

左乙拉西坦预防小儿热性惊厥复发的临床效果及安全性研究

赵海丰, 吴艳, 吕冰聪, 李超雄

(江门市中心医院 儿内科, 广东 江门 529000)

【摘要】目的: 采用左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)预防小儿热性惊厥(febrile seizure, FS)复发, 观察其疗效及不良反应。方法: 收集2015年1—12月在江门市中心医院就诊的120例FS患儿作为研究对象, 采用随机数字表法将患儿分为治疗组和对照组。将对照组患儿体温高于38.5℃时给予退热治疗; 治疗组在此基础上予LEV。两组均随访观察1年, 每3个月随访1次。结果: 随访期间共失访17人, 最后治疗组55人, 对照组48人, 两组患儿SFS和CFS发热人次及最高体温差异均无统计学意义($P>0.05$); SFS治疗组复发6例, 对照组复发12例, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); CFS治疗组复发2例, 对照组复发4例, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患儿癫痫发生率分别为3例(5.45%)、2例(4.17%), 差异有统计学意义($P>0.05$); 治疗组和对照组患儿GMFM-88项比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 第1次智力测量两组差异无统计学意义($P>0.05$), 第2次智力测量SFS组差异无统计学意义($P>0.05$), 但两组智力测量得分均在正常范围(>75 分), 治疗组CFS优于对照组CFS($P<0.05$); 共观察到9人出现不适, 包括胃肠道反应、多动、头晕、嗜睡、食欲减退等, 大多不经停药能自行缓解。结论: LEV可有效预防FS的复发, 不良反应少, 使用安全, 依从性及耐受性良好, 值得临床使用。

【关键词】左乙拉西坦; 热性惊厥; 复发; 预防

【中图分类号】 R971.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)02-0073-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.018

Clinical efficacy and safety of levetiracetam for the prophylaxis of febrile seizure recurrence in children

ZHAO Hai-feng, WU Yan, LV Bing-cong, LI Chao-xiong

(Department of Infant Medicine, Jiangmen Central Hospital, Guangdong Jiangmen 529000, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and side effects of levetiracetam (LEV) in preventing febrile seizure (FS) recurrence in children. **Methods:** A total of 120 FS patients in our hospital were randomly divided into treatment group and control group from January 2015 to December 2015. When they had a fever of 38.5℃ or higher, antipyretic was given in the control group, while levetiracetam was given to the treatment group additionally at LEV. All patients were followed up for 1 year. The frequency of fever and seizures recurrence, medication compliance and side effects were recorded every 3 months. **Results:** During the follow-up period, a total of 17 patients were lost, resulting in 55 patients in the treatment group and 48 in the control group ultimately. There were no significant differences between the two groups of SFS and CFS in the highest temperature and heating time ($P>0.05$); 2 cases of SFS in the treatment group and 4 cases of SFS in the the control group relapsed ($P<0.05$); 6 cases of CSF in the treatment group and 12 cases of CSF in the control group relapsed ($P<0.05$). The incidences of epilepsy in the treatment group and control group were 5.45% (3 cases) and 4.17% (2 cases), respectively. There were no significant differences in GMFM-88 between the two groups ($P>0.05$), and there was no significant difference in the first intelligence test result between the two groups. However, for the second intelligence test result, there was no significant difference between the SFS patients in the two groups ($P>0.05$), and the intelligence scores were in normal range for both groups. The intelligence score was better for CFS patients in the treatment group than that in the control group ($P<0.05$). Side effects were observed in 9 patients, including gastrointestinal reactions, dizziness, drowsiness, loss of appetite, etc. most relieved spontaneously without stopping medication. **Conclusion:** Levetiracetam can effectively and safely prevent the recurrence of FS, with less side effects and good compliance and tolerance.

