

抗癫痫药物早期治疗反应预测癫痫患者长期结局的价值

夏露 欧舒春 夏莉 王利 周琴 潘松青

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)01-0105-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.01.029

癫痫是一种常见的慢性严重的大脑神经系统疾病,患病率为5.0%~11.2%,全球大约 7000 万癫痫患者,据统计我国癫痫患病率约为7.2%^[1],照此计算我国约有 900 万癫痫患者。药物治疗是癫痫患者的主要治疗方式,2/3 的新诊断癫痫患者通过适当的抗癫痫药物治疗可以获得发作缓解,但仍有 25%~30%的患者药物治疗无效或者效差,称之为药物难治性癫痫或者药物抵抗性癫痫^[2-3],依此推算我国约有 225~270 万药物抵抗性癫痫。反复的癫痫发作严重的影响了患者的身心健康,增加了癫痫患者的致残率和死亡率。进入二十一世纪以后癫痫的外科治疗以及神经刺激术和生酮饮食等姑息治疗取得了一定进步,给药物抵抗性癫痫带来了新的曙光。据报道手术治疗药物抵抗性部分性癫痫,其中 1/2 可达到长期无发作,复发率仅 20%;近 15 年(截止 2015 年)全球范围迷走神经刺激术治疗药物抵抗性癫痫 70000 例,其中一半达到发作减少 50%;丘脑前核慢性刺激的一项随机研究表明有 4%的严重药物抵抗性癫痫达到无发作^[4]。如此利好的临床研究结果激励着临床工作者和医学研究者去探索早期识别药物抵抗性癫痫的标志物,希望早期发现并尽早为其推荐其它合适的非药物治疗方案,以利于更多患者尽早从中获益,避免长期反复发作导致癫痫网络强化而耽误最佳治疗时机。但是,由于药物抵抗性癫痫发病机制尚不清楚和其固有的异质性,早期识别面临挑战。本文主要综述了癫痫患者抗癫痫药物早期反应的长期结局以及影响因素,探讨抗癫痫药物早期反应预测药物抵抗性癫痫的价值。

1 癫痫患者抗癫痫药物早期反应与长期结局

一般而言,如果癫痫患者对抗癫痫药物初始反应较好,往往意味着有良好的预后,Schmidt 等^[5]收集了旨在评估部分性发作癫痫患者单药治疗疗效的 5 项随机对照试验的资料,分别分析同 1 例患者开始抗癫痫药物治疗后早期 6 及 12 个月的发作结局。共纳入了 523 例患者,其中有 253 例在治疗早期 6 个月无发作,并有 228(90%)例在 12 个月内仍然无发作。然而药物治疗后早期 6 个月有发作的 270 例患者,仅仅只有 121(45%)例在接下来的 7~12 个月发作缓解。卡方检验显示药物治疗早期 6 个月无发作组及药物治疗早期 6 个月有发作组,第 7~12 月的发作缓解率有明显统计学差异($\chi^2 = 118.716, p < 0.000001, OR = 11.23, 95\%CI 6.8 \sim$

