

丙戊酸钠、奥卡西平与左乙拉西坦分别治疗小儿癫痫的疗效及对认知功能的影响

王加朋, 梁彩艳*

渭南市妇幼保健院儿科, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 探讨丙戊酸钠、奥卡西平与左乙拉西坦分别治疗小儿癫痫的疗效及对小儿认知功能的影响。**方法** 收取 2011 年 4 月—2016 年 1 月于渭南市妇幼保健院进行治疗的癫痫患儿 96 例作为研究对象, 根据随机数字表法将其分为 A、B、C 组, 每组各 32 例, 分别使用丙戊酸钠、奥卡西平或左乙拉西坦进行治疗, 3 组患儿均治疗 16 周。对 3 组患儿临床疗效、脑电变化情况、认知功能变化情况以及用药安全性进行观察与比较。**结果** A、B、C 组治疗总有效率分别为 71.88%、78.13%、90.63%, C 组高于 A、B 组, 但三组间比较无统计学差异。随治疗时间延长, 3 组患儿痫样放电好转率逐渐升高。C 组好转率高于 B 组更高于 A 组, 组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患儿治疗前语言智商 (VIQ)、操作智商 (PIQ) 及总智商 (FIQ) 均无显著差异, 治疗后 B、C 两组均较治疗前得分显著升高, 且高于同期 A 组得分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组不良反应发生率为 28.13%, B 组为 12.50%, C 组为 3.13%, 3 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。**结论** 丙戊酸钠、奥卡西平与左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫疗效相当, 但奥卡西平与左乙拉西坦对脑电功能及小儿认知功能改善具有更加积极的意义, 且以左乙拉西坦的安全性更高, 具有更好的应用价值。

关键词: 小儿癫痫; 丙戊酸钠; 奥卡西平; 左乙拉西坦; 认知功能

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)05-0687-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.020

Clinical effect and influence on cognitive reaction of single use of valproate, oxcarbazepine, and levetiracetam in treatment of children epilepsy

WANG Jia-peng, LIANG Cai-yan

Pediatric Department, Weinan Maternity and Child Health Care Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect and influence on cognitive function of single use of valproate, oxcarbazepine, and levetiracetam in treatment of children epilepsy. **Methods** Children with epilepsy (96 cases) accepted in Weinan Maternity and Child Health Care Hospital from April 2011 to January 2016 were randomly divided into groups A, B, and C. Children in those three groups were given valproate, oxcarbazepine, and levetiracetam, respectively. Then the clinical efficacy, changes of EEG and cognitive function, and safety were compared. **Results** The total effective rates of groups A, B and C were 71.88%, 78.13%, and 90.63%, respectively, group C was little higher than groups A and B without statistically significance. The epileptiform discharge improvement rate was getting better following extended therapy. The improvement rate of group C was better than that of group B and even much better than that of group A with statistically significance ($P < 0.05$). The verbal IQ (VIQ), performance IQ (PIQ), and full scale IQ (FIQ) of three groups before treatment had no big difference, but the scores of groups B and C were much better than before and group A after treatment with statistically significant difference ($P < 0.05$). The adverse reaction rates of groups A, B, and C were 28.13%, 12.50%, and 3.13%, respectively with statistically significant difference among them ($P < 0.05$). **Conclusion** Valproate, oxcarbazepine, and levetiracetam have similar effect in treatment of children epilepsy, but oxcarbazepine and levetiracetam have positive significance in EEG and recognition function improvement. And the safety of levetiracetam is the highest of three drugs, which is worth of clinical application.

Key words: children epilepsy; valproate; oxcarbazepine; levetiracetam; recognition function

收稿日期: 2016-10-25

作者简介: 王加朋 (1978—), 男, 陕西富平人, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科疾病。Tel: 13572300019 E-mail: wangjiapeng_0019@163.com

*通信作者: 梁彩艳 (1967), 女, 陕西吴起人, 本科, 副主任医师, 研究方向为小儿神经系统疾病。E-mail: liangcaiyan_6705@medarticleonline.com