【Key words】 levetiracetam; febrile seizure; recurrence; prevention

[收稿日期] 2017-11-08

[作者简介] 赵海丰, 主治医师; 研究方向: 临床医学; Tel: (0750)3165618; E-mail: 2216988064@qq.com

热性惊厥 (febrile seizures, FS) 是一种儿童时期常见的神经系统惊厥类疾病, 好发年龄为6个月至5岁, 占有儿童惊厥发作的30%左右, 虽然大多数患儿预后良好, 但有1/3的患儿初次发作后可复发^[1]。反复发作的FS可能造成不同程度的脑损伤, 引起癫痫、记忆障碍、精神行为异常等神经系统后遗症^[2], 故积极预防FS复发非常重要。热性惊厥可分为单纯性热性惊厥 (simple febrile seizures, SFS) 和复杂性热性惊厥 (complex febrile seizures, CFS)。SFS发作时间多短暂, 一次热程发作次数仅1次, 偶有2次, 预后较好, 但症状较重者可有发展为CFS的可能。而CFS发作时间长, 24 h内可反复多次发作, 症状较重, 预后较差。目前临床上常采用在发热初期间断性口服地西洋或者长期用抗癫痫药 (anti-epilepsy drugs, AED), 如丙戊酸钠、苯巴比妥, 虽疗效较为确切, 但不良反应较大^[3], 患儿耐受性及家长依从性差。

寻找新的预防FS复发药物成为当今一大热点, 左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 是一种新型的AED, 具有独特的作用机制, 通过与脑内突触囊泡蛋白2A相结合, 调节神经元突触囊泡的胞外分泌功能和突触前神经递质释放而抑制异常放电^[4-5]。LEV在儿童中起效相对较快 (峰值在0.6~1.3 h之间), 半衰期为6~8 h^[6]。已有用LEV预防动物FS的相关研究^[7], 有效性与丙戊酸相似, 近年国内外有数篇报道^[7-12]运用LEV预防儿童FS复发, 研究总样本量小, 且未随访FS对患儿运动及认知功能的影响, 故本研究旨在进一步探讨LEV治疗小儿FS的有效性及安全性。本研究已经医院伦理委员会批准, 并经患儿家长知情同意。

1 对象与方法

1.1 对象

2015年1—12月在江门市中心医院 (以下简称“我院”) 就诊的120例FS患儿 (其中SFS患儿94例, CFS患儿26例) 作为研究对象。入组标准: ①符合国际抗癫痫联盟 (1993) 制定的FS诊断标准^[13]; ②病程 (非一次) 中FS发作 ≥ 2 次; ③无预防FS复发治疗史; ④无头颅影像学异常。排除标准: ①无热性惊厥复发高危因素^[14]; ②中枢神经系统感染; ③神经系统疾病, 如脑外伤、出血、占位、先天性发育畸形、脑水肿等; ④感染中

毒性脑病; ⑤严重的全身代谢紊乱; ⑥明显的遗传性疾病、神经皮肤综合征、先天性代谢异常等; ⑦新生儿期惊厥。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 分别对94例SFS患儿和26例CFS患儿采用随机数字表法分为治疗组和对照组。

1.2.2 治疗方法 两组患儿如有惊厥发生, 均进行必要的止惊治疗。当患儿肛温超过38.5℃ (或腋温超过38℃), 进行退热治疗。在发热后均积极进行原发病的治疗。在此基础上治疗组患儿在肛温超过38.5℃ (或腋温超过38℃) 时口服LEV片 (比利时UCB Pharman S.A生产, 0.5 g/片, 批号: H20110410) 每次15 mg·kg⁻¹, 每日2次, 连续给予口服7 d, 第8天开始减量至每次10 mg·kg⁻¹, 第13~15天减量至5 mg·kg⁻¹, 至第16天停药。

