

左乙拉西坦联用维生素 B6 对药物不良反应的影响

胡佳, 黄惠英 (四川省乐山市人民医院, 乐山 614000)

摘要 **目的:** 观察左乙拉西坦与维生素 B6 联用对其药物不良反应的影响。**方法:** 回顾性分析 2010 年 1 月 -2015 年 6 月就诊于神经内科癫痫专科并随访大于 24 周的患者 110 例。根据自愿原则将 110 例门诊患者随机分为研究组 (左乙拉西坦 + 维生素 B6) 和对照组 (单用左乙拉西坦), 在治疗后的 4、12、24 周动态随访其疗效和不良反应。**结果:** 治疗 24 周后, 研究组行为的不良反应包括兴奋、攻击、烦躁、激惹等副作用的出现明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 联用维生素 B6 对左乙拉西坦药物不良反应的影响有一定的改善。

关键词: 抗癫痫药物; 左乙拉西坦; 维生素 B6; 联合用药; 行为不良反应; 病例分析

中图分类号: R994.11; R969.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0112-04
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.022

Effects of Levetiracetam Combined with Vitamin B6 on the Adverse Drug Reactions

Hu Jia, Huang Huiying (Leshan People's Hospital, Leshan 614000, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Levetiracetam combined with Vitamin B6 on the adverse drug reactions. **Methods:** A total of 110 cases of patients with epilepsy who received more than 24-week from the Epilepsy clinic of the Leshan Hospital between Jan. 2010 and Jun. 2015 were retrospectively analyzed. The 110 patients were randomly divided into the study group (Levetiracetam + Vitamin B6) and the control group (Levetiracetam only) according to the voluntary principles, and dynamic follow-ups of the curative effects and adverse reactions were conducted in the 4th, 12th, and 24th week after the treatment. **Results:** The incidence of adverse reactions (including excitement, aggressive behavior, irritability, and other side effects) in the study group was significantly lower than that in the control group after 24-week treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment combining with Vitamin B6 could relieve the adverse drug reactions caused by Levetiracetam to a certain degree.

Keywords: antiepileptic drug; Levetiracetam; Vitamin B6; drug combination; behavioral side effects; case analysis

癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病^[1]。据中国最新流行病学资料^[2]显示, 国内癫痫的总体患病率为 7.0‰, 年发病率为 28.8/10 万, 1 年内有发作的活动性癫痫患病率为 4.6‰。据此估计, 中国约有 900 万左右的癫痫患者, 其中 500 ~ 600 万是活动性癫痫患

者, 同时每年新增加癫痫患者约 40 万。在中国, 癫痫已经成为神经科的第二大常见病^[3]。最新流行病学调查^[4]显示, 我国大陆地区癫痫患儿的患病率为 0.289%。长期癫痫发作若未得到良好的控制, 会引起智力发育迟缓及认知功能障碍。常见的抗癫痫药物 (丙戊酸钠、卡马西平等) 具有皮疹、

肝功能损害、影响认知功能等多种不良反应^[5]。左乙拉西坦是目前抗癫痫药物中最为广谱和安全的新药,广泛用于儿童癫痫的治疗,但其行为的不良反应,包括兴奋、攻击、烦躁、激惹等的出现影响其保留率^[6-7]。因此,如何减少其不良反应,提高保留率有待进一步研究。本文对我院110例患者采用左乙拉西坦单药治疗及联合维生素B6治疗进行动态观察,以探讨维生素B6对左乙拉西坦行为不良反应的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2010年1月至2015年6月就诊于我院神经内科癫痫专科并随访大于24周的初发初治患者110例。研究对象纳入标准:①年龄在8~18岁的初发初治患者;②发作符合国际抗癫痫联盟(ILAE)最新的癫痫诊断和分类标准^[8];③患者及家属同意单药或联合用药治疗;④用药期间肝、肾功能正常,排除其他系统的严重急慢性疾病。

1.2 研究方法

根据ILAE最新发布的左乙拉西坦治疗癫痫指南给药,4~11岁儿童和青少年(12~17岁)体重 ≤ 50 kg起始剂量为10 mg/(kg·d),分2次服用;根据临床效果及耐受性剂量可以增加至30 mg/(kg·d),分2次服用^[9]。依据患者情况尽量使用最低有效剂量。根据患者及家属意愿,并参照国内外研究,选择性加用维生素B6 50~100 mg/d^[10]。