癫痫是一种常见的儿科神经系统疾病,我国每年癫痫发病率约为 35/10 万^[1]。目前,针对癫痫患儿的治疗方法以药物治疗最为常见,且应当尽量使用单药进行治疗,因此,如何选择合理的抗癫痫药物,对患儿的恢复具有重要意义^[2]。丙戊酸钠、奥卡西平以及左乙拉西坦均为抗癫痫治疗的常用药,但关于三者单药治疗效果比较的相关报道尚不多见^[3-5]。本研究对渭南市妇幼保健院近年来收治的癫痫患儿分别采用丙戊酸钠、奥卡西平及左乙拉西坦治疗,对其疗效、脑电变化、认知功能变化及安全性进行评价,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

取 2011 年 4 月—2016 年 1 月于渭南市妇幼保健院进行治疗的癫痫患儿 96 例作为研究对象,纳入标准:(1)符合《实用儿科学》第 7 版中关于小儿癫痫的诊断标准^[6];(2)年龄 ≤ 13 岁;(3)纳入研究前未服用过任何抗癫痫药物。排除标准:(1)合并其他系统严重疾病;(2)有明显的精神运动发育迟滞;(3)有相关药物使用禁忌症。本研究经过本院医学伦理委员会批准通过,与所有患儿监护人均签署了知情同意书。根据随机数字表法将 96 例患儿均分为 A、B、C 组,每组患儿 32 例。A 组中男性患儿 19 例,女性患儿 13 例,平均年龄 (5.8 ± 1.6) 岁,平均病程 (10.5 ± 2.6) 月;B 组中男性患儿 17 例,女性患儿 15 例,平均年龄 (6.0 ± 1.8) 岁,平均病程 (10.8 ± 2.3) 月;C 组中男性患儿 18 例,女性患儿 14 例,平均年龄 (5.8 ± 1.8) 岁,平均病程 (10.4 ± 2.4) 月。3 组患儿一般资料无显著差异,具有可比性。

1.2 治疗方法

3 组患儿分别使用丙戊酸钠、奥卡西平或左乙拉西坦单药进行治疗,具体用药如下:A 组患儿使用丙戊酸钠缓释片(商品名为德巴金,赛诺菲杭州制药有限公司生产,生产批号 6HG0184),初始剂量 10~15 mg/(kg·d),每周增加剂量 1 次,直至维持剂量 30 mg/(kg·d)。B 组患儿使用奥卡西平片(商品名为曲莱,诺华制药有限公司生产,生产批号 T0498),初始剂量 5~10 mg/(kg·d),每周增加剂量 1 次,直至维持剂量 40 mg/(kg·d)。C 组患儿使用左乙拉西坦片(商品名为开浦兰,比利时 UCB 制药有限公司生产,生产批号 184025),初始剂量 10 mg/(kg·d),每周增加剂量 1 次,直至维持剂量

40 mg/(kg·d)。3 组患儿均进行为期 16 周的治疗和随访观察。

1.3 观察指标

对 3 组患儿临床疗效、脑电变化情况、认知功能变化情况以及用药安全性进行观察与比较。

1.3.1 临床疗效 参照文献报道^[7],依据患儿癫痫发作频率减少情况对疗效进行判定,可分为控制(完全不发作)、显效(发作减少 75%以上)、有效(发作减少 50%~74%)以及无效(达不到上述标准)。

总有效率=(控制+显效+有效)/总例数

1.3.2 脑电变化情况 采用脑电图仪于治疗前、治疗 8 周以及治疗 16 周时对患儿进行检测,按照痫样放电减少情况进行划分,可分为控制(痫样放电完全消失)、明显好转(痫样放电减少 50%以上)、好转(痫样放电减少 25%~49%)以及无效(达不到上述标准)。

总好转率=(控制+明显好转+好转)/总例数

1.3.3 认知功能变化情况 使用中国修订韦氏儿童智力量表(WLSC-CR)^[8],于治疗前及治疗 16 周时对患儿进行评价,计算语言智商(VIQ)、操作智商(PIQ)以及总智商(FIQ),分数越高,智力水平越高。

1.3.4 安全性 统计随访期间 3 组患儿不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

本研究采用 SPSS 18.0 统计分析软件,计数资料(临床疗效、脑电变化情况、用药安全性)以率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料(认知功能变化情况)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 3 组患儿临床疗效比较

治疗 16 周时对 3 组患儿临床疗效进行判断,结果显示,A、B、C 组治疗总有效率分别为 71.88%、78.13%、90.63%,C 组略高于 A、B 组,但 3 组间比较差异无统计学意义。见表 1。

