

拉考沙胺治疗 44 例局灶性癫痫的疗效分析

高菁¹, 任杰^{1,2}, 李爱仙¹, 马仁艳¹, 和磊洁¹, 韩雁冰³, 任惠^{1,3}

摘要: **目的** 观察拉考沙胺(lacosamine, LCM)治疗局灶性癫痫患者的临床疗效。**方法** 收集2019年3月-2020年7月昆明三博脑科医院和昆明医科大学第一附属医院服用拉考沙胺治疗局灶性癫痫患者53例,最终纳入44例,服用拉考沙胺时间超过6个月。2021年2月对44例患者发作情况及耐受性进行随访并分析。**结果** 添加 LCM 药物后,对服药至少6个月患者随访,患者癫痫发作频率显著减少,差异具有统计学意义($P < 0.01$),有效率可达81.81%,保留率达83%。**结论** 拉考沙胺作为第三代新型抗发作药物,对于局灶性癫痫患者能有效减少癫痫发作频率。极少数患者出现不良反应不可耐受情况。

关键词: 拉考沙胺; 局灶性癫痫; 疗效分析; 发作频率

中图分类号: R742.1 **文献标识码:** A

Clinical analysis of lacosamine in the treatment of 44 cases of focal epilepsy GAO Jing, REN Jie, LI Aixian, et al. (Department of Neurology, Kun Ming Sanbo Brain Hospital, Kunming 650000, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy and tolerance of lacosamine in the treatment of patients with focal epilepsy. **Methods** Forty-four cases of focal epilepsy patients who received LCM from from March 2019 to July 2020 department of neurology, Kunming san bo hospital and the first affiliated hospital of Kunming medical university. The seizures and tolerance of the forty-four patients were followed up in February 2021. **Results** After the addition of LCM drugs, the frequency of epileptic seizures in patients with follow-up time of at least 6 months was significantly reduced, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The efficiency can be up to 81.81% and Retention rates can reach 83%. **Conclusions** As the third generation of new Anti-seizure medications, LCM can effectively reduce the frequency of epileptic seizures in some patients with focal epilepsy. Very few patients had intolerable adverse reactions.

Key words: Lacosamine; Focal epilepsy; Clinical analysis; Attack frequency

癫痫是常见的慢性中枢神经系统疾病之一,全球癫痫患者人数超过6500万^[1]。目前抗癫痫的治疗为药物治疗及手术治疗。癫痫患者的主要治疗为抗癫痫药物治疗^[2],迄今为止,没有一个特效的抗癫痫发作药物^[3],基于现有的抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs),仍有部分患者无法完全控制癫痫发作。拉考沙胺是最新的抗癫痫发作药物之一,被批准为成人、儿童局灶性癫痫单药和辅助治疗^[4]。

2017年,欧盟和美国FDA将拉考沙胺单药及添加治疗的适用人群扩大至儿童(≥ 4 岁)^[5]。不同于大多数钠通道阻滞剂,拉考沙胺作用于钠通道慢失活,而非快失活^[6-8]。在健康人群及部分性癫痫发作患者中的药动学研究发现,拉考沙胺具有吸收速度快、口服生物利用度高的优点^[9],拉考沙胺口服后吸收完全,0.5~4h后达到血药浓度峰值,每天两次给药,3d后达到稳态血药浓度^[10]。临床研究表明拉考沙胺具有良好的短期和长期疗效和耐受性^[11-13]。本文通过回顾性分析昆明三博脑科医院以及昆明医科大学第一附属医院一共44例局灶性癫痫患者使用LCM添加治疗后的效果及耐受性,进一步评估LCM的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 研究对象来自2019年3月-2020年7月昆明三博脑科医院和昆明医科大学第一附属医院应用拉考沙胺药物治疗局灶性癫痫患者53例,纳入标准:(1)所有癫痫患者均按照国际抗癫痫联盟分类和诊断标准被确诊为局灶性癫痫,经过一种或两种ASMs正规治疗后仍不能控制发作(血药浓度在有效范围)或药物难治性癫痫服药效果不佳手术后仍有发作;(2)口服LCM,并进行随访,随访患者服药时间 ≥ 6 个月。排除标准:(1)对LCM有效成份或药品中任何辅料过敏者禁用;(2)有II度、III度房室传导阻滞者禁用;(3)严重肝肾功能不全者;(4)因故中途停药者;53例患者,因1例过敏、1例窦性心率不齐、1例眼花、6例自觉效果不佳及经济不能承受在6个月内停用的患者,最后纳入

