409-421

- [3] Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4:507-523
- [4] Marson AG, Maguire M, Ramaratnam S. Epilepsy [J]. *Clin Evid(Online)*, 2009, 2009:1201
- [5] Aubiel E, Chistik V, Blatt I, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (keppra) add-on treatment in adult patients with refractory epilepsy in two tertiary centers [J]. *Harefuah*, 2007, 146(4):269-271
- [6] 丁庆明, 任连坤抗·癫痫新药左乙拉西坦的临床和安全性[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(4):295-301
- [7] Crepeau AZ, Treiman DM. Levetiracetam: A comprehensive review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(2):155-157
- [8] 姜德春, 王 丽. 癫痫儿童丙戊酸钠群体药代动力学的研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2004, 19(2):84-86
- [9] Zona C, Niespodziany I, Marchetti C, et al. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents [J]. *Seizure*, 2001, 10(4):279-286
- [10] 吴洵佚, 洪 震, 吴 逊, 等. 多中心双盲、随机、安慰剂对照评价左乙拉西坦添加治疗难治性部分性癫痫发作的疗效及安全性 [J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(3):149-153
- [11] 翟琼香, 桂 娟, 张宇昕. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫 51 例自身对照研究 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(9):698-699
- [12] Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2004, 3(5):415-424

[收稿日期] 2012-04-19