

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.30.013

左乙拉西坦治疗婴儿癫痫疗效及安全性初探

甘川, 黄志[△]

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科/重庆市住院医师规范化培训基地/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地 400014)

摘要:目的 初步探讨左乙拉西坦(Lev)在婴儿癫痫治疗中的疗效及安全性。方法 通过随访该院 2010 年 5 月至 2012 年 2 月期间采用 Lev 单药或添加治疗的婴儿共 70 例,年龄分布为 1 个月至 1 岁,其中 Lev 单药治疗 39 例(单药治疗组),添加治疗 31 例(添加治疗组),随访用药后至少 7 个月,观察癫痫发作频率、不良反应等情况。结果 失访 5 例,单药治疗组 3 例,添加治疗组 2 例;死亡 3 例。单药治疗组及添加治疗组总有效率、无效率分别为 83.33% vs. 58.62%, 16.67% vs. 41.38%;两组总有效率、无效率分别比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。部分发作及全面发作患儿总有效率、无效率分别为 81.81% vs. 70.37% 和 18.18% vs. 29.63%;两组总有效率、无效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。22 例患儿由于各种原因而停药,77.27% (17/22) 为用药 1~6 个月停药,22.73% (5/22) 为用药 7~34 个月停药。治疗早期 14 例患儿发生药物不良反应,主要表现为食欲减退、睡眠障碍,继续服药后很快减轻或消失,其中 3 例(4.61%)患儿因不能耐受不良反应而停药,无因不良反应死亡患儿。结论 Lev 单药或添加治疗婴儿癫痫具有良好的有效率、耐受性、较高的保留治疗率,不良反应轻,安全性高,可在 1 个月至 1 岁内的癫痫患儿推广运用。

关键词:抗惊厥药;婴儿;癫痫;安全

中图分类号:R729

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-4019-03

Preliminary study on the efficacy and safety of levetiracetam in infant with epilepsy

Gan Chuan, Huang Zhi[△]

(Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Training Base of Clinical Resident Standard Training in Chongqing/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To preliminary evaluate the efficacy and safety of Lev therapy in infant with epilepsy. **Methods** To children with infant epilepsy in the Department of Neurology of Chongqing Children's Hospital from May 2010 to February 2012 were enrolled. All of them took Lev mono-therapy or adjunctive therapy. Investigation was done by self-controlled and retrospective research. There were 70 patients received Lev therapy, aging from one month to one year old, and 39 patients received mono-therapy, 31 patients received adjunctive therapy. All subjects were divided into 2 groups, 12 patients in partial seizure group and 58 patients in generalized seizure group. Then all patients took a 7 months Lev therapy after initial medication. The seizure frequency change, seizure situation, side effect were observed. **Results** During the follow-up, 5 patients lost their follow-up (3 case in mono-therapy group, 2 case in adjunctive therapy group) and 3 patients died. In mono-therapy group, 83.33% of patients got responder and 16.67% of patients unmodified or worsen, while those in adjunctive therapy group were 58.62% and 41.38%, respectively. And there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). In the partial seizure group, 81.81% of patients got responder and the 18.18% of patients unmodified or worsen, while those in generalized seizure group were 70.37% and 29.63%. And there was no significant difference between partial and generalized seizure group ($P > 0.05$). During the study, 22 patients ended Lev therapy for some reasons. 77.27% of patients discontinued in 1-6 months and 22.73% of patients in 7-34 months. Number of the adverse reactions was 14. Main adverse reactions observed were anorexia and sleep disorders in early. 3 (4.61%) of 65 patients discontinued therapies for the adverse reaction, but there was no death caused by adverse reaction. **Conclusion** The Lev mono-therapy and adjunctive therapy are both effective in infant with epilepsy, and Lev therapy is effective in infant epilepsy.

