

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.009

· 论 著 ·

拉考沙胺治疗新疆地区儿童癫痫的临床疗效和安全性

于静¹, 赵婷², 李红健², 马龙¹, 孙岩¹ (1. 新疆维吾尔自治区儿童医院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830000)

[摘要]目的: 评价拉考沙胺(LCM)在儿童癫痫的应用价值。方法: 采用回顾性研究方法, 对诊断为癫痫并接受 LCM 治疗的 58 例患儿进行分析。记录开始 LCM 治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月癫痫发作频率, 并与基线月度频率进行比较, 评价患儿的临床疗效并观察不良反应。结果: 患儿维持期 LCM 用量 $2.82 \sim 20.00 (7.03 \pm 2.90) \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。末次就诊 40 例 (69.0%) 患儿对 LCM 治疗有反应, 表现出癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。癫痫完全控制率随着时间的推移而增加, 在 3、6、12 个月时分别为 15.5%、20.7%、24.1%。无效组异常脑电图患儿比例高于有效组 (P 均 < 0.05)。联合使用抗癫痫药物的数量越少, LCM 添加得越早, 儿童实现癫痫完全缓解的可能性就越高 ($P < 0.05$)。20 例 (34.5%) 患儿至少经历了 1 次不良反应, 常见不良反应为头晕、嗜睡、乏力和恶心呕吐。结论: LCM 治疗癫痫发作患儿临床有效, 且不良反应轻, 耐受性好。

[关键词] 拉考沙胺; 癫痫; 儿童; 有效性; 安全性

[中图分类号] R948

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0032-04

Efficacy and Safety of Lacosamide in the Treatment of Children with Epilepsy

Yu Jing¹, Zhao Ting², Li Hongjian², Ma Long¹, Sun Yan¹ (1. Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China; 2. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of lacosamide (LCM) in the treatment of children with epilepsy. **Methods:** Fifty-eight children diagnosed with epilepsy and treated with LCM were retrospectively analyzed. The epilepsy frequencies of 3 months, 6 months and 12 months after the start of LCM treatment were recorded and compared with the baseline monthly frequency. The clinical efficacy and adverse drug reactions were evaluated. **Results:** The dosage of LCM during the maintenance period was from 2.82 to $20.00 (7.03 \pm 2.90) \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$. Forty children (69.0%) at the last visit responded to LCM treatment, demonstrating more than or equal to 50% reduction in epilepsy frequencies. The rate of complete control of epilepsy increased over time, respectively 15.5%, 20.7% and 24.1% at 3, 6 and 12 months. The proportion of abnormal electroencephalogram in the ineffective group was significantly higher than that in the effective group ($P < 0.05$). The less the number of combined use of anti-seizure medications and the earlier the addition of LCM, the higher the possibility of complete remission of epilepsy ($P < 0.05$). Twenty (34.5%) children had at least one adverse drug reaction, and the common adverse drug reactions were dizziness, somnolence, fatigue, nausea and vomiting.

Conclusion: LCM is clinically effective in the treatment of children with epilepsy, with mild adverse drug reactions and good tolerance.

[Keywords] lacosamide; epilepsy; children; efficacy; safety

癫痫是常见神经系统疾病之一, 影响全球超过 2% 的人口^[1]。儿童比成人更容易患癫痫, 中国约有 600 万儿童患有癫痫, 发病率为 0.7%^[2]。儿童癫痫在临床治疗以抗癫痫药物 (anti-seizure medications, ASMs) 为主^[3]。因此, ASMs 的临床疗效和安全性一直是儿科研究的重点。拉考沙胺 (lacosamide, LCM) 是一种新型钠通道阻滞剂类 ASMs, 目前已被批准用于治疗 ≥ 17 岁癫痫患者的部分发作, 以及成人、青少年和 < 4 岁癫痫患者的部分发作 (有或没有继发泛化) 的单药治疗和添加治疗^[4-5]。LCM 由细胞色素 P450 2C19 (CYP2C19) 代谢, 接受 LCM 辅助治疗的癫痫患者的药物代谢动力学研究^[6]表明, 与细胞色素 P450 酶诱导剂的 ASMs 如卡马西平、苯妥英钠、拉莫三嗪和苯巴比妥同时治疗, 血清 LCM 浓度降低约 25%。临床研究^[7-9]表明, LCM 具有良好的短期和长期疗效和耐受性。LCM 是我国 2018 年新上市的