1.2.3 观察指标 ①1年内每3个月随访1次, 观察发热次数及最高体温、FS复发次数、用药情况及药物不良反应, 每半年复查脑电图、肝肾功能, 血电解质, 血常规1次; 患儿出现下述临床表现定义为FS复发: 肛温超过38.5℃ (或腋温超过38℃)、意识丧失, 部分或全身性抽搐或阵挛, 呼吸困难、口吐白沫、皮肤苍白或发绀、双侧眼球向上转动。②运动及认知: 每半年智力测试 (4岁以内予Gesell儿童发育量表, 4~6岁予韦氏学龄前儿童智力测验量表WPPSI, 6岁以上予韦氏儿童综合量表(WISC-RC) 及粗大运动功能评估 (GMFM-88项) 各1次; ③若患儿出现2次以上无热惊厥, 或出现1次无热惊厥伴发作间期EEG痫样放电, 诊断为癫痫^[15]。所有患儿入组前均完善了三大常规、血清生化、脑电图 (EEG/VEEG)、头颅影像学 (CT/MRI) 检查, 必要时进行腰穿, 予干预后随访期为1年。

1.2.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 t 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

120例患儿中, 治疗组60例, 其中SFS患儿47例, CFS患儿13例; 对照组60例, SFS患儿47例, CFS患儿13例。两组患者性别、年龄、病程等差异无统计学意义, 详见表1。

表1 两组患儿一般资料

一般资料	治疗组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	32/28	33/27	0.00	>0.05
年龄(月)	19.13±11.70	18.22±10.84	-1.315	>0.05
发病年龄(月)	11.02±5.14	10.83±5.23	2.614	>0.05
病程(月)	8.07±7.62	7.40±6.41	0.879	>0.05
入组前FS次数(次)	2.97±0.58	2.97±0.49	1.461	>0.05
智力测试(分)	93.47±12.61	89.23±10.71	6.79	>0.05
运动功能测试(GMFM-88项,分)	68.33±20.13	69.63±19.76	8.35	>0.05
FS/EP家族史(例)	19	17	0.13	>0.05
发作类型(单纯/复杂,例)	47/13	47/13	0.00	>0.05

2.2 随访期间发热次数和最高体温

共失访病例17人,其中治疗组5例,对照组12例,最终治疗组55例,其中SFS组43例,CFS组12例;对照组48例,其中SFS组38例,CFS组10例。

在1年的随访中,治疗组共出现55次发热事件,对照组共出现过48次发热事件。采用一般临床标准,最高体温为4个等级:超高热 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 、高热 $39.0^{\circ}\text{C} \sim 39.9^{\circ}\text{C}$ 、中热 $38.0^{\circ}\text{C} \sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 和无热或低热 $37.0^{\circ}\text{C} \sim 37.9^{\circ}\text{C}$ 。治疗组和对照组在SFS组及CFS组之间,在发热次数及最高体温构成比之间均无显著差异(表2)。

表2 两组患儿发热次数、最高体温比较[n(%)]

分组	超高热	高热	中热	无热或低热	合计
SFS患儿					55(100.00)
治疗组	2(3.64)	14(25.45)	23(41.82)	4(7.27)	
对照组	1(1.82)	17(30.91)	19(34.55)	1(1.82)	
CFS患儿					48(100.00)
治疗组	0(0.00)	4(8.33)	7(14.58)	1(2.08)	
对照组	0(0.00)	5(10.42)	3(6.25)	2(4.17)	

注:SFS治疗组与对照组相比, χ^2/t 值为5.96, $P=0.573>0.05$;CFS治疗组与对照组相比, χ^2/t 值为4.27, $P=0.685>0.05$

2.3 LEV预防FS效果分析

治疗组中CFS复发例次(率)较对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$),且SFS组复发例次(率)较对照组相比差异也有统计学意义($P<0.05$)。癫痫发生率两组比较差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。值得注意的是,治疗组中复发的8例病例,除发生为癫痫的3例外,其余发作类型及严重程度较治疗前无明显变化,甚至减轻(如持续时间,总的发作次数等)。但对照组中,16例复发的病例中,

