

论著·临床研究

## 左乙拉西坦添加治疗4岁以下儿童难治性 癫痫的疗效和安全性研究

胡雁 廖建湘 陈黎 黄铁栓 李冰

(深圳市儿童医院神经内科暨癫痫中心, 广东 深圳 518026)

**[摘要]** 目的 评价左乙拉西坦(LEV)添加治疗4岁以下小儿难治性癫痫的疗效和安全性。方法 采用开放性自身对照研究对112例不同发作类型的难治性癫痫患儿进行LEV添加治疗,原抗癫痫药物继续服用。起始剂量为每日10 mg/kg,每1~2周增加上述剂量一次,3~4周加至目标剂量每日20~40 mg/kg,分2次服用,随访观察其疗效和不良反应。结果 全部病例平均随访时间13月(6~22月)。完全控制14例(12.5%),有效43例(38.4%),总有效率50.9%;无效53例(47.3%),加重2例(1.8%)。主要不良反应有不同程度的情绪异常(烦躁、睡眠时间减少、夜惊)、乏力、嗜睡及胃肠道反应。大多数患儿均可耐受,仅3例因此停药。结论 LEV作为添加治疗4岁以下儿童的难治性癫痫有确切的疗效,良好的耐受性,可在临床进一步推广使用。

[中国当代儿科杂志,2010,12(4):256-258]

**[关键词]** 左乙拉西坦;添加治疗;癫痫;儿童

**[中图分类号]** R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)04-0256-03

### Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam in children younger than 4 years with refractory epilepsy

HU Yan, LIAO Jian-Xiang, CHEN Li, HUANG Tie-Shuan, LI Bing. Department of Pediatric Neurology & Epilepsy Center, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Liao J-X, Email: liaojianxiang@vip.sina.com)

**Abstract: Objective** To evaluate of the efficacy and safety of adjunctive levetiracetam (LEV) in children younger than 4 years with refractory epilepsy. **Methods** One hundred and twelve children at age of 4 months to 4 years with refractory epilepsy received LEV as adjunctive therapy. LEV was administered in two equal daily doses of 10 mg/kg. The dose was increased by 10 mg/kg every week up to the target dose (20-40 mg/kg). The efficacy and tolerability were evaluated. **Results** At an average follow-up period of 13 months (6-22 months), LEV administration was found to be effective in 43 children (38.4%) (responders showing more than a 50% decrease in seizure frequency) and 14 children (12.5%) became seizure-free. Fifty-three children (47.3%) did not respond to the treatment and 2 children (1.8%) worsened. The therapy-related adverse events were mild, including restlessness, reduction in sleep time, night terrors, debility, somnolence, nausea and vomiting. The adverse events were either tolerable or resolved in time with dosage reduction in most of children, and only 3 cases required discontinuation. **Conclusions** LEV as adjunctive therapy is effective and well-tolerated in children younger than 4 years with refractory epilepsy, suggesting that it represents a valid option for the treatment of refractory epilepsy in this age group.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (4):256-258]

**Key words:** Levetiracetam; Adjunctive therapy; Epilepsy; Child

左乙拉西坦(LEV)是2007年3月在我国上市的新一代抗癫痫药物。该药在欧洲已应用多年,美国也早在1999年12月批准使用,是国际公认的一种新型广谱抗癫痫药物<sup>[1-3]</sup>。目前国内批准用于成人和4岁以上儿童癫痫患者部分性发作的加用治

疗。尽管国外已有关于4岁以下儿童用药的报道<sup>[4-6]</sup>,但国内还未见相关的报道。本研究采用自身开放性对照研究,应用LEV添加治疗4岁以下小儿难治性癫痫,随访观察其疗效及安全性。

