

论著·临床研究

左乙拉西坦对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的影响

张玮娜 邹丽萍 鞠俊 李晓燕

(中国人民解放军总医院(军医进修学院)小儿内科,北京 100853)

[摘要] **目的** 探讨左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)治疗儿童睡眠中癫痫性电持续状态(ESES)的疗效。**方法** 对2009年8月至2011年3月首诊的27例ESES患儿使用LEV状况进行分析,并最少随访6个月。**结果** 27例ESES患儿起病年龄为9个月至9岁7个月,起病早期81%的患儿为局限性运动发作。23例为ESES确诊后加用LEV治疗,其中19例为良性癫痫伴中央颞区棘波(BECT)患儿,4例为非BECT的ESES患儿。LEV开始治疗年龄为1岁8个月至11岁9个月,随访时间为7~19个月。LEV控制发作有效率为82%,改善脑电图(EEG)情况有效率为78%。LEV控制临床发作效果优于改善EEG效果($P < 0.05$)。另4例患儿于ESES前已加用LEV治疗,其中2例临床发作得到控制或EEG有明显改善。**结论** LEV在控制临床发作和改善脑电图放电方面均有一定疗效。

[中国当代儿科杂志,2012,14(5):340-343]

[关键词] 睡眠中癫痫性电持续状态;左乙拉西坦;脑电图;儿童

[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)05-0340-04

Therapeutic effects of levetiracetam on electrical status epilepticus during sleep in children

ZHANG Wei-Na, ZOU Li-Ping, JU Jun, LI Xiao-Yan. Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China (Zou L-P, Email: zouliping21@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the efficacy of levetiracetam (LEV) in the treatment of electrical status epilepticus during sleep (ESES) in children. **Methods** The clinical data of 27 children who were newly diagnosed with ESES and treated with LEV between August 2009 and March 2011 and who were followed up for at least 6 months were retrospectively studied. **Results** The onset age of the 27 children ranged from 9 months to 9 years and 7 months. Partial motion seizures were found in 81% of the children in the early stage. Twenty-three children received LEV treatment after ESES was definitely diagnosed. Of the 23 children, 19 were diagnosed as epilepsy syndrome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECT). The age of the patients at the beginning of LEV treatment ranged from 1 year and 8 months to 11 years and 9 months. The follow-up duration was 7 to 19 months. The effective rate of LEV for seizure control was 82% and for EEG recovery it was 78% ($P < 0.05$). The other 4 children received LEV treatment before the occurrence of ESES. Seizure control and EEG recovery were noted in two of the 4 children. **Conclusions** LEV treatment is efficacious, to some extent, for both seizure control and EEG recovery in children with ESES.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):340-343]

Key words: Electrical status epilepticus during sleep; Levetiracetam; Electroencephalogram; Child

睡眠中癫痫性电持续状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES)作为一种年龄相关性的自限性疾病,具有典型脑电图特征,临床发作形式多样,并伴明显神经心理损伤^[1]。Capovilla等^[2]研究认为ESES不是一个独立的癫痫综合征,而是包括了一系列不同病因、不同临床表现及不同预后的多种癫痫综合征,主要有儿童良性癫痫伴中央颞区棘

波(BECT)及其变异型、Landau-Kleffner综合征(LKS)、癫痫伴有慢波睡眠期持续棘慢波(CSWS)和Lennox-Gastaut综合征(LGS)等。ESES的典型脑电图表现为非快动眼(NREM)睡眠期持续广泛棘慢波发放占整个NREM期的85%以上^[3]。

左乙拉西坦(LEV)是一种广谱的新型抗癫痫药物,对癫痫部分性发作和一些全身性发作有可靠疗

[收稿日期]2012-02-03; [修回日期]2012-02-20

[作者简介]张玮娜,女,硕士研究生。

[通信作者]邹丽萍,主任医师。

效^[4-6];亦有报道显示,LEV对ESES可能有效^[7]。LEV在治疗儿童癫痫方面已表现出耐受性好、与其他抗癫痫药物相互作用少以及对认知功能影响小等优势^[8-9]。目前ESES的治疗尚无统一方案,本研究总结我院27例ESES患儿应用LEV的治疗反应,分析LEV对控制临床发作和改善脑电图(EEG)的疗效,同时观察其副作用,探讨LEV治疗儿童ESES的可行性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年8月至2011年3月我院收治的27例ESES患儿,其中男17例,女10例。ESES的诊断标准依据参考文献^[3]:睡眠中局限性或广泛性棘慢波持续或接近持续性发放,达到或超过NREM睡眠时间的85%。