Key words: anticonvulsant; infant; epilepsy; safety

左乙拉西坦(Levetiracetam, Lev)属于新一代抗癫痫药物(AEDS),在我国 Lev 主要运用于 4 岁以上儿童及成人癫痫治疗,而对于在 4 岁以内癫痫患儿的临床应用疗效及安全性研究仍然局限在小范围内,尤其是对 1 岁以内的婴儿研究更少。本研究通过对 70 例服用 Lev 治疗的 1 岁以内的癫痫婴儿进行回

顾性研究,初步探讨 Lev 的疗效及安全性,从而为 Lev 治疗婴儿癫痫提供更多的临床依据和参考经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 5 月至 2012 年 2 月本院神经专科医院确诊为癫痫,并服用 Lev 抗癫痫治疗的婴儿 70 例。其

中男 33 例,女 37 例;年龄 1 个月至 1 岁,平均 4.62 个月。入组时所有患儿均行脑电图检查。围产期有明确缺氧病史 17 例,可疑缺氧病史 11 例。11 例家族中三代以内直系亲属有惊厥病史。入组标准:入组患儿均按 1981 年国际抗癫痫联盟癫痫发作分类标准分类,并符合以下条件:(1)临床、脑电图 (EEG)及神经影像学等检查诊断为癫痫;(2)年龄 1 个月至 1 岁;(3)服用 Lev 治疗前发作 3 个月内大于或等于 1 次;(4)患儿法定监护人知情并同意使用 Lev 抗癫痫治疗。

1.2 方法 Lev 商品名为开浦兰 (Keppra),UCB 公司生产,剂量 250 mg/片,口服起始平均剂量 $15.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,平均加量至 $28.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.3 观察指标 1~3 个月门诊或电话随访 1 次,随访用药后至少 7 个月,随访药物服用及调整、发作频率、药物不良反应等情况。

1.4 治疗效果评定 服用 Lev 到目标剂量后发作频率变化情况:临床发作完全消失,发作减少 100% 为完全控制;临床发作减少大于或等于 50% 为有效;临床发作频率减少小于 50% 或加重为无效;总有效率=完全控制率+有效率^[1]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行非参数统计分析,失访者不进行疗效统计,两组间疗效比较用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 失访 5 例,单药治疗组 3 例,添加治疗组 2 例。死亡 3 例,3 例均为服用 Lev 1 个月以上惊厥未得到有效控制,院外频繁惊厥发生,但未予继续调整 Lev 或其他抗癫痫药物抗惊厥治疗,故其临床疗效均视为无效。治疗过程中因各种原因停药 22 例,其中服药 1~6 个月内停药 17 例,服药 7~34 个月后停药 5 例;服药 7 个月时保留治疗率 72.58%(45/62)。

2.2 疗效

2.2.1 两组总体疗效 两组总有效率及无效率进行比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 单药治疗组及添加治疗组疗效对比表 [n (%)]

组别	n	完全控制	有效	总有效	无效
单药治疗组	36	17(47.22)	13(36.11)	30(83.33)	6(16.67)
添加治疗组	29	9(31.04)	8(27.58)	17(58.62)	12(41.38)

2.2.2 不同癫痫类型患儿疗效 部分发作组完全控制率 45.45%,有效率 36.36%,无效率 18.18%,总有效率 81.81%;全面发作组完全控制率 38.89%,有效率 31.48%,总有效率 70.37%,无效率 29.63%,两组总有效率、无效率差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同类型癫痫儿童随访治疗效果情况 [n (%)]

发作类型	n	完全控制	有效	总有效	无效
部分发作	11	5(45.45)	4(36.36)	9(81.82)	2(18.18)
全面发作	54	21(38.89)	17(31.48)	38(70.37)	16(29.63)
总计		26(40.00)	21(32.30)	47(72.30)	18(27.70)

2.3 药物不良反应及保留治疗率 治疗早期有 14 例患儿出现不同程度药物不良反应,以睡眠障碍、烦躁不安、食欲减退为主,继续治疗后上述症状很快消失,仅 3 例患儿因不能耐受药物不良反应而停药,发生率 4.61%。无因药物不良反应导致死亡的患儿。