[收稿日期]2009-10-29;[修回日期]2009-12-18

[作者简介]胡雁,女,硕士,副主任医师。

[通信作者]廖建湘,主任医师。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

2007年3月至2009年1月门诊或住院确诊为癫痫的患儿112例(男65例,女47例),均伴有不同程度的精神运动发育迟滞,在添加LEV治疗前,至少已使用过2种及以上其他抗癫痫药物,随访6个月以上。开始LEV治疗的年龄从4个月至4岁(平均2.6岁),6月龄以内5例,6个月至1岁17例,1~2岁12例,2~3岁27例,3~4岁51例。其中强直-阵挛发作7例,强直发作4例,痉挛发作43例,肌阵挛发作5例,部分继发全面性发作53例。平均病程16个月(3~28月)。

### 1.2 入组标准

病例入组遵循以下标准:①年龄 $\leq$ 4岁;②使用LEV前的3个月每月发作至少2次;③无进行性神经系统病变。详细记录患儿年龄、性别、发作类型及频率、病程长短、既往及目前合并用药情况、LEV的剂量及疗程等临床资料。所有病例均进行头颅MRI检查和遗传代谢病筛查。根据国际抗癫痫联盟对癫痫发作和癫痫综合征的分类方案进行诊断。

### 1.3 治疗方法

LEV作为添加治疗,原有抗癫痫药物继续使用。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和不良反应,监护人表示理解并同意使用。LEV片剂由比利时优时比公司生产。起始剂量为每日10 mg/kg,每1~2周增加上述剂量一次,3~4周加至目标剂量每日20~40 mg/kg,分2次服用。

### 1.4 观察指标

用药前进行血常规、尿常规和肝肾功能检查,服药后1个月复查上述项目,以后每3~6个月复查一次。以添加LEV前3个月的平均发作频率作为基线,观察用药后发作频率和程度的变化。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;有效:发作减少 $\geq$ 50%;无效:发作减少 $<$ 50%。总有效率=完全控制率+有效率。观察和记录不良反应的情况。

## 2 结果

### 2.1 疗效

全部病例平均随访时间13月(6~22月)。完

全控制14例(12.5%),有效43例(38.4%),总有效率50.9%;无效53例(47.3%),发作加重2例(1.8%)。14例完全控制病例中,强直发作2例,肌阵挛发作2例,婴儿痉挛4例,部分继发全面性发作6例。最后一次随访时,无发作时间为5~18月(平均10月)。其中1例无发作16个月后因漏服药再次发作,规律服药后发作消失。完全控制病例当前大多数为2~3种药物合用,在使用LEV前曾用药不超过3种(平均2.2),仅1例婴儿痉挛为4种药物合用,远远少于无效病例的平均曾用药6.1种。合并用药最多的是丙戊酸(8/14),其他依次是托吡酯(4/14)、卡马西平(3/14)、苯巴比妥(3/14)、拉莫三嗪(2/14)、氯硝西泮(2/14)和硝西泮(2/14)。

### 2.2 不良反应

全部患儿治疗后血尿常规、肝肾功能及血电解质检测均未见异常改变。32例(28.6%)患儿出现不良反应,其中乏力13例(11.6%),嗜睡10例(8.9%),兴奋、睡眠时间减少4例(3.6%),呕吐及食欲下降等胃肠道反应4例(3.6%),行为异常1例(0.9%)。上述不良反应多出现在加量期,呈一过性,大多数患儿均可耐受或通过减少剂量后缓解,仅3例因此停药,1例因兴奋、睡眠不安停药,1例因呕吐伴嗜睡无力停药,1例因烦躁、攻击性行为(咬人、打人)停药。2例因为发作加重停药。其余终止治疗病例均由于治疗无效。未发现Stevens-Johnson综合征、严重肝肾功能损害及骨髓抑制等严重不良反应。

