

· 临床研究 ·

左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性随访研究

高志杰,姜玉武

(北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[摘要] **目的** 评价左乙拉西坦(LEV)单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性。**方法** 对该院2007年3月至2008年3月LEV单药治疗的32例癫痫患儿进行开放性自身对照随访研究,起始量每日10 mg/kg,每1周增加上述剂量1次,3~4周增加至维持剂量每日20~60 mg/kg,平均剂量为每日35 mg/kg。**结果** LEV单药治疗32例,失访1例,其余随访均在3个月以上。80.6%(25/31)患儿发作减少≥50%,70.9%(22/31)患儿无发作,16.1%(5/31)患儿因发作控制不满意或者加重而停药。不良反应包括情绪异常19.4%(6/31),乏力6.5%(2/31),嗜睡6.5%(2/31),皮疹3.2%(1/31)。上述不良反应均为一过性,在1~4周内自然消失或者减量后消失,未导致停药,未发现过敏以及血液、肝、肾功能异常等严重不良反应。**结论** LEV用于癫痫患儿(包括<4岁的婴幼儿)的部分性发作及全身性发作的单药治疗,疗效肯定、安全性好,是一个很有希望的用于儿童单药治疗的广谱抗癫痫药。
[中国当代儿科杂志,2008,10(6):711-714]

[关键词] 癫痫;左乙拉西坦;单药治疗;小儿
[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)06-0711-04

Follow-up study on levetiracetam monotherapy in children with epilepsy

GAO Zhi-Jie, JIANG Yu-Wu. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Jiang Y-W, Email: drjiangyw@gmail.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) in the treatment of epilepsy as a monotherapy in children. **Methods** Thirty-two children with epilepsy (age ranged from 8 months to 12 years) and who had received LEV monotherapy were investigated by a self-controlled and open-label research. LEV was administered at a dose of 10 mg/kg · d, and increased by 10 mg/kg · d per week till to the target dose (20-40 mg/kg · d), with a mean dose of 35 mg/kg · d. **Results** Thirty-one patients were followed up for more than three months. Twenty-five patients (80.6%) had at least 50% reduction in seizures, 22 cases (70.9%) became seizure-free, and LEV therapy was discontinued in 5 patients (16.1%) due to either an inadequate seizure control or aggravated seizures. The therapy-related adverse events included mood and behavioral changes (6/31, 19.4%), asthenia (2/31, 6.5%), somnolence (2/31, 6.5%), and skin rashes (1/31, 3.2%). The adverse effects were spontaneously disappeared or disappeared after reducing the LEV dose. **Conclusions** LEV monotherapy is effective and safe for the control of partial and generalized tonic-clonic seizures in children with epilepsy. LEV appears to be a promising anti-epileptic drug for monotherapy in children with epilepsy.
[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (6):711-714]

Key words: Epilepsy; Levetiracetam; Monotherapy; Child

癫痫是一种常见的小儿神经系统疾病,为一种慢性、发作性疾病,是由多种原因引起的脑功能障碍的表现。近年来随着抗癫痫药物(AEDs)的发展,已有多多种新一代AEDs被批准用于成人和儿童癫痫的治疗。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV, 商品名:开浦兰),是目前国际公认的一种新型广谱抗癫痫药物^[1, 2],在欧洲已应用多年,美国于1999年12月正式批准使用,2007年3月在中国上市。该药2007年1月已被欧洲药品评价机构(EMA)推荐用于:>16岁新诊断部分性癫痫(有或者无继发全面性发作)的单药治疗;>4岁儿童及成人部分性发作(有或者无继发全面性发作)的添加治疗;成人和>12岁青少年肌阵挛患者的添加治疗及>12岁特发性全面性癫痫的原发性全身强直-阵挛发作的添加治疗^[2]。目前国内主要用于成人和>4岁儿童部分性发作和全面性强直-阵挛发作的添加治疗。尽管目

[收稿日期]2008-08-13;[修回日期]2008-10-23
[作者简介]高志杰,男,硕士,医师。主攻方向:小儿神经系统疾病。现在首都儿科研究所附属儿童医院。
[通讯作者]姜玉武,男,主任医师,北京大学第一医院儿科,100034。

