

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.11.024

左乙拉西坦单药治疗婴幼儿癫痫 56 例临床观察

程 艳, 谭忠友, 何扬帆, 谭汉梅, 莫运波, 甘 萍

(重庆三峡中心医院儿童分院儿内一科, 万州 404000)

【摘 要】目的:研究左乙拉西坦(Levetiracetam, Lev)单药治疗不同类型婴幼儿癫痫的临床疗效和安全性。方法:采用自身对照随访研究 56 例不同类型婴幼儿癫痫患儿使用 Lev 单药口服治疗, Lev 起始剂量 10 mg/(kg·d), 分 2 次服用, 每 3~7 d 增加 5~10 mg/(kg·d), 维持剂量 20~40 mg/(kg·d); 经 1~2 周增加至平均剂量为 35 mg/(kg·d)。治疗后观察疗效和不良反应。结果:完全控制发作 29 例, 占 51.78%; 有效 15 例, 占 26.78%; 无效 12 例, 占 21.44%。不良反应以厌食、嗜睡、情绪激动、行为异常为主。结论:Lev 单药治疗婴幼儿各型癫痫均有效, 尤其对于部分性发作、肌阵挛发作等具有较好治疗效果, 且不良反应轻, 是一种安全性好、疗效佳的抗癫痫新药, 对婴幼儿癫痫的治疗值得推广使用。

【关键词】癫痫; 左乙拉西坦; 婴幼儿

【中国图书分类法分类号】R748

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-03-16

Levetiracetam monotherapy in the treatment of infantile epilepsy in 56 cases

CHENG Yan, TAN Zhongyou, HE Yangfan, TAN Hanmei, MO Yunbo, GAN Ping

(Department of Internal Medicine, Children Hospital, Central Hospital of Three Gorges)

【Abstract】Objective: To study the efficacy and safety of Levetiracetam (Lev) monotherapy for different types of infantile epilepsy. Methods: Self controlled follow-up study was conducted for 56 patients with different types of infantile epilepsy using Lev oral monotherapy. Dose of Lev was initially 10 mg/(kg·d) (being administered two times a day), increased by 5-10 mg/(kg·d) every 3-7 d, maintained at 20-40 mg/(kg·d) and finally was increased to 35 mg/kg within 1-2 week. Efficacy and adverse reaction were observed after the treatment. Results: Complete seizure control was found in 29 cases, accounting for 51.78%; effective in 15 cases, accounting for 26.78%; invalid in 12 cases, accounting for 21.44%. Adverse reactions were mainly anorexia, lethargy, emotional rage and behavioral abnormality. Conclusions: Lev monotherapy is effective and safe in the treatment of different types of infantile epilepsy, especially for complex partial seizures and myoclonic seizures. With few adverse reactions, it is a good antiepileptic drug for epilepsy in infants and worth popularizing.

【Key words】epilepsy; Levetiracetam; infant

癫痫是一种发病率较高、危害性较大的神经系统疾病,半数以上在 10 岁以内起病,多数需长期服药或终生服药,故小儿癫痫用药的疗效和安全性一直是儿科研究的重点。左乙拉西坦(Levetiracetam, Lev)是一种新型的抗癫痫药,于 1999 年经美国 FDA 批准用于成人部分性发作癫痫,2005 年 6 月又批准其用于 4 岁以上儿童部分性发作癫痫的添加治疗^[1]。2007 年 3 月 Lev 在中国上市,用于儿童和成人癫痫治疗。国外临床试验证明,Lev 用于儿童和成人部分性发作和全身性发作癫痫的单药或添加治疗,均显

示出可靠疗效^[2]。近年来,Lev 已用于 4 岁以下儿童癫痫的治疗^[3],为了解 Lev 对癫痫患儿的疗效和安全性,现将 56 例 <3 岁婴幼儿癫痫患儿的治疗结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 1 月至 2011 年 6 月重庆三峡中心医院门诊或住院确诊为癫痫的患儿 56 例。男 37 例,女 19 例;年龄 3 月~3 岁,平均年龄 1.9 岁。起病年龄 1 月~3 岁,平均 1 岁 2 月。向所有患儿监护人告知详情,并同意使用 Lev 治疗。