2.2 3 组患儿脑电变化情况比较

对治疗 8 周及治疗 16 周时 3 组患儿脑电变化情况进行比较,结果显示,随治疗延长,3 组患儿痫样放电好转率逐渐升高。C 组好转率高于 B 组和 A 组,组间比较均有统计学差异($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组患儿认知功能变化情况比较

对治疗前及治疗 16 周时患儿认知功能进行比较,结果显示,3 组患儿治疗前 VIQ、PIQ 及 FIQ

均无显著差异；治疗后 B、C 两组得分均较治疗前显著升高，且高于同期 A 组得分，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。但治疗前后 A 组各项得分差异均不明显。见表 3。

2.4 用药安全性比较

随访期间，A 组共 9 例患者发生不良反应，不

良反应发生率为 28.13%，其中头痛 3 例、情绪异常 2 例、胃肠道反应 3 例、行为异常 1 例；B 组共 4 例患者发生不良反应，不良反应发生率为 12.50%，其中头晕 2 例、嗜睡 2 例；C 组仅 1 例患者出现头晕，不良反应发生率为 3.13%。3 组间比较差异显著 ($P<0.05$)。

表 1 3 组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy among three groups

组别	n/例	控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
A	32	11	7	5	9	71.88
B	32	14	6	5	7	78.13
C	32	20	5	4	3	90.63

表 2 3 组患儿脑电图变化情况比较

Table 2 Comparison of EEG changes among three groups

组别	n/例	时间	控制/例	明显好转/例	好转/例	无效/例	好转率/%
A	32	治疗 8 周	3	4	2	23	28.13
		治疗 16 周	7	5	4	16	50.00
B	32	治疗 8 周	8	4	6	14	56.25*
		治疗 16 周	15	8	3	6	81.25*
C	32	治疗 8 周	9	10	3	10	68.75**
		治疗 16 周	18	8	2	4	87.50**

与 A 组治疗同期比较：* $P<0.05$ ；与 B 组治疗同期比较：# $P<0.05$

* $P<0.05$ vs A group at same time; # $P<0.05$ vs B group at same time

表 3 3 组患儿认知功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes of cognitive function among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	VIQ/分	PIQ/分	FIQ/分
A	32	治疗前	95.2±3.4	99.5±2.4	97.4±2.5
		治疗后	96.5±2.6	99.8±2.6	98.0±3.1
B	32	治疗前	94.9±2.8	99.3±2.7	97.2±2.6
		治疗后	97.6±3.1**	102.4±3.0**	99.5±2.4**
C	32	治疗前	95.0±3.2	99.1±2.5	97.4±2.8
		治疗后	97.8±2.9**	103.2±2.9**	99.8±2.1**

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与 A 组治疗后比较：# $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs A group after treatment

3 讨论

癫痫是一种由于大脑细胞异常过度放电而引起的一过性、反复发作性疾病，目前，针对小儿癫痫仍以药物治疗为主要方式^[9]。丙戊酸钠是一线广谱抗癫痫药物，可通过增加 γ -氨基丁酸 (GABA) 的合成和减少 GABA 的降解，从而升高抑制性神经递质 GABA 的浓度，降低神经元的兴奋性而抑制发作。然而有研究报道显示，儿童长期服用丙戊酸钠

可能产生较多不良反应，并且会对认知功能产生一定影响^[10]。奥卡西平与左乙拉西坦均为新型抗癫痫药物，具有起效迅速、药动学更为理想等优势广泛应用于癫痫的治疗。其中，奥卡西平可在患儿体内代谢为羟基衍生物，阻断脑细胞电压依赖性 Na^+ 通道开放，抑制脑神经元异常放电^[11]。左乙拉西坦可通过与突触囊泡蛋白 SV2A 特异性结合，抑制癫痫放大效应，从而发挥抗癫痫的作用。此外，左乙拉