18.7),结果表明早期 6 个月的药物治疗反应是预测 12 个月治疗疗效的重要因素。Sillanpaa 等^[6]为了研究癫痫患者药物治疗早期所呈现的临床特点与长期预后的关系,前瞻性地随访了 102 例儿童起病(起病年龄<16 岁)的新诊断的癫痫患者,长达 40 年随访结束时其中 95(93%)例患者达到 1 年及以上的发作缓解(one-year remission, 1YR),7(7%)例未达到 1 年无发作,而发展成为药物难治性癫痫;78(76%)例达到 1 年终点缓解(one-year terminal remission, 1YTR),而 24(24%)例则在随访结束前仍有发作(7 例发作未控制+17 例复发)。多因素分析(cox 比例风险回归)结果显示开始药物治疗后早期 1 年内每周均有发作的患者组与发作频率小于每周 1 次的患者组相比,发展成为难治性癫痫的风险为 8 倍[风险比为 8.0(1.6~43.0), $p = 0.0125$],无法达到 1 年终点缓解的风险为 2 倍[风险比为 2.7(1.5~5.0), $P = 0.0010$]。Berg 等^[7]为了研究癫痫患者完全缓解率及早期阶段的预测因素,该研究参考 2014 年国际抗癫痫联盟^[8]对癫痫解除(resolution)的定义即达到 10 年以上无发作且至少停药 5 年,将完全缓解(complete remission)定义为至少 5 年无癫痫发作且无药物治疗,并对康涅狄格癫痫研究中心 516 例新诊断癫痫患者(起病年龄 0~15 岁)前瞻性的观察了>10 年时间,平均随访时间 17 年(IQR 16~18),其中 283 例(283/516, 54.8%)达到早期缓解(即开始抗癫痫药物后 2 年内达到 1 年无发作),随访结束时有 203(203/283 71.7%)达到完全缓解,而早期药物抵抗(即 2 年内 2 种适当的抗癫痫药物治疗失败)患者 59 例(59/516 11.4%)仅 11 例(11/59 18.6%)达到完全缓解。多因素分析表明早期缓解与增加最终达到完全缓解率明显相关($P < 0.0001$),而早期药物抵抗则明显降低完全缓解率($P < 0.0001$)。因此认为早期 2 年内的药物治疗反应对预测癫痫患者的长期预后具有指导意义。Geerts 等^[9]分析了 1 组儿童起病的癫痫患者(共 413 例),平均起病年龄 5.5 岁(1 月~15.5 岁),平均随访 14.8(11.6~17.5)年。根据分别对比第 2、15 年和随访结束时的发作情况,将患者分为 5 组:良好组(favorable course)共 200 例(48.4%),改善组(improving course)共 120 例(29.1%),很差组(poor course)共 41 例(9.9%),恶化组(deteriorating-course)25 例(6.1%)以及变化组(varying course)27 例(6.5%);以上 5 组中快速药物反应患者(即开始抗癫痫药物治疗 2 月内发作控制并持续至少 6 个月无发作)比例分别为 48.0%、41.7%、14.6%、44.0%、37.0%,且早期 6 个月达到连续 3 月发作缓解患者比例分别为 83.5%、62.5%、36.6%、92.0%、77.8%;快速药物反应率及早期 6 个月内连续 3 月