1.2 研究方法

27例ESES患儿按LEV的使用时间分为两组,即ESES确诊后加用LEV组(23例,A组)和ESES出现前已加用LEV组(4例,B组)。A组中14例患儿在剥夺睡眠次日进行视频脑电图连续监测48h,至少包括一个完整的睡眠周期;9例患儿进行24h动态脑电监测。两种监测方法均以国际10-20系统安放16导电极。分析患儿临床资料及EEG特征进行癫痫综合征分类,确诊ESES后加用LEV治疗(商品名为开浦兰,比利时USB公司生产,0.5g/片)。7例患儿首次治疗或替换为LEV单药治疗;16例患儿在原有抗癫痫药物基础上添加LEV治疗。LEV用药方案:起始剂量为每日20mg/kg,每1~2周后每日增加10mg/kg,目标剂量为每日30~60mg/kg。用药2.5~5.5个月后至少复查1次EEG,同时评估临床发作情况,与用药前对比。通过门诊和电话两种方式进行随访,最终随访时间为7~19个月。B组4例ESES患儿处理方法同上。

1.3 疗效判定标准

控制发作疗效判定:临床发作消失为显效;发作频率明显减少或症状明显减轻(发作减少50%以上)为有效;发作改变不明显或者症状加重(发作减少50%以下)为无效。改善EEG疗效判定:棘慢波指数(SWI)降至50%以下为显效;有减少但在50%以上为有效;仍在85%以上为无效。

1.4 统计学分析

应用SAS 13.0软件进行统计学分析,疗效有效率采用卡方检验和Fisher精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

27例患儿癫痫起病年龄为9个月至9岁7个月,平均年龄为5岁3个月。首次监测到ESES的年龄为1岁8个月至11岁9个月,距起病时间为0个月至6岁8个月,使用LEV治疗年龄为1岁8个月至13岁2个月。起病早期主要为睡眠中局限性运动发作(22例),另外5例分别表现为不典型失神(4例)和全面强直发作(1例)。病程中出现的新发类型包括:肌阵挛发作、全面性强直-阵挛发作、阵挛发作和阴性肌阵挛发作。2例头颅MRI分别示枕叶发育不良和左顶皮层局限性发育不良,余25例神经影像学正常。2例起病前精神运动发育较健康同龄儿落后,起病后6例患儿智力落后于健康同龄儿,其中1例合并注意缺陷多动障碍(ADHD)。

A组23例患儿中,19例属于儿童BECT,1例为LKS,3例未归类于明确的综合征。B组4例患儿中,2例属于BECT,1例为LKS,1例未归类于明确的综合征。

2.2 ESES确诊前后抗癫痫药物的使用

A组23例患儿中,18例在LEV治疗前已使用其他抗癫痫药物单药(13例)或联合治疗(其中2种药物4例,3种药物1例),包括丙戊酸、奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯和卡马西平。确诊ESES后7例为LEV单药治疗,其中5例为LEV首次单药治疗,1例由奥卡西平替换为LEV单药治疗,1例由卡马西平替换为LEV单药治疗。16例在其他抗癫痫药物基础上加用LEV治疗。B组4例患儿于ESES前已加用LEV,其中2例为LEV联合丙戊酸治疗,1例为LEV联合托吡酯治疗,1例为LEV联合奥卡西平、苯巴比妥及卡马西平治疗。

2.3 临床疗效

A组23例患儿中,6例在LEV治疗前至少1个月无临床发作,仅有EEG异常。17例有临床发作的患儿在LEV治疗后首次复查时12例(71%)显效,2例(12%)有效,3例(18%)无效,总有效率为82%。

5例LEV首次单药治疗的患儿中4例显效,1例无效;1例奥卡西平替换为LEV治疗的病例换药前无发作;1例由卡马西平替换为LEV单药治疗的病例显效。16例LEV添加治疗的患儿中5例在LEV治疗前至少1个月无临床发作。其余11例中,7例显效(64%),2例(18%)有效,2例(18%)无效,总有效率为82%。LEV单药和添加治疗对控制

临床发作的有效率比较差异无统计学意义(校正 $\chi^2 = 0.3450, P > 0.05$)。

A组19例BECT患儿中,5例在LEV治疗前至少1个月无临床发作;其余14例中,12例(86%)对LEV治疗显效,2例(14%)无效,总有效率为86%。4例非BECT患儿中,1例在LEV治疗前至少1个月无临床发作;其余3例中,2例有效,1例无效,总有效率为67%。LEV对BECT和非BECT患儿的发作改善有效率比较差异无统计学意义(校正 $\chi^2 = 0.0024, P > 0.05$)。