西坦还可调节多种神经离子通道的活性,减少动作电位并延长其持续时间,促使神经传递不应期增加,降低神经细胞异常放电^[12]。

目前,国内已有研究对丙戊酸钠、奥卡西平及左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效进行两两比较,例如,侯蕴祈等^[13]对癫痫患儿使用奥卡西平或左乙拉西坦进行治疗,结果显示,两种药物疗效相当;张利利等^[14]使用左乙拉西坦或丙戊酸钠治疗小儿癫痫,结果显示,左乙拉西坦较丙戊酸钠更具优势。然而,仍未有研究对三者疗效进行系统评价。本研究中,3组疗效比较差异不显著,但C组总有效率高于A、B两组。综合他人研究报道分析该结果产生的原因,笔者认为可能是由于本研究例数较少,因此未能准确反映3组间的临床疗效。

癫痫患儿脑电图常见痫样放电,Lin等^[15]研究报道显示,痫样放电可导致患儿反应时间延长甚至缺失,从而对患儿认知功能产生影响。因此,除控制癫痫发作外,减少痫样放电次数也应当是临床用药方案是否合理的重要考量。本研究结果显示,使用左乙拉西坦治疗的患儿痫样放电好转率高于使用奥卡西平治疗的患儿,更高于使用丙戊酸钠治疗的患儿,证明左乙拉西坦在脑电图改善方面更有优势。随后,本研究对3组患儿认知功能变化情况进行了考评,研究结果显示,使用奥卡西平或左乙拉西坦治疗的而患儿认知功能恢复更好。而在用药安全性方面,左乙拉西坦不良反应显著低于其他两组,证实该药物治疗小儿癫痫安全性较高。

综上所述,丙戊酸钠、奥卡西平与左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫疗效相当,但奥卡西平与左乙拉西坦对脑电图及认知功能改善具有更加积极的意义,且以左乙拉西坦的安全性更高,具有更好的应用价值。

参考文献

[1] 李经猷,张杜燕,郭悦华.左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效和安全性分析[J].中国现代药物应用,2016,

10(02): 167-168.

- [2] 邹华芳,翟琼香,张宇昕,等.不同抗癫痫药物对患儿血清尿酸的影响[J].中国妇幼保健,2016,31(08): 1634-1637.
- [3] 陈向坚,张素平,周明建.丙戊酸钠与咪达唑仑治疗小儿癫痫持续状态的效果及安全性探讨[J].中外医学研究,2016,14(22): 122-123,124.
- [4] 谭佳音.奥卡西平和左乙拉西坦单药治疗伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫的疗效比较[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(03): 348-349,350.
- [5] 孙志宏,周君.左乙拉西坦治疗儿童癫痫的临床观察[J].浙江医学教育,2016,15(03): 51-53,56.
- [6] 胡亚美.诸福棠实用儿科学(第7版)[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [7] 赵继民,篮世群.28例确诊原发小儿癫痫症临床分析[J].中国实用医药,2016,11(23): 169-170.
- [8] 魏一芳,龙瑞芳,张渺,等.特发性癫痫儿童有无痫性放电与认知功能的研究[J].中国医药导报,2012,09(21): 73-75.
- [9] 张惠芬.丙戊酸钠联合托吡酯对癫痫患儿的临床疗效分析[J].实用临床医药杂志,2014,18(11): 137-138.
- [10] 黄丽.苯巴比妥、托吡酯片、丙戊酸钠治疗小儿癫痫的疗效及预后分析[J].医学理论与实践,2016,29(09): 1154-1155.
- [11] 丁彦博.奥卡西平治疗儿童癫痫部分性发作的临床效果研究[J].中国处方药,2016,14(06): 79.
- [12] 王俊,张华年,陈渝军,等.儿童体内左乙拉西坦血药浓度与单药治疗临床疗效的关系[J].中国医院药学杂志,2016,36(06): 476-480.
- [13] 侯蕴祈,欧阳基鹏,游文霞,等.奥卡西平和左乙拉西坦治疗新诊断部分性发作(痫)患儿的疗效分析[J].实用药物与临床,2015,18(02): 160-164.
- [14] 张利利,程亚颖.左乙拉西坦与丙戊酸钠对小儿癫痫认知功能的影响比较[J].西北国防医学杂志,2016,37(5): 346-347.
- [15] Lin S F, Lin T C, Hu H H, et al. Bilateral paramedian thalamic infarction presenting as status epilepticus: A case report and review of the literatures [J]. Acta Neurol Taiwan, 2015, 24(4): 125-130.