ASMs, 目前国内相关研究报道较少, 也缺乏适合中国儿童的药物治疗参数, 尤其是新疆癫痫儿童的临床疗效和安全性尚未见报道。本研究旨在评价 LCM 治疗癫痫患儿的有效性和安全性, 为 LCM 在新疆儿童的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法, 收集 2018 年 10 月至 2020 年 12 月在新疆维吾尔自治区儿童医院诊断为癫痫并服用 LCM 的患儿。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准 (KY2019120614), 参与本研究的患儿监护人均签署知情同意书。纳入标准: 住院或门诊患儿; 年龄 0~14 岁, 男女不限; 基于发作症状和脑电图检查符合国际抗癫痫联盟最新的癫痫发作类型及癫痫诊断, 并诊

基金项目: 新疆维吾尔自治区人民医院内科研基金资助项目, 编号 20190315。

作者简介: 于静 (1977.05-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事儿童神经系统疾病研究, E-mail: 568475968@qq.com。

通讯作者: 孙岩 (1970.08-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事儿童神经系统疾病研究, E-mail: sunkefang@163.com。

断为癫痫伴单纯部分发作、运动成分或复杂部分发作、伴或不伴继发性全面性发作^[9]；严格遵守医嘱或本研究要求口服 LCM 治疗，并在筛查前至少维持稳定的抗癫痫治疗方案 7 d。排除标准：失访；撤消知情同意书，不愿继续接受试验治疗；末次服药时间不明确；相关研究资料不全或缺失；颅内占位性疾病、进行性中枢神经系统病变以及接受透析或利尿等显著影响药物消除；其他临床医师或研究人员认为不适合纳入的情况。最终纳入 58 例患儿，其中男 37 例，女 21 例，年龄 2~14 (7.20±3.69) 岁，体质指数 (BMI) 12.82~35.92 (17.73±3.66) kg/m²；癫痫病程 0.33~10.00 (3.15±2.41) 年，LCM 治疗时长 0.07~2.00 (0.53±0.31) 年，维持期 LCM 用量 2.82~20.00 (7.03±2.90) mg/(kg·d)；异常脑电图 45 例 (77.6%)；26 例病因为结构性，10 例为遗传性，2 例为传染性，9 例为免疫性，11 例病因不明；发作类型包括全身性癫痫发作 11 例、局灶性癫痫发作 25 例、复杂性癫痫发作 15 例和未知类型发作 7 例。

1.2 方法

所有患儿严格遵医嘱在原有 ASM 治疗的基础上添加 LCM 治疗。记录患儿使用 LCM 治疗前 (基线期) 和治疗后 3、6、12 个月的癫痫发作情况，以及安静状态下 10 min 脑电图改变等。查阅患儿病例，收集相关临床资料，包括年龄、性别、身高、体重、癫痫发作的年龄和持续时间、既往使用 ASM 的数量和类型、最终 LCM 剂量和不良反应/事件等。

1.3 疗效判定标准

根据中华医学会首届全国癫痫学术会议制定的四级疗效评价标准，评价患儿末次随访时癫痫发作频率和脑电图变化。与基线期发作频率比较，将疗效百分比作为临床疗效指标^[10]，分为完全控制、显效、好转和无效。完全控制：无发作；显效：发作频率减少≥75%；好转：发作频率减少≥50%；无效：发作频率减少<50%。总有效率=好转率+显效率+完全控制率。

1.4 安全性评价

本研究收集服用 LCM 后发生不同程度不良反应的患儿临床资料，随访并记录年龄、性别、临床诊断、过敏史、LCM 用法用量和服药时长、不良反应发生的时间、临床表现、治疗及转归情况等信息，并对相关结果进行统计学分析。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验，*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿用药及治疗反应情况

58 例患儿中 1 例 (1.7%) 每天接受 1 次 LCM 治疗，57 例 (98.3%) 每天接受 2 次 LCM 治疗。末次随访时，1 例接受 LCM 单药治疗，57 例联合用药，即在原有 ASM

治疗的基础上添加 LCM，其中 38 例次联用丙戊酸，29 例次联用奥卡西平，17 例次联用左乙拉西坦，10 例次联用拉莫三嗪治疗，1 例次联用氯硝西泮，1 例次联用托吡酯。治疗 3 个月癫痫缓解 (有效) 率 63.8%，LCM 日剂量 2.82~20.00 (6.78±2.92) mg/(kg·d)；治疗 6 个月癫痫缓解率 65.5%，LCM 日剂量 1.82~10.71 (6.65±2.49) mg/(kg·d)；治疗 12 个月癫痫缓解率 69.0%，LCM 日剂量 1.58~10.34 (7.03±2.90) mg/(kg·d)。3、6、12 个月的有效率和 LCM 日剂量比较差异均无统计学意义 (*P* 均>0.05)。