B组4例患儿中,2例在出现ESES后继续服用LEV和丙戊酸联合治疗,其中1例(BECT)治疗后对发作无效,1例(LKS)有效;1例(BECT)应用LEV和托吡酯治疗,对发作有效;1例(未归类明确ESES)应用LEV联合奥卡西平、苯巴比妥和卡马西平治疗,对发作无效。

2.4 EEG结果

A组23例患儿治疗1~8.5个月后首次复查EEG显示:15例(65%)显效,其中1例6个月后再复查EEG复发,但临床无发作。3例(13%)有效,其中1例7个月后EEG复发,但临床无发作。5例(22%)无效,其中1例添加LEV治疗3个月无效后行激素冲击治疗,ESES消失2个月后复发,1例LEV单药治疗2个月无效后添加丙戊酸,3个月后再复查ESES消失。23例患儿EEG改善总有效率为78%。

A组中LEV单药和添加治疗对EEG改善的有效率比较差异无统计学意义(校正 $\chi^2 = 1.1551, P > 0.05$),见表1。LEV对BECT和非BECT患儿的EEG改善的有效率比较差异亦无统计学意义(校正 $\chi^2 = 0.2429, P > 0.05$),见表2。

B组4例患儿中,2例(1例BECT,1例LKS)有效,1例(未归类明确ESES)无效,1例(BECT)未复查EEG。

表1 A组LEV单药和添加治疗对EEG改善的比较 [例(%)]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 有效率(%) |
|------|----|--------|-------|-------|--------|
| 单药治疗 | 7 | 4(57) | 0(0) | 3(43) | 57 |
| 添加治疗 | 16 | 11(69) | 3(18) | 2(13) | 87 |

表2 A组LEV对BECT和非BECT患儿EEG改善的比较 [例(%)]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 有效率(%) |
|-------|----|--------|-------|-------|--------|
| BECT | 19 | 13(68) | 2(11) | 4(21) | 79 |
| 非BECT | 4 | 2(50) | 1(25) | 1(25) | 75 |

2.5 随访

随访中共4例(均为BECT)出现复发,其中2例临床和EEG均复发,1例仅EEG复发,1例仅临床复发(此例治疗时EEG无改善)。

3 讨论

ESES的治疗目前无统一方案,其原则应并重控制癫痫发作,消除EEG电持续状态和神经心理学康复^[1]。传统的抗癫痫药物如苯巴比妥和卡马西平对ESES无效,卡马西平甚至可诱发ESES^[10],本研究中1例即为使用卡马西平后出现ESES。有报道丙戊酸、乙琥胺和苯二氮卓类药物单独或联合应用对ESES有一定疗效^[11-12],但作用短暂或只能部分改善,其中苯二氮卓类药物疗效较好,但易产生耐受性且影响认知功能。本研究中1例患儿LEV单药治疗无效后添加丙戊酸治疗,2个月后ESES消失。新型抗癫痫药物如托吡酯对ESES的治疗效果亦有少数报道^[13]。肾上腺皮质激素对消除电持续状态和改善神经心理学损伤有明显效果^[14],但长期应用副作用明显,停药后易复发。本研究中2例患儿曾接受激素治疗,1例在LEV治疗无效后使用激素治疗,ESES消失后2个月复发,再次行激素冲击治疗,2.5个月后再复发。1例在LEV添加前行激素治疗,对临床症状和EEG控制均无效。本研究中A组23例患儿在ESES出现之前已加用的抗癫痫药物包括丙戊酸、奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯和卡马西平,这些药物在起病初期对临床发作有一定控制作用,表现为其中6例在LEV治疗前至少1个月无临床发作,仅表现为EEG异常。

B组4例ESES患儿于ESES前已加用LEV。ESES出现后继续服用LEV与丙戊酸、托吡酯或卡马西平、苯巴比妥等联合治疗,其中2例对控制发作有效,2例EEG有改善。此结果提示,LEV的使用可能并不能阻止ESES的出现。LEV是一种新型广谱抗癫痫药,其作用机制尚不明确,但其抗癫痫机制不通过兴奋/抑制性递质及受体系统起作用,同时对神经元的Na⁺离子和T型Ca²⁺离子电流也无明显影响^[15-16]。LEV可有效控制局灶性癫痫和某些特发性全面性癫痫发作^[17-18]。A组ESES出现后使用LEV治疗的资料显示LEV治疗ESES患儿临床发作的总有效率为82%,改善EEG情况的总有效率为78%,与Kramer等^[19]报道的有效率41%相比,本组有效率较高,可能原因为本组病例以BECT为主,偏于良性,临床发作频率较低,且添加LEV前临床发

