

DOI:10. 7499/j. issn. 1008 - 8830. 2013. 05. 005

论著 · 临床研究

奥卡西平混悬液治疗儿童局灶性癫痫的临床研究

陈银波 郝云鹏 郝小生 梁东

(吉林大学第一医院小儿神经科,吉林 长春 130021)

[摘要] **目的** 探讨奥卡西平混悬液治疗儿童局灶性癫痫的疗效及安全性。**方法** 选取 2009 年 10 月至 2011 年 12 月 118 例新诊断的局灶性发作癫痫患儿,年龄为 2 ~ 14 岁,随机分为 2 组:试验组 60 例,口服奥卡西平(OXC)混悬液;对照组 58 例,口服卡马西平(CBZ)片,用药后比较其疗效及安全性。**结果** 试验组在用药后 13、26 周的有效率分别为 75% 和 72%,完全控制分别为 53% 和 50%;对照组在用药后 13、26 周的有效率分别为 71% 和 66%;完全控制分别 50% 和 43%。两组用药后 13、26 周的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。用药后 26 周,试验组不良反应发生率为 18%,对照组不良反应发生率为 40%,明显高于试验组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** OXC 混悬液单药治疗 2 ~ 14 岁新诊断的儿童局灶性发作癫痫的疗效与 CBZ 片相当,且不良反应较少,安全性好。
[中国当代儿科杂志,2013,15(5):340-342]

[关键词] 奥卡西平混悬液;局灶性癫痫;疗效;安全性;儿童

Clinical efficacy of oxcarbazepine suspension in children with focal epilepsy

CHEN Yin-Bo, HAO Yun-Peng, HAO Xiao-Sheng, LIANG Dong. Department of Pediatric Neurology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Liang D, Email: liangdong2412@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of oxcarbazepine (OXC) suspension in children with focal epilepsy. **Methods** A total of 118 children aged 2 - 14 years, who were newly diagnosed with focal epilepsy between October 2009 and December 2011, were randomly divided into experimental group ($n=60$) and control group ($n=58$). The experimental group was treated with an orally suspension of OXC and the control group was orally administered with carbamazepine (CBZ) tablets. The two treatment regimens were compared in terms of clinical efficacy and safety. **Results** After 13 and 26 weeks of treatment, the experimental group had response rates of 75% and 72% respectively and seizure-free rates of 53% and 50%, and the control group had response rates of 71% and 66% and seizure-free rates of 50% and 43% respectively. There were no significant differences in the clinical efficacy between the two groups ($P>0.05$). After 26 weeks of treatment, the adverse event rates of the experimental and control groups were 18% and 40% respectively, with a significant difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusions** OXC suspension has a comparable clinical efficacy to that of CBZ tablets in children aged 2 - 14 years who are newly diagnosed with focal epilepsy, but OXC suspension causes fewer adverse events and has higher safety.
[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(5):340-342]

Key words: Oxcarbazepine suspension; Focal epilepsy; Efficacy; Safety; Child

奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是目前应用于临床的新型抗癫痫药之一,其片剂适用于 4 岁以上儿童及成人局灶性发作和全面强直-阵挛发作的单药治疗^[1], OXC 混悬液是 2009 年 6 月上市的新剂型,是国家食品药品监督管理局(SFDA)2009 年批准的唯一适用于 2 岁以上儿童局灶性癫痫单药治疗的新药^[2],因剂型变化,应用适应症的年龄范围也有变化,在治疗儿童癫痫尚缺乏临床应用经验,因此,有必要探讨其疗效及安全性。自 20 世纪 60 年代卡马西平(carbamazepine, CBZ)上市以来,作为最常见的抗癫痫药物之一,被公认是局灶性发作和继发性全面性发作的

首选药物,具有良好的抗癫痫效果,抗癫痫新药在上市前的临床观察时,在判定其疗效及安全性方面多与此药作对比研究^[3]。为此,本研究采用 OXC 混悬液(水果香型)单药治疗儿童新诊断局灶性发作癫痫患者 60 例,设 CBZ 片剂为对照组,以期奥卡西平的临床应用提供科学的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

2009 年 10 月至 2011 年 12 月吉林大学第一医

[收稿日期]2012-10-19;[修回日期]2012-12-09
[作者简介]陈银波,男,硕士,副教授。
[通信作者]梁东,教授。

院小儿神经科新诊断为局灶性癫痫发作的患儿共118例,其中男66例,女52例;年龄2~14岁,平均年龄 5.9 ± 2.2 岁;病程2 d至9年。采用密闭式信封抽签方式,随机分为试验组(口服 OXC 混悬液)和对照组(口服 CBZ 片剂)。试验组60例,其中男34例,女26例;2岁~32例,4~14岁28例;对照组58例,其中男32例,女26例;2岁~30例,4~14岁28例;两组年龄、性别差异无统计学意义。118例患儿均行24 h 动态脑电图检查及头颅影像学检查。其中行头颅 MRI 检查110例,头颅 CT 检查18例。