3 讨论

癫痫是一组慢性脑功能障碍性疾病,发育中的不成熟大脑受抗癫痫药物影响较大,尤其是对于婴儿。Lev 作为新一代的抗癫痫药物具有较为理想的药代动力学特征,在儿童、成人全身性及部分性癫痫治疗疗效及安全性得到了有效验证,尤其是 4 岁及以下的儿童。而对于 1 个月至 4 岁的儿童癫痫,人们发现采用 Lev 治疗同样具有较好的临床疗效及安全性^[2-3],但一些研究中人群年龄分布主要以 1~4 岁的儿童为主,而 1 岁以内的儿童样本数较少,对于 Lev 应用于该人群临床疗效及安全性的可靠性需进一步研究证实。

本研究中单药治疗组总有效率 83.33%,完全控制率 47.22%,与国内外对各个年龄段相关研究结果基本一致。Khurana 等^[4]报道 2.5~18.0 岁总有效率为 67.0%。张玉琴^[5]报道 4 岁以内总有效率 82.4%;程艳等^[6]报道婴幼儿总有效率 78.56%;高志杰等^[6]报道对 8 个月至 12 岁儿童单药治疗总有效率 80.6%。对于添加治疗,国内外也进行了大量研究,Lee 等^[7]报道 Lev 添加治疗总有效率 48.0%,Lagae 等^[8]报道为 49.0%,Grosso 等^[9]报道为 39.0%,对比本研究中添加治疗组 58.62% 总有效率,比其他作者的报道稍高,说明本组研究中 Lev 添加治疗婴儿癫痫同样具有良好的临床疗效。同时本研究中单药治疗组疗效优于添加治疗组。但结合本研究中添加治疗组多为 1 种或多种药物难以控制的癫痫或癫痫综合征,多为难治性,两组之间具有明显差别可能与该因素相关。

本研究中部分发作组总有效率 81.81%,全面发作组总有效率 70.37%,与高志杰等^[6]研究报道结果基本相同,但高于 Goldberg-Stern 等^[10]、Grosso 等^[9]、Lee 等^[7]报道。分析其原因可能与本研究中大部分患儿为初次用药,而既往多种研究对象多为难治性癫痫,也可能与观察、随访的病例相对较少有关。同时对比本研究中部分及全面发作两组总有效率、无效率发现差异无统计学意义 ($P>0.05$),说明 Lev 是一种较为广谱的抗癫痫药物。

保留治疗率是反应癫痫疗效及 ADR 的一个重要指标,既往 2 个大型多中心研究报道 1 年时保留治疗率达 49%^[11]、3 年时保留治疗率 27%^[12]。本组研究中保留治疗率在 1~6 个月时呈现快速下降的趋势,占总停药的 77.27%,但 7 个月之后保留治疗率趋于稳定,为 72.58%。分析原因首先为部分患儿服用一段时间的 Lev 后惊厥发作停止,家长认为不会再次发作后停止服用,其次为部分患儿服用 Lev 后惊厥未得到有效控制自行停药,而仅有少部分为 Lev 治疗无效后改换其他抗癫痫药物治疗,由此可以看到目前仍有许多家长对癫痫治疗的认识不够,需在临床工作中给予重视,并加强指导及监督。

有报道 Lev 的药物不良反应出现大于 5%^[13]。研究也认为 Lev 的药物不良反应儿童发生率较成人高^[10]。本组研究中药物不良反应主要为胃肠道反应及精神行为异常。多为服药后 1 周内出现,继续用药后多数 2 周内消失。仅有 3 例 (4.61%) 因不能耐受而停药,低于文献报道的 7.2%~12.9%,且本组研究中无因药物不良反应而导致死亡的患儿。目前对于 Lev 药物不良反应是否存在剂量相关性仍存在争议^[14]。有 1 例 10 个月婴儿服用 Lev $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,观察至 35 d 时并未出现药物不良反应^[15]。Bodmer 等^[16]分析 222 例服用 Lev 后出现药物不良反应情况,1 例 4 岁儿童服用 Lev 最高剂量达 5 g 时仅出现轻微药物不良反应,222 例中 89.2% 仅为轻

微药物不良反应,无因 Lev 过量服用死亡患者。本研究中服药剂量在一般用量 $10\sim 70\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[17-18] 范围内。且出现药物不良反应患儿服药剂量均低于 $40\text{ mg}/\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。我们认为 Lev 的药物不良反应可能与患儿体质有关,部分患儿也可能是与初始添加剂量过大、过快有关,与服药总剂量是否存在必然联系尚需进一步探讨。另外在本研究中 Lev 的药物不良反应出现时间早,持续时间较短,大多自行消失,也与既往研究结果相符^[19]。