2例转为癫痫,其余FS中有5例的发作类型发生变化,7例发作程度较前加重。

表3 两组患儿FS复发数、癫痫发生数及占比情况比较[n(%)]

组别	FS复发	癫痫发生
SFS组		
治疗组	6(13.95)	1(2.33)
对照组	12(31.58)	1(2.63)
CFS组		
治疗组	2(16.67)	2(4.65)
对照组	4(40.00)	1(10.00)

2.4 智力及运动功能测试

随访期间每位患儿共智力测试2次,虽入组患儿平均智力测试结果均在正常范围内(≥ 75 分),但第1次智力测试结果两组患儿差异无统计学意义($P>0.05$),第2次CFS组智力测试结果两组患儿差异有统计学意义($P<0.05$)。GMFM-88项评分两组在第1次及第2次评估中差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患儿发热次数、最高体温比较

组别	智力测试		GMFM-88项	
	第1次	第2次	第1次	第2次
SFS组				
治疗组	95.21±7.56	106.69±10.43	85.35±15.51	94.56±10.76
对照组	91.19±10.41	91.60±9.77	84.94±14.70	95.45±6.91
t 值	5.13	7.18	10.98	4.25
P 值	0.732	0.814	0.353	0.791
CFS组				
治疗组	93.82±11.65	103.27±13.60	82.16±9.29	92.67±7.42
对照组	89.26±5.67	90.03±8.78	84.19±15.68	92.71±8.47
t 值	8.29	5.42	9.68	3.37
P 值	0.332>0.05	0.017<0.05	0.258>0.05	0.379>0.05

2.5 不良反应

治疗组中患儿定期复查肝肾功能,血电解质、血常规等未见异常,大部分耐受良好,共有9名患儿出现不适,其中服药后出现呕吐等胃肠道反应2例,多动者1例,头晕2例,嗜睡1例,食欲减退3例,但以上不良反应持续时间较短,大部分未停药后症状自行消失。总体而言,不良反应发生率低,程度轻微,对本研究未造成明显影响。对照组无患儿出现相关不适。

3 讨论

目前尚无公认的最佳预防FS发作的方法,但FS与癫痫有着相似的发病机制,如神经递质紊乱和离子通道异常等^[16]。LEV与脑内突触囊泡蛋白2A在脑内有很高的亲和力,与抑制癫痫放电密切相关^[17],同时通过其他途径增加 γ -氨基丁酸在神经元细胞内的浓度,阻止 γ -氨基丁酸的受体的减少,降低易感神经的惊厥阈值及直接抑制兴奋性神经元^[18];在药代动力学方面,血浆中的LEV有2/3以原型从肾脏排出,只有少部分需乙酰胺酶转化为稳定的羧酸化合物^[19],故较多研究显示出LEV在用于儿童癫痫治疗时出现的不良反应极少;目前LEV用于FS临床报道仍然不多,且预防药量及随访指标等未统一,故本研究结果对其作用进行了补充及支持。

由于FS分类中,SFS与CFS的发作次数和严重程度有很大的不同,导致其对药物的敏感性也有显著差异,而本研究分别对SFS和CFS患儿随机分组为治疗组和对照组,最终结果显示:治疗组中SFS和CFS的复发例次(率)均明显低于对照组,支持LEV对两种FS复发均有预防作用。根据随访结果显示:两组患儿发热次数及最高体温未见明显差异,故排除了因为发热及体温差异所致的两组复发率不一致;本研究中,治疗组和对照组患儿GMFM-88项评分未见明显差异,提示两组患儿在入组后的1年时间里,其运动功能发育未受明显影响,认知功能方面,两组患儿随访期间智力测试均在正常范围内,但随访结束时,治疗组和对照组SFS患儿智力测试得分未见明显差异,可能是由于SFS患儿症状较轻,预后较好,治疗中对患儿智力影响轻微。治疗组CFS患儿智力测试得分优于对照组,虽有研究证实热性惊厥持续状态可能导致患儿精神运动及认知发育落后等^[20],但本研究中所有患儿在随访期间并未出现热性惊厥持续状态,且对照组患儿智力测试虽较治疗组偏低,但仍属于正常,并不能证实短时间惊厥发作造成两组认知功能的差异,故仍需进一步大样本、更长时间随访研究;随访期间两组患儿癫痫转化率未见明显差异,可能与LEV能控制惊厥发作但不能减少癫痫患病率有关;治疗组中血液检查未见明显异常,虽观察到数例患儿不适,但大多能耐受且自行恢复,无需停药。