发作缓解率在 5 组间存在明显统计学差异 ($P < 0.0001$)。同时发现难治性癫痫(随访结束前 1 年未达到连续 3 月以上无发作)和活性性癫痫(随访结束前 5 年至少 1 次发作)与快速药物反应和早期 6 个月内连续 3 月发作缓解与否明显相关。Sillanpaa 等^[10]在一项前瞻性纵向研究中纳入了 245 例患者,平均起病年龄 4.3 岁,随访结束时平均年龄 32.5 岁,其中 44 例随访期间死亡,7 例移民,10 例患者失访,8 例患者拒绝最后随访,最终 176 例患者参与长期发作结局的分析。该研究将早期药物治疗有效(early response to antiepileptic)定义为开始抗癫痫药物治疗早期 3 个月,发作频率减少 75%~100%,而发作缓解(remission)被定义为使用或停用抗癫痫药物而达到 5 年无发作。102 例早期药物治疗有效患者中随访结束时达到发作缓解的患者高达 78% (80/102),其中 63% (64/102)停药后仍无发作。同时按病因分为特发性癫痫、隐源性癫痫、症状性癫痫 3 组,早期药物治疗有效者最终发作缓解率分别为 97% (37/38)、78% (21/27)、59% (22/37)。研究认为早期抗癫痫药物治疗有效是影响患者最终缓解率最重要的影响因素,也是唯一对 3 组不同病因分类的癫痫患者发作缓解率均有显著影响的因素。Lindsten 等^[11]为了研究成人起病的癫痫患者发作缓解率及其相关影响因素,观察随访了 107 例起病年龄 ≥ 17 岁的新诊断的癫痫患者,药物治疗早期 1 年内无发作的患者,随访结束时全部(100%)达到 5 年无发作,而治疗早期 1 年内仍有发作的患者,达到连续 1 年及 5 年无发作的概率分别为 42%、34%,这同样提示早期 1 年药物治疗有效与最终获得连续 5 年发作缓解明显相关;早期 1 年药物治疗无效与发展成为难治性癫痫(即随访期间无法达到连续 1 年无发作)具有明显相关性。Wirrell 等^[12]为了研究药物难治性癫痫的发生率,回顾性分析了 1 组起病年龄 < 36 个月的新诊断的癫痫患者共 127 例,最终 35% 发展成为药物难治性癫痫(2 种及以上抗癫痫药物治疗发作频率仍 > 1 次/6 月或两种及以上药物治疗方案失败并接受外科手术治疗),研究发现 44 例药物难治性癫痫中有 61% 的患者在开始治疗后早期 1 年内即达到药物难治性癫痫的诊断标准,而第 3 年和第 5 年达到诊断标准的比例分别为 86% 和 93%。因此,同样认为早期治疗反应即可预测长期预后。Beghi 等^[13]进行了一项多中心前瞻性研究,对年龄 2~81 岁的 280 例新诊断的癫痫患者采用单药治疗方案,观察其发作缓解率,结果显示 92% 的患者在开始治疗后 5 年内达到 2 年无发作,而其中早期 1 年无发作的患者比例达 98%,统计分析提示治疗早期 1 年内发作与发展为难治性癫痫明显相关,这说明早期药物治疗反应差是提示远期预后不良的信号之一。综合以上研究,尽管每项研究对发作缓解、早期反应药物起效时间、难治性癫痫等定义不尽相同,但研究结果仍从不同角度反映早期治疗反应是影响患者长期结局的重要因素。但早期药物反应影响患者远期预后的具体机制尚不明确,有研究认为早期抗癫痫药物治疗失败更易发展为药物难治性癫痫,可能是因为多次发作导致脑结构改变所致^[14-15];另外一种解释认为早期治疗效果是癫痫固有严重程度的反映,即早期药物治疗无效提示癫痫本身更严重,其预后则更差^[16-17]。

2 抗癫痫药物反应时间与缓解后复发的关系

Schmidt 等^[18]综合分析了 13 项研究,结果显示癫痫患者撤药后复发的概率为 12%~66%。为了进一步研究早期药物反应对癫痫患者复发的影响,Wei Li 等^[19]前瞻性地研究了中国西部癫痫患者(至少 2 年无发作)撤药后复发的相关影响因素,研究共纳入 162 例,平均随访 (29.35 ± 13.10) ($15 \sim 79$) 月,37 例 (37/162) 22.8% 在随访期间复发,其中 20 例 (20/37) 54.1% 的抗癫痫药物反应时间(开始抗癫痫药物治疗至撤药前最后 1 次发作的时间 AED response time) > 1 年,单因素分析提示抗癫痫药物反应时间与癫痫患者撤药后复发明显相关 ($P = 0.006$)。Ohta 等^[20]为了研究影响癫痫患者撤药后复发的相关因素,前瞻性观察了 82 例部分性发作的癫痫患者,起病年龄 < 15 岁,随访至少 5 年,所有患者撤药前至少达到 3 年无发作,且脑电图无痫样放电,随访结束时共 8 例 (8/82, 9.8%) 患者复发,其中在开始抗癫痫药物治疗 5 年后才达到发作缓解的 14 例患者中有 4 例患者复发,复发率 28.6% (4/14),而在开始药物治疗后 5 年内得到发作控制的 56 例患者中只有 4 例复发,复发率 7.1% (4/56),这表明发作在 5 年内控制者停药后复发可能性相对较小 ($P = 0.012$),因此认为发作控制时间 > 5 年是影响癫痫患者停药后复发的危险因素。Park 等^[21]回顾性分析了 1 组 336 例 4 年无发作后撤药的癫痫患者,其中 139 例患者在撤药过程中复发,即早期复发组(early relapse ER); 78 例患者完全停药后复发,即晚期复发组(late relapse LR); 其余 119 例完全停药后至少 3 年内无复发,即无复发组(seizure-free SF); 3 组平均药物反应时间(开始治疗至发作控制之间的时间)分别为 (48.3 ± 50.2)、(27.5 ± 47.2)、(16.4 ± 37.6) 月,存在明显统计学差异 ($P < 0.001$),早期复发组与无复发组比较,症状持续时间(首次发作至发作控制之间的时间) > 120 月的患者复发的风险高达 4.7 倍,同样间接反映抗癫痫药物起效时间越长,撤药后复发的风险越高,说明药物反应时间越早,将来复发的可能性越小。Pinelopi Dragoumi 等^[22]观察了 303 例新诊断的特发性癫痫,平均随访 8.3 ($2 \sim 22$) 年,平均年龄 6.7 ($1 \sim 14$) 岁,其中 67 例复发,复发率 22.1%,结果也同样显示抗癫痫药物在早期 3 个月控制发作与低复发率密切相关 ($P = 0.013$)。总之,尽管近年来针对抗癫痫药物治疗反应时间与癫痫复发之间的关系研究有限,但现有的研究结果仍提示药物反应时间长与发作缓解后高复发率存在相关性。