2.2 影响疗效的相关因素

末次就诊 40 例 (69.0%) 患儿对 LCM 治疗有反应，表现出癫痫发作频率减少≥50%。癫痫完全控制率随着时间的推移而增加，在 3、6、12 个月时分别为 15.5%、20.7%、24.1%。到研究结束时，已有 3 例患儿改用 LCM 单一疗法。根据疗效评价结果 (完全控制 14 例、显效 12 例、好转 14 例、无效 18 例) 将患儿分为有效组 40 例和无效组 18 例，对影响疗效的相关因素进行单因素分析。结果显示，两组患儿年龄、性别、BMI、给药时长、LCM 剂量和联合用药比较差异均无统计学意义 (*P* 均>0.05)，而无效组异常脑电图患儿比例高于有效组 (*P* 均<0.05)。进一步分析发现，联合使用 ASM 的数量和 LCM 的添加时机可能是影响癫痫缓解率的重要因素 (*P* 均<0.05)，联合使用 ASM 的数量越少，LCM 添加得越早，儿童实现癫痫完全缓解的可能性就越高。见表 1、图 1、图 2。

表 1 影响疗效的相关因素

相关因素	有效组 (40 例)	无效组 (18 例)	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	7.13±3.70	8.53±4.10	-1.585	>0.05
性别 (男/女)	25/15	12/6	1.887	>0.05
BMI/(kg/m ²)	17.89±2.65	28.87±6.58	-0.813	>0.05
癫痫病程/年	3.07±2.42	3.26±2.59	0.263	>0.05
给药时长/年	0.52±0.24	0.47±0.24	0.764	>0.05
异常脑电图/例	28 (70.0)	17 (94.4)	16.416	<0.05
给药剂量/[mg/(kg·d)]	7.19±3.13	6.31±2.30	1.186	>0.05
单用 LCM/例次	1	0	2.020	>0.05
联用丙戊酸钠/例次	23	15	0.333	>0.05
联用左乙拉西坦/例次	12	5	1.276	>0.05
联用奥卡西平/例次	17	12	0.590	>0.05
联用拉莫三嗪/例次	7	3	0.845	>0.05
联用氯硝西泮/例次	1	0	2.020	>0.05
联用托吡酯/例次	0	1	3.046	>0.05

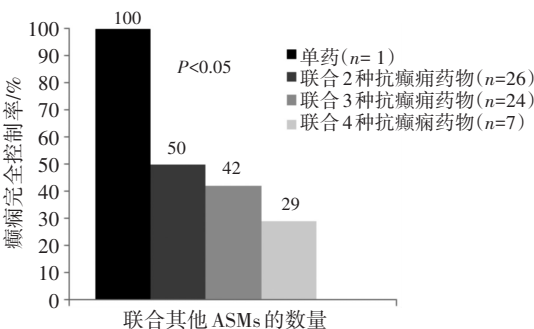


图 1 联合使用 ASM 的数量对完全控制率的影响

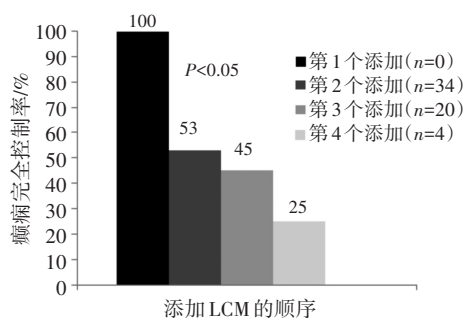


图2 LCM 添加时机对完全控制率的影响

2.3 不良反应

在整个 LCM 治疗期间,20 例(34.5%)患儿至少经历了 1 次不良反应,没有死亡或严重不良反应发生,常见不良反应为头晕、嗜睡、乏力、恶心呕吐等。不良反应导致 1 例患儿中断 LCM 治疗,该患儿同时服用左乙拉西坦。