收稿日期:2021-06-09;修订日期:2021-09-30

作者单位:(1.昆明三博脑科医院神经内科,云南昆明650000;2.昆明三博脑科医院神经内科,云南昆明650000;3.昆明三博脑科医院神经外科,云南昆明650000)

通讯作者:高菁, E-mail:510535736@qq.com

44 例。在 44 例口服拉考沙胺患者中,年龄为 9~53 岁,非手术 32 例,手术后仍有发作进行添加药物为 12 例,临床特征分类根据:性别、年龄、起病年龄、病程、影像学检查、EEG、发作类型、发作频率、是否手术、既往口服癫痫药物种类、有无钠离子通道阻滞剂、拉考沙胺剂量、服药时间。对服药时间超过 6 个月,平均(10.80 ± 4.96)个月,对患者进行常规随访,记录疗效、副作用。

1.2 治疗方法 传统的钠离子通道阻滞剂(奥卡西平、卡马西平、拉莫三嗪、苯妥英钠),非钠离子通道阻滞剂(苯二氮卓类、丙戊酸钠、左乙拉西坦、苯巴比妥)可作为抗癫痫药物的选择,患者在常规使用 ASMs 药物基础上,癫痫发作仍未控制,辅助添加 LCM 片剂,儿童起始剂量 2 mg/kg/d,1 w 后增加至 4 mg/kg/d,如控制尚可,维持此剂量,如控制不佳,1 w 增加 2 mg/kg/d~6 mg/kg/d,维持剂量连续用药至少 6 个月。成人拉考沙胺的起始剂量 100 mg/d,1 w 之后加量至 200 mg/d,如控制尚可,维持此剂量,如控制不佳可 1 w 100 mg/d~400 mg/d。

1.3 临床观察指标 癫痫发作情况:根据记录患者未添加药物前(0 个月)癫痫发作次数、添加使用维持至少 6 个月以上患者的癫痫发作次数。疗效评估:LCM 的疗效评估根据癫痫发作,频率的百分比改善来定义的:有效被定义为发作频率减少 ≥ 50%。部分有效被定义为发作频率减少 25%~50%,发作频率减少小于 25% 或者发作频率无变化被认为无效。有效率 = (部分有效例数 + 有效例数) / 用药总例数。LCM 治疗中的不良反应。

1.4 统计学方法 实验数据采用 SPSS 17.0 进行统计学分析。其中正态分布数据计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布以 M(P₂₅, P₇₅) 表示,计数资料用率(%)来表示,比较采用 χ^2 检验,相关性采用 Spearman 秩相关性分析。实验数据分析用配对秩和检验,检验患者添加使用 LCM 前后的发作频率比较,以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义(见表 1)。手术与非手术患者添加拉考沙胺后疗效比较,部分有效及有效例数和无效例数,使用卡方检验,以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义(见表 2)。使用 Spearman 秩相关性分析患者 LCM 服药时间与疗效有无相关性。

2 结果

2.1 一般情况 研究共纳入使用 LCM 治疗的患者 44 例,男 25 例,女 19 例,年龄 9~53 岁,平均年龄(24.59 ± 10.74)岁,癫痫起病年龄(12.34 ± 11.51)岁,癫痫患者病程 126(51,213)个月,手术 12 人,非手术 32 人,添加钠离子通道阻滞剂患者 35 例,占 79.55%。

