



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.008

· 论著 ·

初始单药长期疗效对癫痫患者撤药后复发的预测价值

汪雨萱 夏莉 李蓉 黎玉丹 李竞一 周琴 潘松青

【摘要】 目的 探讨初始抗癫痫药物(AED)单药治疗的长期疗效对癫痫患者撤药后复发的预测价值,并分析与复发相关的临床因素。**方法** 收集获得3年及以上无发作后开始撤药的癫痫患者171例,根据撤药前获得长期无发作的药物治疗方案,分为初始单药组(110例)与调整药物组(61例)。比较两组患者撤药后的复发率,并分析两组患者出现不同结局相关的临床因素。**结果** 无癫痫发作患者撤药前服用的大多数AED平均处方日剂量/限定日剂量为中等或以下(30%~50%)。调整药物组撤药后复发率明显高于初始单药组($P=0.008$)。单因素分析结果显示,调整药物组发病年龄>18岁、治疗前发作次数>10次及用药前病程>12个月的患者比例均明显高于初始单药组($P<0.05$)。**结论** 初始单药治疗失败后调整药物治疗方案获得长期无发作的患者,尤其在发病年龄>18岁、治疗前发作次数>10次及治疗前病程>12个月的情况下,撤药后复发率显著高于初始AED治疗即获得完全控制的患者。

【关键词】 癫痫撤药; 初始抗癫痫药物; 平均处方日剂量; 癫痫复发; 危险因素

【中图分类号】 R551.3

【文献标识码】 A

The value of long-term efficacy of initial monotherapy in predicting recurrence in patients with epilepsy after antiepileptic drug withdrawal Wang Yuxuan, Xia Li, Li Rong, Li Yudan, Li Jingyi, Zhou Qin, Pan Songqing. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of long-term seizure control by initial antiepileptic drugs(AED) on seizure relapse in seizure-free patients with epilepsy after withdrawal, and to analyze the clinical factors related to recurrence. **Methods** A total of 171 epileptic patients who started to withdraw drugs after they had achieved seizure-free for 3 years or more were collected. According to the medicine treatment regimens before AED withdrawal, patients were divided into initial monotherapy group (110 cases) and adjusted drug group (61 cases). The recurrence rate after withdrawal between the two groups was compared, and the clinical factors related to different outcomes between the two groups were analyzed. **Results** The average daily dose/defined daily dose of most AED before withdrawal in seizure-free patients was moderate or lower (30%-50%). The relapse rate after withdrawal in the adjusted drug group was significantly higher than that of the initial monotherapy group ($P=0.008$). Univariate analysis showed that the proportion of patients with age of seizure onset > 18 years old, patients with number of seizures before treatment > 10 times and patients with course of epilepsy before treatment > 12 months in the adjusted drug group were significantly higher than those in the initial monotherapy group ($P<0.05$). **Conclusion** Patients who achieved long-term seizure control by adjusted AED treatment after the initial AED failed, particularly the ones with age of seizure onset > 18 years old, number of seizures before treatment > 10 times and duration of epilepsy before treatment > 12 months, had a higher recurrence rate after withdrawal compared to those controlled by initial AED treatment.

【Key words】 Antiepileptic drug withdrawal; Initial antiepileptic drug; Average prescribed daily dose; Seizure relapse; Risk factor

癫痫是由脑神经元异常阵发性、同步化放电引起的反复发作的慢性中枢神经系统疾病,药物治疗是其主要的治疗方式^[1-2]。研究表明,约50%新诊断的癫

痫患者通过初始抗癫痫药物(AED)治疗即可获得至少1年无癫痫发作^[3],而初始AED治疗失败的患者后续每种治疗方案失败的概率均显著增加^[4],甚至发展为耐药性癫痫的风险更高^[5]。初始AED治疗反应不佳预示着不良结局已达成共识。然而,对于已经获得至少3年无发作的癫痫患者而言,初始AED治疗反应

对癫痫患者的长期影响、初始 AED 治疗失败与撤药后复发的关系报道较少。本研究通过回顾性分析初始 AED 治疗是否获得长期癫痫缓解与撤药后复发的关系,并分析与不同结局相关的临床因素,以期帮助临床医生对癫痫无发作患者做出合理的撤药决策。

对象与方法

1. 对象:2007 年 9 月 1 日~2019 年 8 月 31 日于我科门诊就诊的癫痫患者 171 例,男 110 例,女 61 例,癫痫发病中位年龄 14(9,23)岁,撤药后中位随访时间 38.79(16.56,69.00)个月。纳入标准:(1)癫痫诊断明确(定义为至少 2 次间隔>24 小时的非诱发性癫痫发作);(2)经过规律药物治疗至少连续 3 年无癫痫发作且开始撤药;(3)自开始撤药随访至少 3 年或直至癫痫复发;(4)病历资料完整。排除标准:(1)生活习惯不佳(睡眠剥夺、酗酒等);(2)依从性不佳(漏药或自行停药);(3)存在进展性脑病(如脑肿瘤);(4)急性症状性癫痫;(5)有癫痫手术史。本研究经我院伦理委员会审批通过,所有患者或家属均签署知情同意书。