3 讨论

LCM 于 2018 年在我国上市,目前已用于儿童的抗癫痫治疗。LCM 是一种功能化氨基酸,通过选择性增强电压门控钠通道的缓慢失活发挥抗惊厥作用^[11]。近年来,许多双盲、安慰剂对照临床试验证实了 LCM 对儿童和青少年癫痫的有效性和耐受性^[12-15],这些研究是在中国刚引入 LCM 时进行的,大多数医师刚刚开始接触 LCM。本研究对新疆地区癫痫患儿至少随访 12 个月,结果表明,LCM 治疗儿童癫痫有效率为 69.0%,与相关研究^[16-17]报道相似。随着服药时长的增加,癫痫完全控制的患儿比例逐渐增加^[18-19],可能是因为最初的治疗辅助减少癫痫发作可以使症状在一段时间内得到改善,从而从长期来看可降低癫痫发作的频率。本研究中 LCM 的每日维持量为 2.82~20.00(7.03±2.90)mg/(kg·d),与相关文献在儿科临床研究中报道的日均剂量范围 6.7~7.2 mg/(kg·d)相符^[20-21]。

LCM 的添加时机和联合使用 ASMs 的数量也可能对患儿的癫痫缓解率产生显著影响^[22]。例如,在一项多中心的观察性研究中,早期引入 LCM 时,41% 的患者实现了癫痫缓解,而在晚期引入 LCM 时,这一比例仅为 8%^[21]。本研究发现,联合使用 ASMs 的数量越少,LCM 添加得越早,儿童实现癫痫完全缓解的可能性就越高。本研究不良反应的发生率为 34.5%,与研究^[22]报道的 32.0% 相当,常见不良反应包括头晕、嗜睡、乏力、恶心呕吐等。

本研究的主要局限性在于性质为回顾性分析,患儿的相关临床资料只能依靠临床记录,但在一定程度上证实了 LCM 治疗新疆地区癫痫患儿的有效性和安全性,LCM 有可能成为儿科临床上广泛使用的治疗癫痫的 ASMs。最后,本研究支持尽早引入 LCM 治疗癫痫,因为这样可能会获得更好的疗效和更高的癫痫缓解可能性。

参考文献:

[1] 刘星宇. 常用抗癫痫药物对儿童认知功能的影响[J]. 儿科药

学杂志, 2017, 23(12): 55-60.

- [2] SANG T, XIANG T, ZHU S N, et al. Treatment-related costs of childhood epilepsy in mainland china: a preliminary study in a tertiary pediatric epilepsy center [J]. Journal of child neurology, 2019, 34(2): 68-73.
- [3] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 390-391.
- [4] European Medicines Agency. Vimpat (lacosamide) film-coated tablets. Summary of product characteristics [EB/OL]. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf.
- [5] US Food and Drug Administration. Vimpat (lacosamide) prescribing information [EB/OL]. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022253s024,022254s018,022255s010lbl.pdf.
- [6] BEYDOUN A, D'SOUZA J, HEBERT D, et al. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures [J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(1): 33-42.
- [7] ARABI M, ALSAADI T, NASREDDINE W, et al. Efficacy and tolerability of treatment with lacosamide: postmarketing experience from the Middle East region [J]. Epilepsy Behav, 2018, 84(4): 118-121.
- [8] BITON V, GIL-NAGEL A, ISOJARVI J, et al. Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials [J]. Epilepsy Behav, 2015, 52(PtA): 119-127.
- [9] ZADEH W W, ESCARTIN A, BYRNES W, et al. Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: a multicentre open-label trial [J]. Seizure, 2015, 31(7): 72-79.
- [10] SCHEFFER I E, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.
- [11] 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-e1226.
- [12] HMAIMESS G, SABBAGH S, DIRANI M, et al. Efficacy and tolerability of treatment with lacosamide in children: postmarketing experience from the Middle East [J]. Seizure, 2020, 79(4): 75-79.
- [13] HEYMAN E, LAHAT E, LEVIN N, et al. Preliminary efficacy and safety of lacosamide in children with refractory epilepsy [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(1): 15-19.
- [14] SVENDSEN T, BRODTKORB E, BAFTIU A, et al. Therapeutic drug monitoring of lacosamide in Norway: focus on pharmacokinetic variability, efficacy and tolerability [J]. Neurochem Res, 2017, 42(7): 2077-2083.
- [15] GROSSO S, PARISI P, SPALICE A, et al. Efficacy and safety of lacosamide in infants and young children with refractory focal epilepsy [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18(1): 55-59.
- [16] KIM J S, KIM H, LIM B C, et al. Lacosamide as an adjunctive therapy in pediatric patients with refractory focal epilepsy [J]. Brain Dev, 2014, 36(6): 510-515.