2.2 临床疗效观察

2.2.1 患者添加服用 LCM 后发作频率减少,使用 LCM 前与服用至少 6 个月后的发作频率具有统计学意义($P < 0.01$)(见表 1)。

2.2.2 手术和非手术患者服用拉考沙胺疗效比较 使用 χ^2 检验发现,LCM 治疗两者之间差异无统计学意义($P = 0.663$)(见表 2)。

2.2.3 通过使用 Spearman 秩相关性分析 LCM 服药时间与疗效有无相关性得出服药时间和疗效具有显著相关性 $P = 0.034, P < 0.05, r_s$ 值 0.320 且为正弱相关。

2.2.4 不良反应 44 例患儿中不良反应出现 4 例,占 9%,其中头晕 2 例(1 例女童,11 岁;1 例男性,22 岁)、恶心感 1 例(男性,18 岁),嗜睡 1 例(男童,9 岁)。因症状不严重,未予特殊治疗,患者可以耐受。

表 1 拉考沙胺治疗前及治疗 6 个月后的癫痫发作频率比较

组别	总发作次数 (次/m)	M(P ₂₅ , P ₇₅) (次/m)
未使用 LCM 前癫痫发作次数	557	3.5(1,15)
使用至少 6 个月癫痫发作次数	117.75	1(0,2.75)

$P < 0.01$

表 2 手术和非手术的疗效比较

组别	有效及部分 有效例数(%)	无效 例数(%)	总数
手术例数	9(75)	3(25)	12
非手术例数	27(84)	5(16)	32
总数	36(82)	8(18)	44

$n > 40, P = 0.663$

3 讨论

拉考沙胺作为第三代新型抗癫痫发作药物,它具有独特的机制,能阻滞持续性钠电流,抑制癫痫放电过程中长时程高频放电,而对涉及正常脑功能的短时程高频放电几乎无影响,从而能够稳定过度兴奋的神经元细胞膜,控制癫痫放电而不影响正常生理功能^[14]。

拉考沙胺对于局灶性癫痫患者能有效减少癫痫发作频率,在随访中可发现添加拉考沙胺后患者对比未添加拉考沙胺前发作频率明显减少差异具有统计学意义($P < 0.01$),在一项儿童添加拉考沙胺治疗局灶性癫痫的研究中使用 LCM 前与使用 LCM 3 个月、6 个月后的发作频率对比,频率减少均具有统计学意义($P < 0.05$)。在 44 例患者中,服用拉考沙

胺后 68.18% (30/44) 患者发作频率减少 $\geq 50\%$, 13.63% (6/44) 频率减少 25% ~ 50%, 18.18% (8/44) 发作频率减少小于 25% 或者发作频率无变化, 36.36% (16/44) 无癫痫发作, 有效率可达 81.81%, 且有 83% 的保留率。一项德国 VITObA 研究表明拉考沙胺作为添加治疗后 72.5% (358/494) 患者癫痫发作频率降低 50%, 63.8% (315/494) 患者癫痫发作频率降低 75%, 45.5% (225/494) 实现无癫痫发作^[15]。以上数据可以看出我们的研究与其他学者的研究结果差异不大。

在 44 例患者中手术患者 12 例, 非手术患者 32 例, 使用 LCM 后手术组有效率(部分有效加有效)为 75%, 无效率为 25%, 非手术组有效率(部分有效加有效)为 84%, 无效率为 16%, 两组间发作频率无统计学意义($P > 0.05$), 可以发现患者通过内科治疗添加拉考沙胺治疗具有良好效果, 患者因难治性癫痫通过手术后仍然不能控制发作, 此时添加拉考沙胺同样具有良好的效果。曾在—项儿童添加拉考沙胺治疗研究中表示, 40 名儿童, 其中 11 名患儿行手术治疗后仍有发作, 拉考沙胺服用 9 个月的保留率为 65%, 高达 50% 的患儿服用拉考沙胺后癫痫发作频率降低了 50%^[16]。