3 影响抗癫痫药物早期反应的因素

早期药物治疗反应是影响癫痫患者长期发作缓解率及缓解后复发率重要的因素之一,而影响早期药物反应的临床因素有哪些呢? Park 等^[23]以抗癫痫药物治疗早期 6 个月无发作为主要终点,以抗癫痫药物维持治疗期间首次发作为次要终点,前瞻性地观察了 176 例新诊断的癫痫患者,最终 100 例纳入结果分析,共 73 例患者达到治疗早期 6 个月无发作,结果发现发病年龄 ≤ 16 岁的患者与发病年龄 > 16 岁的患者比较,其早期药物治疗有效的可能性更小 ($OR = 4.4$,

$P = 0.0081$), 且药物维持治疗阶段首次再发的时间更早 ($P = 0.011$), 因此认为发病年龄是影响新诊断的癫痫患者早期药物治疗疗效的重要因素。Dragoumi 等^[22]在上文已提及的一项研究中对影响早期药物反应的因素也进行了深入的研究, 70.3% 的患者药物治疗后 3 个月内达到发作控制获得早期发作缓解, 多因素分析提示发病年龄小 ($P = 0.003$)、多种发作类型 ($P < 0.0001$)、癫痫持续状态史 ($P = 0.045$) 是影响药物早期疗效的重要因素。Del Felice 等^[17]回顾性分析了来自意大利 2 个研究中心 (Monza, Bari) 的 352 例既往未经过治疗的癫痫患者, 平均年龄 31.5 岁, 共 115 例患者治疗后立即发作控制并达到 2 年无发作获得早期发作缓解, 而 38 例患者在治疗后至少 24 个月 after 发作控制并最终达到 2 年无发作获得晚期发作缓解, 将早期发作缓解组与晚期发作患者组比较, 结果提示治疗前发作次数及发作类型是 2 个独立影响因素, 治疗前发作次数多及部分性发作是影响早期发作缓解的重要因素。同样, Shen 等^[24]前瞻性地观察了 223 例新诊断的癫痫患者, 平均随访 43 个月。该研究将抗癫痫药物治疗后立即可或 6 个月内发作控制并持续至少 1 年无发作定义为早期发作缓解, 而 6 个月 after 发作控制并持续至少 1 年无发作定义为晚期发作缓解, 最终 2 组发作缓解率分别为 51.6% 和 17.5%, 结果同样提示治疗前发作频繁 ($P = 0.001$) 及多种发作类型 ($P = 0.008$) 影响发作控制的时间点是影响早期药物治疗反应的重要因素。Incecik 等^[25]回顾性分析了 84 例伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫患者, 其中 72 例患者第 1 年内首次单药治疗有效, 而 12 例患者第 1 年内首次单药治疗失败, 单因素分析提示发病年龄早、表现为全面发作及发作频率高与首药早期治疗失败相关, 而多因素分析显示发病年龄是唯一的独立影响因素。Incecik 等^[26]同样回顾性分析了 1 组儿童失神癫痫患者 (共 52 例), 42 例患者对第 1 种抗癫痫药物治疗有效, 10 例首药治疗失败, 单因素分析提示发病年龄小、多种发作类型、脑电图提示光惊厥反应等与首药治疗失败明显相关, 多因素分析显示脑电图光惊厥反应是影响首药治疗的唯一因素。