- [17] CASAS-FERNÁNDEZ C, MARTÍNEZ-BERMEJO A, RUFO-CAMPOS M, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy [J]. *Drugs R&D*, 2012, 12(4): 187-197.
- [18] PASHA I, KAMATE M, DIDAGI S K. Efficacy and tolerability of lacosamide as an ad-junctive therapy in children with refractory partial epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(4): 509-514.
- [19] OROSZ I, MCCORMICK D, ZAMPONI N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1576-1584.
- [20] ULATE-CAMPOS A, CEAN-CABRERA L, PETANAS-ARGEMI J, et al. Vagus nerve stimulator implantation for epilepsy in a paediatric hospital: outcomes and effect on quality of life [J]. *Neurologia*, 2015, 30(8): 465-471.
- [21] VILLANUEVA V, LÓPEZ F J, SERRATOSA J M, et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 349-356.
- [22] SANMARTÍ-VILAPLANA F, DÍAZ-GÓMEZ A. The effectiveness and safety of lacosamide in children with epilepsy in a clinical practice setting [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 79(11): 130-137.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-05-31 修回日期:2021-07-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.010

• 论著 •

基于糖萼降解角度研究双歧杆菌三联活菌胶囊联合山白消食合剂治疗消化不良性腹泻的临床疗效及机制

孙蓓蓓,王光猛,余小红,周琦,封东进(徐州医科大学附属徐州儿童医院,江苏徐州 221000)

[摘要]目的:研究双歧杆菌三联活菌胶囊联合山白消食合剂治疗消化不良性腹泻的临床疗效及可能机制。方法:选取 2017 年 1 月至 2019 年 6 月在徐州市儿童医院门诊治疗的 140 例消化不良性腹泻患儿为研究对象,按随机数字表分为对照组和试验组各 70 例。对照组给予消食合剂治疗,试验组在对照组的基础上联合服用双歧杆菌三联活菌胶囊,连续服用 14 d,比较两组患儿主要临床症状消失时间、临床疗效、不良反应及治疗前后血清炎症因子水平、糖萼相关指标水平。结果:试验组退热时间、腹痛腹泻消失时间、呕吐消失时间均较对照组短($P<0.05$);对照组的总有效率为 78.57%,试验组的总有效率为 97.14%($P<0.05$);对照组不良反应发生率为 5.71%,试验组为 10.00%($P>0.05$);治疗后两组患儿血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-17 水平均较治疗前下降,治疗后试验组血清 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平均较对照组显著下降($P<0.05$);治疗后两组患儿血清硫酸乙酰肝素、Syndecan-1、透明质酸水平均较治疗前下降,治疗组血清 Syndecan-1、透明质酸水平均较对照组下降更明显($P<0.05$)。结论:双歧杆菌三联活菌胶囊联合山白消食合剂治疗消化不良性腹泻的临床疗效显著,可通过抑制内皮糖萼脱落降解和降低血清炎症因子水平来改善消化不良性腹泻,促进患儿临床症状的改善。

[关键词]双歧杆菌三联活菌胶囊;山白消食合剂;消化不良性腹泻;内皮糖萼

[中图分类号]R725.7

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0035-05

Clinical Efficacy and Mechanism of Bifidobacterium Triple Live Bacteria Capsules Combined with Shanbai Xiaoshi Mixture in the Treatment of Dyspeptic Diarrhea Based on Glycocalyx Degradation

Sun Beibei, Wang Guangmeng, Yu Xiaohong, Zhou Qi, Feng Dongjin (Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

[Abstract]Objective: To study the clinical efficacy and possible mechanism of bifidobacterium triple live bacteria capsules combined with Shanbai Xiaoshi mixture in the treatment of dyspeptic diarrhea. Methods: A total of 140 children with dyspeptic diarrhea in the pediatric outpatients of Xuzhou Children's Hospital from Jan. 2017 to Jun. 2019 were extracted to be divided into the control group and the experimental group via the random number table, with 70 cases in each group. The control group was treated with Shanbai Xiaoshi mixture, while the experimental group received bifidobacterium triple live bacteria capsules on the basis of the control group. Both groups were treated for 14 d. The disappearance time of major clinical symptoms, clinical efficacy, adverse drug reactions, serum inflammatory factors before and after treatment, and glycocalyx-related indicators of two groups were compared. Results: The antipyretic time, disappearance time of abdominal pain and diarrhea, and disappearance time of vomiting in the experimental group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate was 78.57% in the control group and 97.14% in the experimental group ($P<0.05$); the incidence of adverse drug reactions was 5.71% in the control group and 10.00% in the experimental group ($P>0.05$). After