通过使用统计学分析服药时间与疗效有无相关性得出服药时间与疗效具有显著相关性($P < 0.05$), r_s 值 0.320, 且为正弱相关, 表明服用拉考沙胺时间越长, 患者的疗效越好, 患者可以长期服用。此数据表明可能有所欠缺, 因为纳入统计的样本量较小, 还需继续研究。

在我们总共的 44 例患者中不良反应出现 4 例, 占 9%, 其中头晕 2 例、嗜睡 1 例、恶心想 1 例, 因症状不严重, 未予特殊治疗, 患者可以耐受。Biton 等^[17]提出的与剂量相关的不良事件包括头晕、恶心、疲劳和呕吐; 大多数为轻度或中度强度, 通过减少维持剂量不良反应可减轻或消失, 由此可见, 服用拉考沙胺极少数患者出现不良反应不可耐受情况。

目前, LCM 作为第三代 ASMs, 刚进入国内使用, 临床数据尚不充足, 仍需进一步加强对 LCM 的临床应用进行了评估, 包括其最佳剂量、适应人群、疗程和不良反应等^[18]。本次研究比较综合, 存在差异性大, 需要进一步优化每组患者影响因素, 尽可能单一, 希望 LCM 作为局灶性癫痫患者的新选择能给患者带来获益。

[参考文献]

[1] SL Moshe, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: new advances[J]. Lancet, 2015, 385(9971): 884-898.

[2] Gaitatzis A, Sander J. The long-term safety of antiepileptic drugs[J]. CNS Drugs, 2013, 27(6): 435-455.

[3] Cutillo G, Tolba H, Hirsch LJ. Anti-seizure medications and efficacy against focal to bilateral tonic-clonic seizures: A systematic review with relevance for SUDEP prevention[J]. Epilepsy & Behavior, 2021, 117: 107815.

[4] Svendsen T, Brodtkorb E, Baftiu A, et al. Clinical experience combined with therapeutic drug monitoring of lacosamide[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2020, 141(4): 279-286.

[5] Hoy SM. Lacosamide: a review in focal-onset seizures in patients with epilepsy[J]. CNS Drugs, 2018, 32(5): 473-484.

[6] Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII)[J]. Epilepsy Res, 2015, 111: 85-141.

[7] de Biase S, Gigli GL, Valente M, et al. Lacosamide for the treatment of epilepsy[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014, 10: 459-468.

[8] Hoy SM. Lacosamide: a review of its use as adjunctive therapy in the management of partial-onset seizures[J]. CNS Drugs, 2013, 27: 1125-1142.

[9] Cawello W, Stockis A, Andreas JO, et al. Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1329: 18-32.

[10] Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide[J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(9): 901-914.

[11] Biton V, Gil-Nagel A, Isojvi 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: 119-127.

[12] Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubry G, et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years[J]. Epilepsy Behav, 2014, 41: 164-170.

[13] Zadeh WW, 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: 72-79.

[14] Rogawski MA, Tofighty A, White HS, et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide[J]. Epilepsy Res, 2015, 110: 189-205.

[15] Runge U, Arnold S, Brandt C, et al. A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: The VITObA study[J]. Epilepsia, 2016, 56(12): 1921-1930.

[16] Gulati P, Cannell P, Ghia T, et al. Lacosamide as adjunctive therapy in treatment-resistant epilepsy in childhood[J]. J Paediatr Child Health, 2015, 51(8): 794-797.

[17] Biton V, Gil-Nagel A, Isojvi 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(2): 119-127.

[18] 冯杰, 高丽, 李岩, 等. 拉考沙胺在儿童难治性癫痫添加治疗的临床效果观察[J]. 癫痫杂志, 2020, 6(2): 98-101.