1.2 入组标准

56 例患儿均按 1981 年国际抗癫痫联盟对癫痫及癫痫

作者介绍:程 艳(1963-),女,副主任医师,

研究方向:小儿内科。

通信作者:谭忠友,男,副主任医师,Email: tzy0009@163.com。

综合征的分类标准进行诊断^[9]。符合以下条件:①临床和脑电图确诊为癫痫;②年龄 1 月~3 岁患儿;③首次诊断为癫痫或用其他抗癫痫药物治疗无效的替换治疗。Lev 均为单药口服治疗用药。

1.3 Lev 用药方法

用药为 Lev, 商品名开浦兰, 250 mg/片, 比利时联合化工企业有限公司生产。口服起始剂量为 10 mg/(kg·d), 分 2 次口服, 每间隔 3~7 d 递增 5~10 mg/(kg·d), 目标剂量为 20~40 mg/(kg·d), 经 1~2 周增加至平均剂量为 35 mg/(kg·d); 分 2 次口服。对首次诊断癫痫的患儿采用单药治疗; 对部分口服其它抗癫痫药物治疗效果差的给予替换治疗。此组病例首诊单药治疗 42 例, 替换治疗 14 例。替换治疗方法: 以前的药物逐渐减量, 经 1~2 周减停, 开始减量的同时加服 Lev, 逐渐加量, 加量方法同单药治疗。

1.4 检查情况

纳入的 56 例患儿均做长程动态脑电图检查(脑电芯片和视频结合), 该组患儿均有异常, 有癫痫样波改变; 53 例做了头颅影像检查(CT 或核磁共振), 其中 10 例有异常: 外部性脑积水 4 例, 局灶性脑萎缩 2 例, 侧脑室周围有病灶 2 例, 脑软化病变 2 例。56 例均检查肝功、肾功、血常规没有异常。

1.5 观察指标

Lev 用药后每 2~4 周来院随访 1 次, 均填写 Lev 治疗小儿癫痫观察表, 由小儿神经内科医师随访记录疗效及副反应。主要观察癫痫发作类型、持续时间、程度及频度, 并记录有无药物副反应发生。服 Lev 2 周后至半年左右做 Lev 的疗效评定: 观察发作次数的改变评估 Lev 的效用。疗效判定标准如下: 完全控制, 发作减少 100%, 即无发作。有效控制: 发作减少 50%~99%; 无效: 发作减少 <50%; 2 个月做脑电图、血常规、肝肾功能、电解质等检查。随访观察时间为 1~2 年。

1.6 随访方法

向每例患儿家长详细说明 Lev 的服用方法、注意事项, 并建立住院及门诊病例档案。采取患儿来门诊复查为主, 电话追踪随访与电子邮件相结合的方法进行随访。定期(每月 1 次)与家长电话或者电子邮件联系或者门诊随访, 重点了解患儿发作及不良反应发生情况以及是否按照治疗方案规律服药, 解答家长遇到的各种治疗药物和疾病的相关问题。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 13.0 软件进行统计描述。

2 结果

2.1 疗效

56 例均使用 Lev 单药治疗, 初次诊断首次用药 42 例, 替换治疗 14 例。平均使用 Lev 治疗 4 个月, 平均随访 4.2 个月。不同类型癫痫使用 Lev 单药治疗的效果详见表 1。随访时间 3~18 月, 完全控制发作 29 例, 占 51.78%; 有效 15 例, 占

26.78%; 无效 12 例, 占 21.44%。其中 2 周内即起效并完全控制发作者 5 例, 1~2 个月起效并完全控制发作 24 例, 观察无发作 1 年者为完全控制。2~3 个月发作次数明显减少 50% 以上者为有效, 有效的 15 例患儿多数 1 年发作次数少于 2 次。无效的 12 例患儿中有 8 例为替换治疗的患儿。

表 1 不同类型癫痫患儿使用 Lev 治疗效果 (n, %)