综上所述,作为一种新型广谱AEDs,LEV不

仅能有效控制各种类型癫痫发作,本研究还证实其能较好地预防小儿FS复发,包括SFS和CFS,但不能降低癫痫转化发生率,虽会适当增加不良反应发生,但大多耐受良好,未造成明显不良后果。本研究为临床医生在处理预防FS方面提供了新的治疗选择,但仍需寻找更加合理的实验设计,结论需得到更多高质量、多中心、大样本研究的支持。

【参考文献】

- [1] 钟建民. 热性惊厥的临床诊治策略[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(24): 1856-1859.
- [2] Roy H, Lippé S, Lussier F, et al. Developmental outcome after a single episode of status epilepticus[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 21(4):430-436.
- [3] Yu H M, Liu W H, He X H, et al. IL-1 β : an important cytokine associated with febrile seizures[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(3):301-308.
- [4] Kaminski R M, Matagne A, Leclercq K, et al. SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(4):715-720.
- [5] Lynch B A, Lambeng N, Nocka K, 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.
- [6] Pellock J M, Glauser T A, Bebin E M, et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(12):1574-1579.
- [7] 程敏, 黄志, 李思秀. 左乙拉西坦预防动物热性惊厥的试验研究[J]. 儿科学杂志, 2009, 15(4):16-18.
- [8] 易招师, 钟建民, 虞雄鹰, 等. 左乙拉西坦预防小儿热性惊厥复发的疗效和安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(23):1828-1830.
- [9] Hu L Y, Zou L P, Zhong J M, et al. Febrile seizure recurrence reduced by intermittent oral levetiracetam[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(3):1711-1719.
- [10] 刘国军. 左乙拉西坦预防儿童热性惊厥复发的效果[J]. 实用临床医学, 2015, 16(3):64-65, 86.
- [11] 万志坚. 左乙拉西坦预防复杂性热性惊厥的疗效及不良反应的临床研究[J]. 泰山医学院学报, 2016, 37(8):913-914.
- [12] 张前明. 左乙拉西坦预防复杂性热性惊厥的疗效及不良反应的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2016, 8(15):1126-1128.
- [13] 马秀伟, 张月华, 刘晓燕, 等. 儿童失神癫痫(癇)240例治疗及预后随访报告:应用改良的1989年儿童失神癫痫诊断标准[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3(6):419.
- [14] 王翠玲. 热性惊厥的研究紧张及合理用药[J]. 中华临床医生杂志, 2017, 45(3):18-21.
- [15] Fisher R S, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4):475-482.

(下转 92 页)

（上接 76 页）

- [16] Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, et al. Changes in cerebrospinal fluid biomarkers in human herpesvirus-6-associated acute encephalopathy/febrile seizures[J]. Mediat Inflamm, 2014(3):564091.
- [17] Offringa M, Newton R, Cozijnsen M A, et al . Prophylactic drug management for febrile seizures in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017(2):CD003031.
- [18] Nagarkatti N, Deshpande L S, De Lorenzo R J. Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP3 receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture[J]. Neurosci Lett, 2008, 436(3):289-293.
- [19] Loscher W, Honack D, Rundfeldt C. Antiepileptic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(2):474-479.
- [20] Roy H, Lippé S, Lussier F, et al. Developmental outcome after a single episode of status epilepticus[J]. Epilepsy & Behavior, 2011, 21(4):430-436.