前国外有多篇文献关于 <4 岁儿童用药以及少数儿童单药治疗的报道,但是国内还没有关于儿童 LEV 单药治疗的报道。本研究就我院应用 LEV 单药治疗的癫痫患儿进行随访,观察 LEV 单药治疗的疗效和安全性,为进一步合理使用此药积累经验,供儿科医生用药参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择自 2007 年 3 月至 2008 年 3 月我院小儿神经专科门诊就诊的应用 LEV 单药治疗的 32 例原发性或者隐源性癫痫患儿,男 21 例,女 11 例,年龄 8 个月至 12 岁,其中部分性发作 23 例(简单部分性发作 6 例、复杂部分性发作 1 例、部分继发全身性发作 16 例);全身强直-阵挛性发作 7 例;肌阵挛发作 1 例;多种发作(Lennox-Gastaut 综合征)1 例。其中 20 例为未用过任何抗癫痫药的新诊断癫痫的初次用药患儿,其余 12 例为曾接受过 1 种或 1 种以上抗癫痫药治疗 3 个月以上效果欠佳的转换用药患儿。12 例患儿中 11 例患儿是直接转换为 LEV 单药治疗,1 例患儿为先添加治疗,待发作控制 3 个月后变为单药治疗。本组中 32 例经各种检查均未发现明确病因。

1.2 治疗方法

1.2.1 给药 32 例患儿均进行 LEV 单药治疗,服药前向家长详细交待药物的可能疗效和不良反应(包括国外文献结果),征得家长同意。LEV 片剂为比利时优时比公司生产。全组患儿 LEV 服用方法基本一致,起始剂量为每日 10 mg/kg,每 1 周增加上述剂量一次,3 ~ 4 周加至目标剂量每日 20 ~ 40 mg/kg,将每天剂量分 2 次服用。

1.2.2 观察指标 服药前均进行血常规、血糖、肝肾功能检查,服药后 1 个月时复查血常规、肝肾功能,以后每 3 ~ 6 月复查 1 次。观察服药后发作频率、发作形式的变化及不良反应的情况。

1.2.3 疗效判断标准 以发作频率减少的百分率为标准。无效:发作频率减少 < 50%;有效:发作频率减少 ≥ 50%;完全控制:发作频率减少 100%;加重:发作频度增加 > 25%。总有效率 = 完全控制率 + 有效率。

1.3 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,并建立门诊病例档案。采取门诊定期复查为主,电话追踪随访与电子邮件相结合的方法进行

随访。全组 32 例患儿家长均提供了联系电话,部分患儿家长还提供了电子邮件供随访使用。定期(平均每 3 ~ 6 个月 1 次)与家长电话或者电子邮件联系或者门诊随诊,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。

2 结果

2.1 随访结果

目前共有 27 例患儿仍坚持规律服用 LEV,定期复诊,服药时间为 3 ~ 15 个月(中位数时间为 7.2 月),其中 3 ~ 6 个月 18 例、6 ~ 12 个月 7 例、> 12 月 2 例。失访 1 例,失访率为 3.1%。加重发作的 2 例和无效病例中的 3 例患儿停药。本研究随访结果表明本组患儿接受 LEV 治疗的依从性较好。

2.2 治疗结果

全组 32 例,除失访的 1 例外,总有效率为 80.6% (25/31),其中完全控制 70.9% (22/31),有效 9.7% (3/31),无效 12.9% (4/31),加重 6.5% (2/31)。本组患儿中初次用药患儿总有效率为 84.2% (16/19),完全控制率为 73.7% (14/19);转换用药患儿总有效率为 75% (9/12),完全控制率为 66.7% (8/12)。值得注意的是无效的 4 例患儿中,1 例患儿发作虽无减少,但是智力行为明显改善,家长仍愿意保留此药,其余 3 例患儿换用其他药物,另有 1 例患儿开始 3 个月发作减少 75%,以后发作又恢复到服药前情况(此情况在我们随访的添加治疗的少数患儿中也观察到,资料未列出)。完全控制的 22 例患儿中 1 例患儿(年龄 8 个月)为服药后先加重,但经减量后发作完全控制。

2.3 不良反应发生情况

全组 32 例患儿,除失访的 1 例外,按不良反应发生率由高至低的顺序依次为情绪异常(攻击行为、易怒、情绪不稳定、脾气急躁或情绪低落)19.4% (6/31),乏力 6.5% (2/31),嗜睡 6.5% (2/31),皮疹 3.2% (1/31)。上述不良反应大多数为一过性,多出现在服药的加量期,患儿均能耐受,在几天或 1 ~ 4 周内自然消失或者减量后消失、减轻,没有因不良反应停药者。16.1% (5/31)因治疗无效或者发作加重而停止 LEV 治疗。