发作类型	例数(n)	控制	有效	无效
部分性	21	14 (66.67)	4 (19.05)	3 (14.28)
强直阵挛	10	4 (40.00)	4 (40.00)	2 (20.00)
强直性	5	3 (60.00)	1 (20.00)	1 (20.00)
肌阵挛性	8	5 (62.50)	2 (25.00)	1 (12.50)
婴儿痉挛症	6	2 (33.33)	2 (33.33)	2 (33.33)
继发全面性	6	1 (16.67)	2 (33.33)	3 (50.00)
合计	56	29 (51.78)	15 (26.78)	12 (21.44)

2.2 不良反应

56 例患者无因不良反应而中止 Lev 治疗。56 例患儿中发生不良反应的 18 例, 占 32.14%, 所有不良反应均较轻微, 90% 发生在最初用药 2 周, 随着时间延长而逐渐减少和消失, 本组研究患儿多数无任何不良反应。不良反应主要表现为情绪激动(9 例)、行为异常(9 例, 个别有攻击性行为, 如咬人、打人等)、嗜睡(8 例)、厌食(5 例)、呕吐(2 例)、腹泻(1 例)、乏力(6 例)。56 例患儿无肝肾损害和白细胞下降的患者。因为本研究是 3 岁以下的婴幼儿, 头痛、恶心这类不良反应无法反应出来。

3 讨论

Lev 为吡拉西坦衍生物中的左旋乙基吡拉西坦, 化学名称(S)-α-乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺, 分子式 $C_8H_{14}N_2O_2$, 是比利时 UCB 公司研发的新型抗癫痫药物^[4]。Lev 具有理想的药物代谢动力学特征, 口服给药后代谢吸收迅速且完全(口服生物利用度 > 95%), 血药浓度达峰时间约 1.3~5.2 h。进食可减慢其吸收速度, 但不影响生物利用度^[4]。Lev 几乎不与血浆蛋白结合, 代谢不依赖肝脏细胞色素 P450 系统^[1], 对肝酶系统无诱导或抑制作用, 主要经过肾脏代谢通过尿液排出体外^[5], 是 20 世纪 90 年代后期研发上市的新型抗癫痫药物之一, 具有全新的抗癫痫作用机制, 通过与中枢神经的突触囊泡蛋白 2A 结合而调控突触囊泡内的神经递质释放, 从而阻止神经元异常放电的传导以发挥抗癫痫作用^[2]; 尽管 Lev 血浆半衰期为 6~8 h, 但由于其与 SV2A 结合时间长且脑脊液半衰期是血浆的 2 倍, 则 2 次/d 给药即可