根据国际抗癫痫联盟1981年癫痫分类标准,并结合患儿临床症状、动态脑电图检查结果,诊断后入组病例中简单局灶性发作24例,复杂局灶性发作38例,继发性全面性发作56例。原发性72例;继发性46例,其病因分别为:脑炎后遗症16例,脑瘫7例,颅内出血8例,脑梗死5例,其他原因10例。

本组所收集患者均符合以下入组标准和排除标准。入组标准包括:(1)年龄2~14岁;(2)新诊断的局灶性癫痫发作患者。排除标准包括:(1)不符合上述入组标准者;(2)有可治疗的发作原因,如代谢紊乱、活动性感染、占位性病变等;(3)患有其他严重疾病,影响对其疗效或安全性的评估;(4)患儿有显著临床意义的实验室检查结果异常(如白细胞 $\leq 4.0 \times 10^9/L$,血清钠 ≤ 125 mmol/L,谷丙转氨酶超过正常值的3倍),影响对其安全性的评估;(5)患儿对CBZ或其他任何成分过敏;(6)心电图提示房室传导阻滞。

本研究得到我院药理基地组织伦理委员会批准和患儿监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 剂量及方法 试验组:口服 OXC 混悬液,起始剂量为每日8~10 mg/kg,每7 d 每日增加10 mg/kg,至发作完全控制,目标剂量为每日20~40 mg/kg,均分2次口服。对照组:口服 CBZ 片,起始量为每日5 mg/kg,每5~7 d 加量一次,目标剂量为每日10~15 mg/kg,必要时增至每日20 mg/kg,均分2次口服。

1.2.2 疗效评价标准 将治疗后维持期与基础期(≤ 3 个月)发作频率比较:无发作为完全控制;发作次数较基础期减少 $\geq 75\%$ 为显效;发作次数减少 $\geq 50\%$ 为有效;发作次数减少 $< 50\%$ 为无效;治疗后发作次数增加25%以上为恶化^[1]。

1.2.3 实验室指标 患儿服药前及服药后4、13和26周时分别查血、尿常规,肝、肾功能,血电解质和心电图。

1.2.4 观察与药物应用相关的不良事件 分别观察试验组及对照组的维持期累计疗效及退出率,详细记录在治疗过程中发生的不良事件。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

试验组在用药后13、26周的有效率分别为75%和72%,完全控制分别为53%和50%;对照组在用药后13、26周的有效率分别为71%和66%;完全控制分别为50%和43%。用药后13周和26周两组疗效差异均无统计学意义(分别 $\chi^2 = 0.277$, $P = 0.599$; $\chi^2 = 0.518$, $P = 0.472$),见表1和表2。

表1 用药13周两组疗效比较 [例(%)]

组别	例数	有效率	完全控制	显效	有效	无效	退出
对照组	58	41(71)	29(50)	5(9)	7(12)	13(22)	4(7)
试验组	60	45(75)	32(53)	6(10)	7(12)	13(22)	2(3)

表2 用药26周两组疗效比较 [例(%)]

组别	例数	有效率	完全控制	显效	有效	无效	退出
对照组	58	38(66)	25(43)	6(10)	7(12)	13(22)	7(12)
试验组	60	43(72)	30(50)	7(12)	6(10)	13(22)	4(7)

2.2 安全性

两组病例服药前及服药4、13和26周时分别做血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血电解质及心电图检查。全部病例肝肾功能未见异常改变。有6例患儿检出钠离子浓度略低,但血钠均 > 130 mmol/L,其中试验组2例,对照组4例,但略增加饮食中氯化钠的含量后,复查血钠均恢复正常。服药后26周,试验组中4例退出,其中3例因皮疹退出,1例因治疗无效退出;对照组中7例退出,其中6例因皮疹退出,1例因治疗无效退出(表2)。

两组在服药后26周时,试验组共有11例出现不良反应,占18%,表现为皮疹、困倦、嗜睡、烦躁、体重增加等。4例服药后出现皮疹而换用其他药物,其中1例于用药后发作明显减少,因第22天时合并病毒感染出现皮疹,不除外 OXC 所致,故换用其他药物,但疗效欠佳,家属要求再次应用,缓慢加量后未再出现不良反应。对照组有23例出现不良反应,占40%,如皮疹、困倦、嗜睡、烦躁、共济失调、视

物模糊等。对照组的总不良反应发生率高于试验组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.537, P = 0.011$)。两组的不良反应发生情况比较见表3。

表3 两组的不良反应发生情况 [例(%)]

