

儿童癫痫药物治疗现状分析

Analysis of the current situation of drug treatment of epilepsy in children

何金月 张静^{通讯作者}

He Jinyue, Zhang Jing, the corresponding author

(华北理工大学)

(North China University of Science and Technology)

摘要: 癫痫是儿童神经系统常见慢性疾病,严重影响患儿生长发育及日常生活,给其家庭及社会带来巨大压力。目前治疗儿童癫痫仍以抗癫痫药物治疗为主,早期选择合适药物有效控制患儿癫痫发作至关重要,本文就目前儿童癫痫常用药物从其机制、疗效及安全性方面做一阐述,以期临床治疗提供一定参考。

Abstract: Epilepsy is a common chronic disease of the nervous system in children, which seriously affects their growth, development, and daily life, bringing enormous pressure to their families and society. At present, antiepileptic drugs are still the main treatment for childhood epilepsy. Early selection of appropriate drugs is crucial for effectively controlling seizures in children. This article elaborates on the mechanisms, efficacy, and safety of commonly used drugs for childhood epilepsy, in order to provide some reference for clinical treatment.

关键词: 儿童癫痫、抗癫痫发作药物 治疗

Keywords: childhood epilepsy, anti epileptic drug treatment

癫痫是由多种病因引起的脑神经元异常放电导致的反复性、发作性及短暂性的中枢神经系统功能异常的一类慢性疾病。儿童时期是癫痫高发时期,癫痫患儿不仅存在发生意外的风险,还会给患儿及其家庭带来巨大的经济及社会压力。在儿童成长阶段,反复癫痫发作会对患儿产生极大地影响,包括意外事件的发生及学习生活的严重的影响等,因此早期控制癫痫发作具有重要意义。

目前对于儿童癫痫而言,治疗方法仍首选抗癫痫药物治疗,^[1]常用的抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)包括丙戊酸、奥卡西平、托吡酯、左乙拉西坦、拉考沙胺等。因此早期选择合适的抗癫痫发作药物至关重要。ASMs 选择需要考虑各种因素,如年龄、性别、合并症、副作用、药物的药代动力学及药物之间的相互作用等。在选择抗癫痫药物治疗时要尽量减少对患儿认知、神经心理、精神行为等方面的影响。儿童局灶性发作的一线用药包括奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、丙戊酸等,当一线药物治疗无效或不能耐受时,托吡酯、氯巴占、吡仑帕奈、拉考沙胺均可作为局灶性发作治疗用药,本文针对儿童局灶性癫痫常用药物做一综述,为临床上儿童癫痫药物治疗提供思路。

1. 奥卡西平

奥卡西平(Oxcarbazepine OXC)是一种快钠通道阻滞剂,作为一线用药,其对于2-14岁诊断为局灶性癫痫的患儿治疗与传统抗癫痫药卡马西平临床疗效相当,但不良事件的发生更少,安全性更高^[2]。国外有一项关于儿童中央区棘波自限性癫痫的研究表明^[3],分别予奥卡西平及左乙拉西坦治疗,治疗3个月后,奥卡西平组的有效率50%,左乙拉西坦组的有效率为37.5%;6个月后,两组的有效率分别为78.12%及53.12%。

针对奥卡西平的不良反应,一项Meta分析指出^[4],在使用OXC期间出现的不良事件发生率为49.2%,较为常见的分别是恶心、呕吐、头痛和皮疹等,但这些不良事件随诊事件或减少剂量会逐渐减少,其中服用奥卡西平后出现的皮疹时停药的原因。虽然服用奥卡西平会出现上述不良反应,但可通过减量及停药进行干预。

2. 丙戊酸

丙戊酸(Valproic VPA)是较早发现并被用于儿童癫痫的一类药物,通过增强γ-氨基丁酸(GABA)的合成和释放、减少兴奋性因子的释放及阻断电压门控离子通道(包括钾、钠、钙通道),使神经元放电得到衰减,从而控制癫痫的发生^[5]。丙戊酸作为儿童常用抗癫痫药物之一,其在局灶性和全面性癫痫中的疗效已经通过随机对照试验和观察性研究得到了广泛而准确的验证。此外,VPA对罕见综合征,如West综合征、Lennox-Gastaut综合征、肌阵挛性或肌阵挛性非静态发作、失神、光刺激诱发的全身性强直阵挛发作及Dravet综合征有效^[6]。

许多研究已经评估了丙戊酸的副作用及临床意义,包括肝脏、胃肠道、神经系统等。据报道,头晕、记忆问题、失眠及眼球震颤也是常见的副作用,但通常通过调整药物剂量或停药而消退^[7]。胃肠道紊乱也相对常见,包括恶心、呕吐、腹泻等,同样也随着减停药而消退。

3. 左乙拉西坦

左乙拉西坦(Levetiracetam LEV)的作用机制不同于传统的抗癫痫发作药物,其主要通过神经突触囊泡SV2A结合、调节与细胞钙相关的靶标及参与GBAB的调节来降低神经元兴奋性^[8]。

相关研究证实,LEV可有效控制癫痫发作,且在治疗后减少癫痫发作频率、无发作率等方面,LEV与其他抗癫痫发作药物效果相当,故在儿童癫痫药物中占据重要位置。全身性强直阵挛发作是儿童癫痫中常见的癫痫发作类型,LEV治疗在这类癫痫发作的儿童患者中显示出良好的效果^[9]。足月儿和早产儿的早发性遗传性癫痫也对LEV有良好的临床反应^[10]。在癫痫全面性发作中,LEV也发挥了重要作用,Arican等的研究显示左乙拉西坦作治疗全面性发作的癫痫效果优于局灶性发作的癫痫^[11]。尽管也有研究产生的结果不同,但对于治疗儿童癫痫良好的效果是确切的,还需更进一步的研究去探寻相关结果。