调查者通过门诊或电话方式,分别于患者服药开始后的4、12、24周动态随访疗效。

1.3 统计学方法

应用SPSS 17.0软件进行统计与分析,统计描述包括频数、均数、百分比;计量资料呈正态分布,应用 t 检验进行比较,计数资料应用卡方检验进行比较, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组和对照组共纳入110例患者,所有纳入患者均治疗24周或以上。其中男性58例,女性52例;年龄8~18岁;病程1月至2年;发作类型:部分性发作38例,全面性发作72例;无癫痫综合征患者,所有纳入患者均为初发初治;两组患者24周时治疗有效率均大于70%;以上各项两组比较均无显著统计学差异($P > 0.05$),研究组和对照组组间具有可比性。具体情况见表1。

2.2 疗效分析

治疗24周后,研究组有3例患者出现不良反应,主要表现为睡眠增多及倦怠乏力;对照组有10例患者出现不良反应,主要表现为烦躁、易怒、攻击行为(咬人、打人)、兴奋、学习困难、头痛、震颤、易感冒;研究组行为不良反应出现少于对照组,两组间有显著统计学差异($P < 0.05$)。具体情况见表1。

表1 研究组与对照组基本情况及副作用比较

组别	年龄 / 岁	病程 / 月	发作类型		预后	不良反应
			部分性	全面性		
研究组	9.60	12.73	18	37	75%	3
对照组	9.53	12.6	20	35	73%	10
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

3 讨论

癫痫是神经系统第二大疾病。在世界范围内大约有700万人罹患癫痫,其中有超过100万的儿童患有活动性癫痫^[11]。既往文献^[12-13]报道,左乙拉西坦具有良好的药代动力学特点和较高的保留率。国内文献^[14-15]报道,左乙拉西坦治疗儿童癫痫的有效

率为50.9%~97.9%,国外报道为29.0%~70.9%^[16],本研究两组患者有效率均为70%以上,与既往国内外研究相一致。本研究患者有效率较高,可能与患者均为初诊初治及无癫痫综合征和无耐药相关。

国内外文献^[17]报道,左乙拉西坦停药的主要原因包括缺乏疗效和耐受不良。国外文献^[18]报道,儿

童及青少年常见的不良反应有烦躁不安、易怒、头痛、咽炎、易感冒、头晕、震颤、困倦等；国内文献^[19]报道的主要不良反应有烦躁不安、纳差、思睡、头昏头痛、情绪障碍等。本研究出现的不良反应包括睡眠增多、倦怠乏力、烦躁、易怒、攻击行为（咬人、打人）、兴奋、学习困难、头痛、震颤、易感冒，与上述国内外报道一致。本研究行为不良反应发生率较高，可能和本研究纳入人群主要为青少年相关，既往国外文献^[20]报道左乙拉西坦行为不良反应主要发生于青少年期。

本研究显示，研究组与对照组在基础信息及治疗效果方面无统计学差异（ $P>0.05$ ）；而不良反应发生率方面两组有显著统计学差异（ $P<0.05$ ）。左乙拉西坦与维生素B6联用对其药物不良反应有明显改善作用，与国外文献报道一致，与国内曾进行的研究报道结果不一致^[21]。但对比文献研究发现，国内既往研究均采用小剂量维生素B6 5~10 mg/d，国外相关研究中为100~200 mg/d。本研究采用剂量为50~100 mg/d，与国外研究报道接近。维生素B6应用于癫痫治疗最常见的是依赖性癫痫及婴儿痉挛症，大剂量的维生素B6可以良好地控制癫痫发作^[22]。国外学者^[23]报道，大剂量维生素B6用于难治性癫痫的辅助治疗能有效控制癫痫的发作。癫痫发作时脑内GABA浓度降低，维生素B6作为脱羧酶的辅酶，能催化谷氨酸脱羧生成GABA，故用大剂量维生素B6能提高脑内GABA的含量，使脑内抑制性递质浓度增高从而达到抗癫痫作用。既往文献报道，维生素B6的中毒剂量为超过1000 mg/d，主要表现为多神经性疼痛。本组患者均未出现上述症状，因此本研究中采用的维生素B6剂量是相对安全的^[24]。

本研究的不足之处在于样本量较小，采取回顾性研究方法易产生选择和回忆偏倚，并非大样本多中心合作、安慰剂对照的前瞻性研究。尽管如此，本研究仍为将来进一步行安慰剂对照研究奠定了基础。