3 讨论

LEV 是一种新型有效的广谱抗癫痫药物,自

1999年被美国FDA批准用于成人耐药性癫痫部分性发作添加治疗以来,国际上已广泛用于成人和儿童耐药性癫痫的添加治疗以及部分病人的单药治疗^[1,2]。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^[3],提示LEV是一种可用于添加治疗的广谱有效的抗癫痫药。目前的研究结果表明LEV有不同于已知的其他所有AEDs的全新抗癫痫机制,其作用靶点是中枢神经的突触囊泡蛋白2(synaptic vesicle protein 2,SV2)A,SV2有可能是通过提高分泌性囊泡的数量来促使神经递质的正常释放^[4]。虽然LEV的详细作用机制还没有完全阐明,但是从其已知的作用机制来看,它是一种很有希望的广谱抗癫痫新药。从药代动力学及药效动力学角度来看,LEV具有血浆蛋白结合率低、不经肝脏代谢、不诱导肝细胞色素P450酶、主要经肾脏迅速排出(其中66%以原型从尿液中排出,27%以非活性代谢产物形式被排出)以及与其他AEDs间无药代动力学相互作用等优点^[3,5]。从安全性来看,LEV无严重不良反应,如没有Stevens-Johnson综合征等严重过敏反应、严重肝功能损害以及骨髓抑制等^[5]。这些优点也使得左乙拉西坦的应用范围日益扩大。

近期的一些研究表明LEV可以作为一种单药治疗的抗癫痫药。与传统抗癫痫药相比,新抗癫痫药具有副作用少、耐受性好、药代动力学特性好、药物相互作用少以及抗癫痫谱较广的诸多优点,目前已有4种新抗癫痫药(托吡酯、奥卡西平、拉莫三嗪、非氨酯)被美国FDA批准作为单药治疗药物^[6]。虽然目前美国FDA批准的LEV适应证是用于4岁以上儿童及成人部分性发作及全身性发作、12岁以上肌阵挛性癫痫的肌阵挛发作以及6岁以上及成人的原发性全面强直阵挛发作的添加治疗,但是最近已经有一些很好的临床研究证实LEV同样可以作为新诊断病人的单药治疗,并且具有和卡马西平一样的疗效^[7,8]。初步研究结果显示:LEV可用于原发性全面性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)、伴有中央颞区棘波的小儿良性癫痫(benign epilepsy with centrotemporal spikes, BECT)、Dravet综合征以及隐源性婴儿痉挛症的单药治疗。虽然目前关于LEV用于单药治疗<4岁儿童癫痫的报道较少,但是已有少量文献报道LEV用于<4岁儿童的癫痫(最小年龄为生后第2天),疗效肯定而且安全性较好^[9-12]。由此看来,对于不同年龄段(包括<4岁)的儿童癫痫患者,LEV不仅可

以作为添加治疗的抗癫痫药,而且可以作为各种类型儿童癫痫患者的单药治疗的选择之一。

由于国内开始使用LEV治疗小儿癫痫的时间较短,所以LEV对于我国患儿的确切疗效尚在探讨之中,至今还未见到儿童患儿尤其是小年龄组患儿的研究资料报道(包括添加治疗和单药治疗)。本组病例年龄最小8个月,最大12岁,病程从半个月到3年,其中37.5%的病儿在使用LEV以前曾使用过1种或1种以上抗癫痫药物不能控制发作。本组给予LEV治疗的平均用量为每日35 mg/kg左右,总有效率达为80.6%(25/31),完全控制70.9%(22/31),部分性发作有效率为81.8%(18/22),全身性发作有效率为85.7%(6/7),其单药治疗有效率较国外类似研究高,例如Koukkari等^[13]报道LEV单药治疗总有效率为57.9%,而Khurana等^[14]报道总有效率为67%。分析原因可能是本组患儿大部分为初次用药及原发性及隐源性癫痫患儿比例较高。本组患儿LEV单药治疗新诊断患儿总有效率为84.2%,同文献报道的奥卡西平单药治疗新诊断的儿童部分性发作有效率85%^[15]、托吡酯单药治疗新诊断的儿童及青少年癫痫有效率78%~90%相似^[16]。本组患儿中观察到的另一个现象是LEV的完全控制率高,也就是无发作率高,新诊断病人完全控制率为73.7%(14/19),与托吡酯类似(62%~85%),而高于奥卡西平(42%)。无发作是癫痫控制的最理想状态,因为无发作的癫痫患者的生活质量显著好于部分控制者。因此,LEV是一种很有希望的作为新诊断以及转换治疗的儿童癫痫患者的单药治疗有效药物。