左乙拉西坦没有很多严重的不良反应,最常见的不良反应是嗜睡、虚弱、头晕、头痛、发热、口干和行为改变等。相较于其他抗癫痫发作药物而言,LEV引起的精神行为方面的不良反应较为多见。

4. 拉考沙胺

拉考沙胺(Lacosamide LCM)作为新一代抗癫痫药,它选择性的增强电压门控钠通道的缓慢失活,抑制重复的神经元放电;Collapsin 反应介导蛋白-2(CRMP2)是一种细胞质蛋白,主要在神经元和少突胶质细胞中表达,可以介导神经元极性,神经突生长和轴突生长。拉考沙胺还可以调节CRMP2在间接功能相互作用中,以防止在癫痫发生^[12]。

LCM在4岁以上局灶性癫痫患儿添加治疗的疗效已经在多中心随机对照临床研究中得到论证。一项纳入72例患儿的研究显示,50例(69%)儿童对LCM治疗有反应,癫痫发作频率降低50%以上;无癫痫发作率随着时间的推移而增加,在3、6和12个月时分别为14%、19%和20%;除此之外,研究还提示基线抗癫痫药物(ASMs)的数量和LCM引入顺序在12个月的随访期间显著影响癫痫发作缓解的可能性^[13]。

LCM常见的不良反应为头晕、嗜睡,主要发生在滴定期,严重程度通常为轻度到中度。在服用LCM治疗期间,失眠是最常见的精神类不良事件,但发生率仅2.3%^[14]。除了发生上述不良反应,有研究显示,LCM对抑郁有正向作用,同时还能改善患儿的情绪和认知^[15]。

综上所述,诊断儿童癫痫药物治疗依旧是一线治疗,其本质是为了控制癫痫发作,减少患儿因癫痫发作而产生的不良结果。本文就儿童常见的抗癫痫药物做了阐释,有使用时间较长的传统抗癫痫药,如丙戊酸、奥卡西平;也有目前较为新的抗癫痫药,如拉考沙胺等,我们期待新型抗癫痫药物可以为癫痫患儿带来福音,也期待未来能用更多疗效更好、安全性更高的抗癫痫发作药物面世。

参考文献:

[1]VOSSLER D G, WEINGARTEN M, GIDAL B E. Summary of Antiepileptic Drugs Available in the United States of America: WORKING TOWARD A WORLD WITHOUT EPILEPSY [J]. Epilepsy currents, 2018, 18(4 Suppl 1): 1-26.

- [2]WANG Y, CHEN Y B, ZHANG Y Q, et al. Oxcarbazepine oral suspension in pediatric patients with partial seizures and/or generalized tonic-clonic seizures: a multi-center, single arm, observational study in China [J]. World journal of pediatrics : WJP, 2017, 13(6): 551-9.
- [3]SUO G H, ZHENG Y Q, WU Y J, et al. Effects of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy on intellectual and cognitive development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes [J]. Acta neurologica Belgica, 2021, 121(5): 1265-73.
- [4]GENG H, WANG C. Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Neuropsychiatric disease and treatment, 2017, 13(685-95).
- [5]JOHANNESSEN C U, JOHANNESSEN S I. Valproate: past, present, and future [J]. CNS drug reviews, 2003, 9(2): 199-216.
- [6]GUERRINI R, GENTON P. Epileptic syndromes and visually induced seizures [J]. Epilepsia, 2004, 45 Suppl 1(14-8).
- [7]NANAU R M, NEUMAN M G. Adverse drug reactions induced by valproic acid [J]. Clinical biochemistry, 2013, 46(15): 1323-38.
- [8]WU T, IDO K, OHGOH M, et al. Mode of seizure inhibition by sodium channel blockers, an SV2A ligand, and an AMPA receptor antagonist in a rat amygdala kindling model [J]. Epilepsy research, 2019, 154(42-9).
- [9]ABDELMESIH S K, ELKHATEEB N, ZAKARIA M, et al. Initial levetiracetam versus valproate monotherapy in antiseizure medicine (ASM)-naïve pediatric patients with idiopathic generalized epilepsy with tonic-clonic seizures [J]. Seizure, 2021, 91(263-70).
- [10]FALSAPERLA R, SCALIA B, GIUGNO A, et al. Treating the symptom or treating the disease in neonatal seizures: a systematic review of the literature [J]. Italian journal of pediatrics, 2021, 47(1): 85.
- [11]ARICAN P, GENCPINAR P, CAVUSOGLU D, et al. Levetiracetam monotherapy for the treatment of infants with epilepsy [J]. Seizure, 2018, 56(73-7).
- [12]WILSON S M, KHANNA R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide [J]. Molecular neurobiology, 2015, 51(2): 599-609.
- [13]FARKAS V, STEINBORN B, FLAMINI J R, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures [J]. Neurology, 2019, 93(12): e1212-e26.
- [14]LI K Y, HUANG L C, CHANG Y P, et al. The effects of lacosamide on cognitive function and psychiatric profiles in patients with epilepsy [J]. Epilepsy & behavior : E&B, 2020, 113(107580).
- [15]GUL A, MEHREEN S. Effectiveness of Lacosamide on everyday cognitive deficits, psychiatric symptoms and resilience in patients with epilepsy [J]. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association, 2020, 70(9): 1611-5.
- 第一作者: 何金月 女 回族 1997年10月 安徽滁州 研究生
通讯作者: 张静 女 汉族 1980年10月 河北唐山 研究生