达到预期疗效;24~48 h 可达稳态血药浓度^[6]。Lev 具有较广的抗癫痫谱,其适应证和适应人群也逐渐扩大^[6],可用于儿童和成人癫痫的单药和添加治疗。

癫痫是一临床概论,是多种病因引起的慢性疾病;特点是大脑神经元异常放电导致临床上出现发作性症状。诊断要依靠病史、临床表现和实验室检查结果综合来确定。本次研究选择的病例是 3 岁以下的患儿,对于癫痫的诊断方面非常注重病史的了解,与患儿家长的沟通要详尽,对于发作前的先兆和发作时有无意识障碍多是靠家长来描述,个别患儿是医生看见发作而判断。癫痫的分类对于婴幼儿较为困难,所以其中部分发作的意识障碍掌握较困难,现多数主张不再细分。本组患儿部分性癫痫所占比率为 37.5%,可能与患儿年龄小容易漏诊有关。癫痫的治疗现行还是药物治疗为主,对于 3 岁以下患儿的治疗是临床医生一直的困惑,慢性疾病的用药时间长,家长对药物的副作用非常敏感,用药的依从性差。对于替换治疗的患儿本研究只选以前是用 1 种或 2 种用药无效的,观察 3~6 月就疗效评定,经半年疗效评定为无效者就停止。治疗无效的患儿以继发全面性和婴儿痉挛症为多,无效的患儿头颅影像检查异常者占 70%,可能是属于难治性癫痫的范畴。通过本次研究发现 Lev 单药治疗不同类型婴幼儿癫痫的效果非常好,用药方法简便:初始剂量,经 3~7 d 逐渐加量,2~3 周达到控制剂量的方法;医生很容易掌握并教会家长,勿需住院,非常适用婴幼儿癫痫的治疗。本组 56 例患儿完全控制发作 29 例,占 51.78%;有效 15 例,占 26.78%;无效 12 例,占 21.44%,总有效率高达 78.56%。单药治疗婴幼儿各型癫痫均有效,尤其对于部分性发作、肌阵挛发作等具有较好治疗效果。本次研究不良反应 18 例,仅占 32.14%。采用自身对照的方法研究发现 Lev 治疗较小婴儿的癫痫很好,本组患儿年龄 6 月内开始用药者 4 例,用药时年龄仅为 3 月的患儿也没有明显不良反应,4 例患儿控制发作时间均短,特别是年龄 6 个月以下婴儿癫痫的治疗效果明显,安全性好,不良反应少,用药的依从性好,乐于被家长接受。初次诊断癫痫首次治疗效果更为明显;替换治疗效果差些,可能与癫痫疾病本身的复杂性有关。Lev 的常见副反应少,多为轻、中度,不影响肝肾功能和血液系统,对认知功能没有不良影响,未见特异性体质的副反应。本研究观察到部分癫痫患儿在

服用 Lev 的初期出现与胃肠道和中枢神经系统有关的副反应,包括乏力、嗜睡、情绪激动、行为异常、厌食等。Lev 单药治疗的副反应主要发生在治疗初期的 2 周内,无明显剂量相关性,随着治疗时间的延长而自行消失。表明 Lev 的副反应较少,多发生在加量期和用药初期。Lev 作为一种新型的抗癫痫药物,具有方便,起效快,较强的抗癫痫作用;治疗婴幼儿癫痫疗效好,安全性好,值得推广。然而,抗癫痫药物最有说服力的临床疗效和安全性观察结果,往往需要大样本多中心合作研究;本研究存在的不足之处在于所观察的病例较少以及随访的时间较短,今后将进一步扩大样本量进行远期随访观察。

参 考 文 献

- [1] 高志杰,姜玉武.左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性随访研究[J].中国当代儿科杂志,2008,10(6):711-714.
- [2] Gao Z J, Jiang Y W. Follow-up study of efficacy and safety of Levetiracetam monotherapy for pediatric epilepsy[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2008, 10(6): 711-714.
- [3] 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.
- [4] Zhai Q X, Gui J, Zhang Y X. Self controlled study of Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy in 51 cases[J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2008, 23(9): 698-699.
- [5] 李军华,杨文忠.左乙拉西坦治疗小儿癫痫新进展[J].江西医药,2009,44(4):380-381.
- [6] Li J H, Yang W Z. Progress in Levetiracetam treatment for pediatric epilepsy[J]. Jiangxi Medicine, 2009, 44(4): 380-381.
- [7] 蒋雯巍,蒋雨平.左乙拉西坦单药治疗各类癫痫的疗效[J].中国临床神经科学,2009,17(2):190-194.
- [8] Jiang W W, Jiang Y P. Efficacy of Levetiracetam monotherapy for various types of epilepsy[J]. Chinese Journal of Clinical Neuroscience, 2009, 17(2): 190-194.
- [9] 杜强,丁美萍.左乙拉西坦在癫痫治疗中的作用[J].国际神经病学神经外科杂志,2009,36(2):132-135.
- [10] Du Q, Ding M P. Role of Levetiracetam in the treatment of epilepsy[J]. International Neurology Journal of Neurosurgery, 2009, 36(2): 132-135.
- [11] 刘智胜,王芳琳,胡家胜.左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效和安全性分析[J].中国实用儿科杂志,2009,24(3):209-210.
- [12] Liu Z S, Wang F L, Hu J S. Efficacy and safety of Levetiracetam in the treatment of pediatric epilepsy[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2009, 24(3): 209-210.

(责任编辑:冉明会)