不良反应	对照组 (n = 58)	试验组 (n = 60)
皮疹	6(10)	4(7)
烦躁	4(7)	2(3)
困倦	6(10)	2(3)
嗜睡	3(5)	1(2)
体重增加	0(0)	1(2)
共济失调	3(5)	1(2)
视物模糊	1(2)	0(0)
心律失常	0(0)	0(0)
合计	23(40)	11(18) ^a

a: 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

OXC 的化学结构为 10,11-二氢-10-氧-5-氢卡马西平-5-羧酰胺, 尽管与 CBZ 相似, 但 OXC 在药代动力学方面同 CBZ 比较具有明显的优点。OXC 口服后在无诱导活性的乙二醛酶介导下, 迅速代谢为具有生物活性的产物 MHD(96%), OXC 和 MHD 均具有药理学活性, 调节钠、钙和钾离子通道; MHD 具有良好的血脑屏障通透性; 血浆蛋白结合率低; 半衰期长($9.3 \pm 1.8 \text{ h}$); 因很少经细胞色素 P450 氧化酶代谢, 故无或少有自身酶诱导作用, 与其他药物合用时相互影响小; 血浆浓度与剂量呈线性关系^[4]。本研究中, 试验组在用药后 13、26 周的有效率分别为 75% 和 72%, 完全控制率分别为 53% 和 50%; 对照组在用药后 13、26 周的有效率分别为 71% 和 66%, 完全控制率分别为 50% 和 43%, 两组疗效比较差异无统计学意义, 提示 OXC 混悬液单药治疗 2~14 岁部分性发作癫痫疗效显著, 与 CBZ 比较, 临床疗效相当, 与国外文献报道一致^[5]。对照组 26 周后完全控制率有所下降, 可能与 CBZ 经 P450 酶代谢, 产生酶诱导, 导致血药浓度降低有关。试验组在用药后 13、26 周的有效率、完全控制率变化不大, 推测 OXC 可能无自身诱导, 血药浓度稳定, 故疗效稳定, 其具体机制有待于进一步研究。

本研究中, 试验组和对照组治疗 26 周后的不良反应发生率为分别为 18% 和 40%。试验组共有 11 例出现不良反应, 表现为皮疹 4 例, 困倦、烦躁各 2 例, 嗜睡、体重增加及共济失调各 1 例; 对照组有 23 例出现不良反应, 表现为皮疹 6 例, 困倦 6 例、烦躁 4 例、嗜睡 3 例、共济失调 3 例, 视物模糊 1 例。

试验组不良反应发生率明显低于对照组, 考虑与 CBZ 的代谢产物中的环氧化物有关^[4,6-7], 而且对照组不良反应严重程度也大于试验组。依从性是观察不良反应的良好指标, 试验组中有 4 例(7%)退出, 对照组有 7 例(12%)退出, 提示 OXC 混悬液耐受性好于 CBZ, 与文献报道相似^[8]。本组病例中, 全部病例在治疗过程中进行血钠检测, 有 6 例血清钠离子浓度略低, 但血钠仍 $> 130 \text{ mmol/L}$, 其中试验组 2 例, 对照组 4 例, 经饮食调整均恢复正常, 与国外儿童应用 OXC 报道一致^[9]。文献报道 OXC 混悬液使用剂量范围为每天 6~71 mg/kg^[10]。本组病例的用药剂量范围设定为: 2~4 岁患儿为每天 20~40 mg/kg, 4 岁以上患儿每天 20~30 mg/kg, 取得了上述较理想的有效率和完全控制率, 且不良发应发生率低, 亦与文献报道一致^[11], 提示此剂量范围是适合中国儿童的安全、有效的剂量。

综上所述, OXC 口服混悬液单药治疗儿童癫痫局灶性发作疗效显著; 不良反应少, 依从性高, 可以作为儿童局灶性癫痫发作的一线药物选择。

[参 考 文 献]

[1] 梁慧芬. MIMS 中国药品手册年刊(中国版)2011/2012[M]. 第15 版. 北京: 美迪医讯亚太有限公司, 2011: 712-715.

[2] 中华医学会神经病学学会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(1): 56-65.

[3] 朱国行, 吴海映, 虞培敏, 王晋扬, 章悦, 洪震. 新诊断癫痫患者的规范化药物治疗[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(1): 6-9.

[4] 肖波, 刘献增, 龙小艳, 王晓飞主译. 癫痫治疗学[M]. 第2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 384-391.

[5] Schmidt D, Sachdeo R. Oxcarbazepine for treatment of partial epilepsy: a review and recommendations for clinical use[J]. Epilepsy Behav, 2000, 1(6): 396-405.

[6] 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.

[7] 陈银波, 王江涛, 王丽君, 梁东. 奥卡西平混悬液单药治疗 2~4 岁新诊断的部分性癫痫患儿的临床观察[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(10): 730-733.

[8] Bourgeois BF, D'Souza J. Long-term safety and tolerability of oxcarbazepine in children: a review of clinical experience[J]. Epilepsy Behav, 2005, 7(3): 375-382.

[9] Franzoni E, Garone C, Sarajlila J, Gualandi S, Malaspina E, Cecconi I, et al. Open prospective study on oxcarbazepine in epilepsy in children: a preliminary report[J]. Seizure, 2006, 15(5): 292-298.

[10] 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.

[11] Rey E, Bulteau C, Motte J, Tran A, Sturm Y, D'Souza J, et al. Oxcarbazepine pharmacokinetics and tolerability in children with inadequately controlled epilepsy[J]. Clin Pharmacol, 2004, 44(11): 1290-1300.

(本文编辑: 邓芳明)