4 总结与展望

综上所述, 临床研究提示早期药物反应是影响癫痫患者长期发作缓解的重要因素, 抗癫痫药物治疗反应时间与癫痫缓解后复发明显相关, 而影响早期药物反应的临床相关因素包括发病年龄、多种发作类型、癫痫持续状态史、发作类型、治疗前发作次数、发作频率、脑电图结果等。早期药物反应影响患者远期预后的具体机制尚不明确, 有学者认为早期治疗失败, 癫痫反复发作是因, 发展为难治性癫痫是果; 也与学者更倾向于认为早期治疗失败是癫痫固有严重性的表现, 并非导致难治性癫痫的原因。目前大量临床研究对早期药物反应的时间定义不完全一致, 包括 2、3、6 个月、1、2 年等, 有待设计规范、严谨、统一的多中心、前瞻性研究进一步明确一个更为具体的定义, 既能缩短评估时间, 又能可靠地预测癫痫患者的长期预后。

参 考 文 献

- [1] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, et al. Incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2011, 77(10): 1005-1012.
- [2] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- [3] Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Adult epilepsy [J]. *Lancet*, 2006, 367(9516): 1087-1100.
- [4] Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: new advances [J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 385(9971): 884-898.
- [5] Schmidt D. How reliable is early treatment response in predicting long-term seizure outcome? [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2007, 10(4): 588-594.
- [6] Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 989-998.
- [7] Berg AT, Rychlik K, Levy SR, et al. Complete remission of childhood-onset epilepsy: stability and prediction over two decades [J]. *Brain*, 2014, 137(12): 3213-3222.
- [8] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [9] Geerts A, Arts WF, Stroink H, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1189-1197.
- [10] Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(24): 1715-1722.
- [11] Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(8): 1025-1030.
- [12] Wirrell E, Wong-Kissel L, Mandrekar J, et al. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1563-1569.
- [13] Prognosis of Epilepsy in Newly Referred Patients: a Multi-center Prospective Study of the Effects of Monotherapy on the Long-term Course of Epilepsy. Collaborative group for the study of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1992, 33(1): 45-51.
- [14] Reynolds EH. Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? Treatment should be started as early as possible [J]. *BMJ*, 1995, 310(6973): 176-177.
- [15] Reynolds EH. Early treatment and prognosis of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1987, 28(2): 97-106.
- [16] Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of "chronic" epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1996, 37(8): 701-708.
- [17] Del FA, Beghi E, Boero G, et al. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(1): 37-42.
- [18] Schmidt D, Lscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 111(5): 291-300.

(上接第 107 页)

- [19] Li W, Si Y, Zou XM, et al. Prospective study on the withdrawal and reinstitution of antiepileptic drugs among seizure-free patients in West China[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2014, 21(6):997-1001.
- [20] Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T, et al. Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies[J]. *Brain Dev*, 2004, 26(1):19-25.
- [21] Park S, Lee DH, Kim SW, et al. Prognostic analysis of patients with epilepsy according to time of relapse after withdrawal of antiepileptic drugs following four seizure-free years[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(1):60-67.
- [22] Dragoumi P, Tzetzis O, Vargiami E, et al. Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and long-term prognosis[J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 206.
- [23] Park KM, Hur Y, Kim HY, et al. Initial response to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(6):923-926.
- [24] Shen CH, Du Y, Lu RY, et al. Factors predictive of late remission in a cohort of Chinese patients with newly diagnosed epilepsy[J]. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 2016, 37: 20-24.
- [25] Incecik F, Altunbasak S, Herguner OM, et al. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Brain Dev*, 2015, 37(1):66-70.
- [26] Incecik F, Altunbasak S, Herguner OM. First-drug treatment failures in children with typical absence epilepsy [J]. *Brain Dev*, 2015, 37(3):311-314.

(2017-08-23 收稿)