LEV的常见不良反应少,程度轻,主要发生在治疗初期的4周内,而且随治疗时间的延长,不良反应严重程度会随之降低。LEV的不良反应发生率低无明显剂量相关性^[12]。Weintraub等^[17]研究发现,应用新一代AEDs,精神和行为不良反应(psychiatric/behavioral side effects, PSEs)的平均发生率为8.4%,而应用LEV后PSEs的发生率较高为15.7%,并因此有8.8%的患者停用LEV。而且发现既往有精神疾病史的患者使用LEV后的发生率(21.3%)较无此既往史的患者发生率(13.1%)高。本组患儿由LEV引起的PSEs如攻击行为、易怒、情绪不稳定、脾气急躁或者情绪低落共6例(19.4%),与文献报道相似。但是本组中这些异常均于1~4周内消失或者明显减轻,没有患儿因此停药。另外,值得注意的是部分患儿服药后癫痫发作控制欠佳,甚至完全无效,但家长及幼儿园老师认为

患儿智力、语言、行为明显改善。所以 LEV 既可以引起精神和行为不良反应,也可以出现与抗癫痫效果不平行的智力改善,这说明 LEV 对于认知的影响个体差异较大。因此在用药过程中既不能因为其有引起精神行为异常的可能而不敢用药,也不能完全不监测。正确的策略是密切监测,尤其在开始用药的 4 周内,如果出现应该停止加量或者减少剂量观察,大部分患儿的精神行为异常可能消失或者减轻,如果仍然较重,不能耐受则应该及时停用此药。在本组发作控制的 22 例患儿中有 1 例患儿,服药初期发作加重,但是经减量后发作控制,至今已有 8 个月无发作,分析原因:该患儿发作的加重可能主要与个体差异有关,当时加重的剂量约为 25 mg/kg(服药 2 周加至此剂量),而减量后有效剂量为 12.5 mg/kg,所以 LEV 治疗癫痫的靶剂量可能是很个体化的,尤其对于相对良性的癫痫不宜加量过快。本组患儿随访期间未发现过敏反应、血常规异常以及肝肾功能异常等严重不良反应。综上所述,LEV 在本组病人中有很好的安全性,但是如果较全面评价其副作用,尚需更多病例随访以及更长的观察期。

本研究由于条件所限,对疗效的评价仅用发作频率减少来进行判断,尚欠充分,而且病例数尚少,随访时间较短。今后拟将发作持续时间、发作严重程度、脑电图转归情况及治疗前后智力测验结果等作为综合评估的指标,积累更多病例进行更长期的随访,以更加准确地评价 LEV 单药治疗的疗效和安全性。

总之,癫痫治疗是一个长期过程,尤其是儿童处于发育期,药物的疗效和安全性具有同等重要性^[18,19]。LEV 作为具有独特作用机制的新型抗癫痫药,同时具有良好的抗癫痫疗效和安全性,本研究初步表明 LEV 用于癫痫患儿(包括 <4 岁的婴幼儿)的部分性发作及全身性发作的单药治疗(包括新诊断癫痫的初始治疗以及转换单药治疗),疗效肯定、安全性好,是一个很有希望的可用于儿童单药治疗的广谱抗癫痫药。

[参 考 文 献]

[1] Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(2):296-303.

[2] De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam; part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug[J]. *CNS Drug Rev*, 2007, 13(1):57-78.

[3] 吴洵昶,洪震,吴逊,吴立文,赵忠新,王学峰,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.

[4] Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(26):9861-9866.

[5] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12):1157-1167.

[6] LaRoche SM. A new look at the second-generation antiepileptic drugs: a decade of experience [J]. *Neurologist*, 2007, 13(3):133-139.

[7] Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy [J]. *Neurology*, 2007, 68(6):402-408.

[8] Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 36(4):227-230.

[9] Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(1):95-98.

[10] Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy [J]. *Seizure*, 2007, 16(4):345-350.

[11] 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.

[12] Opp J, Tuxhorn I, May T, Kluger G, Wiemer-Kruel A, Kurlemann G, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany [J]. *Seizure*, 2005, 14(7):476-484.

[13] Koukkarı MW, Guarino EJ. Retrospective study of the use of levetiracetam in childhood seizure disorders [J]. *J Child Neurol*, 2004, 19(12):944-947.

[14] Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 36(4):227-230.

[15] Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, Melvin JJ, Marks HG, Valencia I, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: A single-center clinical experience [J]. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(4):235-239.

[16] Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, Grinspan A, Wang S, Wu SC, et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(6):693-699.

[17] Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(1):105-110.

[18] 吴洁,鲍克容,许雯萍,汪梅先. 经药物治疗的癫痫在学儿童的学习前景:500 例调查分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 1999, 1(1):25-27.

[19] 黄铁栓,朱金兰,李冰,胡雁,廖建湘. 抗癫痫药物加重儿童癫痫发作的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(5):401-402.

(本文编辑:吉耕中)