作控制稳定。此外,由于临床工作中家长对发作的关注,未能单独观察奥卡西平减量对 ESES 消失的影响,6 例患儿在加用 LEV 的同时奥卡西平减量,不能排除奥卡西平减量对 ESES 消失的影响。国外有多项随机双盲试验表明 LEV 治疗癫痫的安全性^[20-21]。常见不良反应包括嗜睡、情绪异常、头痛、无力、头晕、行为异常和胃肠道反应等^[22],且多出现于用药早期,大多可以耐受。本组治疗过程中亦显示出 LEV 副作用小的特点,主要表现为食欲减退(1 例)和易激动(2 例)。

本研究总结了 27 例 ESES 患儿对 LEV 治疗的临床及 EEG 反应,结果显示 A 组控制发作有效率为 82%,改善 EEG 情况有效率为 78%。此结果提示 LEV 对 ESES 患儿的临床和 EEG 均有明显效果,且控制临床发作效果优于改善 EEG 效果。LEV 单药和添加治疗 ESES 的临床及 EEG 有效率差异均无统计学意义。BECT 和非 BECT 病例对 LEV 的治疗反应差异亦无统计学意义。LEV 作为一种有效且安全的新型抗癫痫药,对 ESES 的临床发作及 EEG 改善均有一定作用,可考虑临床应用。但由于本研究的样本量及随访时间有限,上述结果尚有一定局限性,未来需要大量临床试验研究对其有效和安全性加以证实。

[参 考 文 献]

[1] Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshé SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep[J]. *Brain Dev*, 2000, 22(5): 279-295.

[2] Capovilla G, Beccaria F, Cagdas S, Montagnini A, Segala R, Paganelli D. Efficacy of levetiracetam in pharmacoresistant continuous spikes and waves during slow sleep[J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(3): 144-147.

[3] Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases[J]. *Arch Neurol*, 1971, 24(3): 242-252.

[4] Piña-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B, et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1141-1149.

[5] Wheless JW, Ng YT. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2002, 17(6): 413-415.

[6] Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D, Wetzburger C, Van Bogaert P. Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(12): 1937-1942.

[7] Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children

with electrical status epilepticus in sleep (ESES)[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1517-1524.

[8] Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2004, 3(5): 415-424.

[9] Grosso S, Franzoni E, Coppola G, Iannetti P, Verrotti A, Cordelli DM, et al. Efficacy and safety of levetiracetam; an add-on trial in children with refractory epilepsy[J]. *Seizure*, 2005, 14(4): 248-253.

[10] Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children[J]. *Epilepsia*, 1998, 39(Suppl 3): s2-10.

[11] Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, Hattori J, Ohtsuka Y. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders[J]. *Brain Dev*, 2006, 28(5): 281-286.

[12] De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, Gaggero R, Pessagno A, Recanati L. Treatment of electrical of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test[J]. *Brain Dev*, 1995, 17(5): 330-333.

[13] Glauser TA. Topiramate in the catastrophic epilepsies of childhood[J]. *J Child Neurol*, 2000, 15 (Suppl 1): 14-21.

[14] 黄铁栓,朱金兰,胡雁,李冰,廖建湘. 甲基泼尼松龙冲击治疗 Lennox-Gastaut 综合征合并睡眠期癫痫性脑电持续状态[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 6(3): 231-232.

[15] Zona C, Niespodziany I, Marchetti C, Klitgaard H, Bernardi G, Margineanu DG. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents[J]. *Seizure*, 2001, 10(4): 279-286.

[16] Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 136(5): 659-672.

[17] Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind-placebo controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures[J]. *Neurology*, 2006, 66(11): 1654-1660.

[18] Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age[J]. *J Child Neurol*, 2008, 23(5): 515-519.

[19] Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES)[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1517-1524.

[20] Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U; Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Neurology*, 2007, 69(18): 1751-1760.

[21] Andermann E, Andermann F, Meyvish P, Tonner F. Efficacy and tolerability levetiracetam add-on therapy in patients with refractory idiopathic generalised epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 187.

[22] Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1351-1359.

(本文编辑:王庆红)