4 结论

本研究显示，添加较大剂量维生素B6联合左乙拉西坦治疗青少年癫痫，可以有效改善左乙拉西坦引起的相关行为不良反应，且无其他明显不良反应发生。

参考文献：

- [1] Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (4): 470-472.
- [2] Meinardi H, Scott RA, Reis R, et al. The Treatment Gap in Epilepsy: the Current Situation and Ways Forward [J]. *Epilepsia*, 2001, 41 (1): 136-149.
- [3] 李佳, 胡馨予. 癫痫的遗传学研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 3 (31): 276-279.
- [4] Gu L, Liang B, Chen Q, et al. Prevalence of Epilepsy in the People's Republic of China: a Systematic Review [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105 (1-2): 195-205.
- [5] Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge Cde L, et al. A long-term open-label Extension Study Assessing Cognition and Behavior, Tolerability, Safety, and Efficacy of Adjunctive Levetiracetam in Children Aged 4 to 16 Years with Partial-onset Seizures [J]. *Child Neurol*, 2012, 27 (1): 80-89.
- [6] 冯雪菲, 肖农. 左乙拉西坦治疗不同年龄癫痫患儿的长程有效性及耐受性观察: 210例报道 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 4 (39): 324-328.
- [7] Kuba R, Novotný I, Brázdil M, et al. Long-term Levetiracetam Treatment in Patients with Epilepsy: 3-year Follow up [J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121 (2): 83-88.
- [8] Engel Jr J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2001, 42 (6): 796-803.
- [9] 汪洋, 张年华, 徐华, 等. 左乙拉西坦在癫痫患儿中的群体药动学研究 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 3 (34): 184-190.
- [10] Pyridoxine Supplementation for the Treatment of Levetiracetam-induced Behavior Side Effects in Children: Preliminary Results [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2008, 13 (3): 557-559.
- [11] Guerrini R. Epilepsy in Children [J]. *The Lancet*, 2006, 367 (9509): 499-524.
- [12] Brodtkorb E, Klees T. M, Nakken K. O, et al. Levetiracetam in Adult Patients with and without Learning

- Disability: Focus on Behavioral Adverse Effects[J]. *Epilepsy Behav*, 2004, 5 (2): 231-235.
- [13] 戴婧, 韩璐, 王丽,等. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的系统评价[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 2 (12): 128-131.
- [14] 高志杰, 姜玉武. 左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性随访研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10 (6): 711-714.
- [15] 夏文姐. 新药左乙拉西坦用于儿童癫痫的临床效果观察 [J]. *安徽医学*, 2012, 33 (11): 1508-1509.
- [16] Simister R J, Sander J W, Koeppe M J. Long-term Retention Rates of New Antiepileptic Drugs in Adults with Chronic Epilepsy and Learning Disability [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10 (2): 336-339.
- [17] 赵均峰, 吴云, 张宪坤, 等. 左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及不良反应[J]. *中国医药科学*, 2013, 3 (5): 90-91.
- [18] Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. Levetiracetam in Children, Adolescents and Young Adults with Intractable Epilepsy: Efficacy, Tolerability and effect on electroencephalogram—a Pilot Study[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17 (3): 248-253.
- [19] 梁超, 郑帼. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的疗效观察[J]. *临床神经病学杂志*, 2010, 4 (6): 466-468.
- [20] Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive Levetiracetam in Children, Adolescents, and Adults with Primary Generalized Seizures: Open-label, Noncomparative, Multicenter, Long-term follow-up Study[J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (1): 111-119.
- [21] Miller GS. Pyridoxine Ameliorates Adverse Behavioral Effects of Levetiracetam in Children[J]. *Epilepsia*, 2002, 43 (Suppl. 7): 62-65.
- [22] Ito M, Seki T, Takuma Y. Current Therapy of West Syndrome in Japan[J]. *J Child Neurol*, 2000, 15 (5): 424-428.
- [23] Imai Y, Yoshinaga H, Ishizaki Y. Reappraisal of Vitamin B6 Therapy for West Syndrome[J]. *Can J Neurol Sci*, 2009, 41 (6): 457-461.
- [24] Bender DA. Non-nutritional Uses of Vitamin B6[J]. *Br J Nutr*, 1999, 81 (1): 7-20.

(收稿日期 2016年8月2日 编辑 郑丽娥)