## 3 讨论

LEV是一种具有独特作用机制的新型广谱抗癫痫药物<sup>[1-2]</sup>。与传统的抗癫痫药物不同,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 $\gamma$ -GABA转氨酶或谷氨酸脱羧酶活性或第二信使系统。有研究显示LEV是迄今唯一证实与突触前神经末梢内突触小泡蛋白SV2A结合的抗癫痫药物,与SV2A的结合可抑制神经元的高同步化,阻止点燃的发生,从而阻断癫痫的发生<sup>[7]</sup>。LEV具备近于理想的药代动力学特性:口服生物利用度高,血浆蛋白结合率低,主要以原形(60%)从尿液排出,在代谢过程中,不发生氧化或结合反应,不干扰CYP450酶系,至今还没有发现与其他抗癫痫药物和非抗癫痫药物之间存在有临床意义的相互作用,适合作为添加治疗。

近20年来抗癫痫新药不断问世,但只有托吡

酯、拉莫三嗪和加巴喷丁可用于4岁以下儿童,还没有正式批准用于2岁以下儿童的药物。而婴幼儿罹患癫痫的风险最大,但可用于治疗的药物种类很少。尽管临床双盲安慰剂对照研究显示 LEV 对于成人和儿童癫痫具有良好的疗效和耐受性,但对4岁以下儿童进行此类研究较难实施,因此前瞻性或回顾性自身对照研究可为我们提供有价值的临床经验。

美国有报道用 LEV 治疗3例出生后2 d至3月的难治性或对其他抗癫痫药物不能耐受的患儿,发作完全控制,没有发生不良事件<sup>[4]</sup>。LEV 单药或添加治疗4岁以下部分性、全面性或未分类发作的癫痫及难治性癫痫患儿也表现出良好的疗效和安全性<sup>[5-6]</sup>。本组病例总有效率50.9%,其中无发作14例(12.5%),有效43例(38.4%),比国外类似研究略高<sup>[6]</sup>,与托吡酯添加治疗难治性癫痫的有效率接近<sup>[8]</sup>。本研究观察到完全控制病例是在使用1~3种药物无效后添加 LEV 才达到无发作,而在使用3种以上药物后再添加 LEV,疗效就大为减低,提示对于难治性癫痫患儿尽早使用 LEV 治疗,可能提高发作的控制率。国外也报道单药治疗4岁以下儿童癫痫无发作比例高达62%<sup>[5]</sup>。随着临床资料的不断积累,可以预见 LEV 有可能被批准用于4岁以下儿童新诊断病例的单药治疗。同时本研究结果显示完全控制病例大多数(56%,8/14)是 LEV 与丙戊酸合用,提示这可能是一对优势组合,推测与两药的发作机制互补有关。但由于病例数较少,还有待进一步研究。

LEV 的不良反应少而且程度轻,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。常见的不良反应有嗜睡、头晕、无力、情绪及行为异常。本组病例大部分患儿可耐受治疗,未发现严重的不良反应,显示 LEV 在本组病例有较好的安全

性,但远期的不良反应还需要更多病例及更长时间的随访研究。中国抗癫痫协会已推荐 LEV 作为各种癫痫发作和癫痫综合征的二线用药<sup>[9]</sup>,本研究结果提示该药作为4岁以下难治性癫痫患儿的添加治疗,具有较好的疗效和安全性,可在临床进一步推广使用。

### [参 考 文 献]

- [1] Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3 000 mg/d in patients with refractory partial seizures; a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Tolerability Study Group* [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(10):1276-1283.
- [2] Leppik IE, Biton V, Sander JW, Wieser HG. Levetiracetam and partial seizure subtypes; pooled data from three randomized, placebo-controlled trials [J]. *Epilepsia*, 2003, 44(12):1585-1587.
- [3] 吴洵,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] Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(1):95-98.
- [5] Perry MS, Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(6):1123-1127.
- [6] Grosso S, Cordelli D, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zampone N, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy [J]. *Seizure*, 2007, 16(4):345-350.
- [7] 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.
- [8] Korea Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies; double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial [J]. *Epilepsia*, 1999, 40(12):1767-1774.
- [9] 李世缙, 吴立文. 临床诊疗指南·癫痫病分册 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:41-43.

(本文编辑:黄 榕)