总之,本研究显示,Lev 是一种广谱有效的抗癫痫药物,作为单药治疗或添加治疗对部分或全身性发作均具有良好疗效,且有较高的耐受性、保留治疗率,对 1 个月至 1 岁内儿童癫痫是一种有益的选择。

参考文献:

- [1] 黄铁栓,朱金兰.卡马西平和左乙拉西坦单药治疗儿童部分发作性癫痫的对照研究[J].儿科科学杂志,2010,16(4):25-27.
- [2] Pina-Garza JE, Schiemann-Delgado J, Yang H, et al. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to < 4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks[J]. Clin Ther, 2010, 32(11): 1935-1950.
- [3] 张玉琴.左乙拉西坦添加治疗和单药治疗≤4 岁儿童癫痫的疗效及安全性[J].实用儿科临床杂志,2010,19(16): 1276-1278.
- [4] Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy[J]. Pediatr Neurol, 2007, 36(4): 227-230.
- [5] 程艳,谭忠友,何杨帆,等.左乙拉西坦单药治疗婴幼儿癫痫 56 例临床观察.重庆医科大学学报[J]. 2012, 37(11): 1022-1024.
- [6] 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.
- [7] Lee YJ, Kang HC, Kim HD, et al. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric intractable epilepsy[J]. Pediatr Neurol, 2010, 42(2): 86-92.
- [8] Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and monotherapy trial[J]. Seizure, 2005, 14(1): 66-71.
- [9] Grosso S, Franzoni E, Coppola G, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy[J]. Seizure, 2005, 14(4): 248-253.
- [10] Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram—a pilot study[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17(3): 248-253.
- [11] Peake D, Mordekar S, Gosalakal J, et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year[J]. Seizure, 2007, 16(2): 185-189.
- [12] Von Stuelpnagel C, Holthausen H, Kluger G. Long-term use of Levetiracetam in patients with severe childhood-onset epilepsy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2007, 11(6): 341-345.
- [13] Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam a review of its use in epilepsy[J]. Drugs, 2011, 71(4): 489-514.
- [14] Cormier J, Chu CJ. Safety and efficacy of levetiracetam for the treatment of partial onset seizures in children from one month of age[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 295-306.
- [15] Ozkale Y, Ozkale M, Saygi S, et al. Long-Term accidental overdose of levetiracetam in an infant[J]. J Child Neurol, 2013, 29(7): 959-961.
- [16] Bodmer M, Monte AA, Kokko J, et al. Safety of non-therapeutic levetiracetam ingestions—a poison center based study[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011, 20(4): 366-369.
- [17] Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy[J]. Pediatric neurology, 2008, 38(3): 177-180.
- [18] Cilio MR, Bianchi R, Balestri M, et al. Intravenous levetiracetam terminates refractory status epilepticus in two patients with migrating partial seizures in infancy[J]. Epilepsy Res, 2009, 86(1): 66-71.
- [19] Farooq MU, Bhatt A, Majid A, et al. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(6): 541-561.

(收稿日期:2014-06-14 修回日期:2014-07-29)

(上接第 4018 页)

- referred from the community[J]. Heart, 2009, 95(14): 1172-1178.
- [12] Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy(MADIT-CRT)[J]. Circulation, 2011, 124(14): 1527-1536.
- [13] Rossi L, Malagoli A, Piepoli M, et al. Indexed maximal left atrial volume predicts response to cardiac resynchronization therapy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3629-3633.
- [14] Shen X, Nair CK, Holmberg MJ, et al. Impact of left atrial volume in prediction of outcome after cardiac resynchronization therapy[J]. Int J Cardiol, 2011, 152(1): 13-17.
- [15] Brenyo A, Link MS, Barsheshet A, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces left atrial volume and the risk of atrial tachyarrhythmias in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(16): 1682-1689.

(收稿日期:2014-06-08 修回日期:2014-07-22)