2. 方法:登记癫痫患者初诊及随访期间的所有信息建立癫痫病例库,观察指标包括性别、癫痫发病年龄、癫痫类型、治疗前发作次数、癫痫家族史、高热惊厥史、围产期损伤史、颅脑损伤史、颅脑影像学检查、初始 AED、撤药时 AED、撤药时 AED 剂量、治疗前脑电图(EEG)、治疗前病程(第 1 次发作至我院门诊登记的时间)。根据国际抗癫痫联盟 2017 年最新癫痫分类^[6],将癫痫发作分为局灶起始发作、全面起始发作以及未知起始发作。根据病情及患者意愿决定开始撤药,遵循逐渐减量的原则,大多数患者每 3 个月减少 1/4 剂量。若服用 1 种以上 AED,首先从疗效较小的 AED 开始减量,当前 AED 停用后,开始减少第二种 AED。如停药期间癫痫复发,则终止停药。根据癫痫撤药时获得长期无发作的药物治疗方案,将患者分为初始单药组(110 例)和调整药物组(61 例)。根据随

访结束时癫痫是否复发定义为无发作及复发。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 纳入患者基础资料:110 例初始单药组患者按照 AED 使用频率从高到低依次为:奥卡西平(31 例,28.2%),丙戊酸(24 例,21.8%),拉莫三嗪(21 例,19.1%),左乙拉西坦(21 例,19.1%),卡马西平(10 例,9.1%),托吡酯(3 例,2.7%)。61 例调整药物组患者中,14 例选择替换单药治疗,依次为:奥卡西平(5 例),卡马西平(3 例),拉莫三嗪(3 例),丙戊酸(1 例),左乙拉西坦(1 例),托吡酯(1 例);47 例选择联合治疗:依次为:丙戊酸+拉莫三嗪(22 例),丙戊酸+奥卡西平(7 例),左乙拉西坦+拉莫三嗪(6 例),丙戊酸+卡马西平(3 例)等。根据 WHO 对每种抗癫痫药物规定的用于治疗目的的成人药物平均日剂量即限定日剂量(DDD)^[7],除奥卡西平与调整组左乙拉西坦的平均处方日剂量(PDD)/DDD 稍高(50%~70%)以外,两组患者药物平均 PDD/DDD 均为中等或以下(30%~50%),见表 1。

2. 两组患者复发率比较:初始单药组中 35 例(31.8%)患者复发,调整药物组中 32 例(52.5%)患者复发,明显高于初始单药组($P = 0.008$)。

3. 两组患者人口及临床相关变量分析:单因素分析结果显示,调整药物组癫痫发病年龄>18 岁、治疗前发作次数>10 次及用药前病程>12 个月的患者比例均明显高于初始单药组($P < 0.05$)。两组患者的性别、癫痫类型、治疗前 EEG、颅脑影像学检查、癫痫家族史、热性惊厥史、围产期损伤史、颅脑损伤史、神经系统体格检查结果比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 AED 的 DDD、平均 PDD 和平均 PDD/DDD

组别	例数	卡马西平			丙戊酸			拉莫三嗪		
		DDD (mg)	平均 PDD (mg)	平均 PDD/DDD(%)	DDD (mg)	平均 PDD (mg)	平均 PDD/DDD(%)	DDD (mg)	平均 PDD (mg)	平均 PDD/DDD(%)
初始单药组	110	1 000	360.00	36.00	1 500	564.78	37.65	300	100.00	33.33
调整药物组	61	1 000	412.50	41.25	1 500	722.22	48.15	300	102.27	34.09

组别	例数	左乙拉西坦			奥卡西平			托吡酯		
		DDD (mg)	平均 PDD (mg)	平均 PDD/DDD(%)	DDD (mg)	平均 PDD (mg)	平均 PDD/DDD(%)	DDD (mg)	平均 PDD (mg)	平均 PDD/DDD(%)
初始单药组	110	1 500	436.90	29.13	1 000	508.06	50.81	300	100.00	33.33
调整药物组	61	1 500	887.50	59.17	1 000	685.42	68.54	300	100.00	33.33

表 2 两组患者人口及临床相关变量分析[例,(%)]

组别	例数	性别(男/女)	发病年龄>18岁	局灶性起源	发作次数>10次	治疗前 EEG 异常	颅脑影像结果异常
初始单药组	110	66/44	28(25.5)	65(59.1)	25(22.7)	76(69.1)	23(20.9)
调整药物组	61	44/17	26(42.6)	32(52.5)	33(54.1)	36(59.0)	19(31.1)
P 值		0.113	0.021	0.689	<0.001	0.054	0.330

组别	例数	癫痫家族史	热性惊厥史	围产期损伤史	颅脑损伤史	神经系统体格检查异常	治疗前病程>12个月
初始单药组	110	5(4.5)	7(6.4)	12(10.9)	27(24.5)	4(3.6)	43(39.1)
调整药物组	61	4(6.6)	3(4.9)	4(6.6)	17(27.9)	5(8.2)	34(55.7)
P 值		0.723	0.964	0.349	0.634	0.284	0.036

讨 论

癫痫是最常见的慢性中枢神经系统疾病之一,长期的癫痫发作及药物治疗给癫痫患者及其家庭带来巨大不良影响,如认知和行为改变、心理及经济负担^[8-9],癫痫的完全控制以及安全撤药后不再复发是治疗癫痫的理想目标。然而研究表明,癫痫无发作患者撤药后有 12%~66% 的复发风险,19% 的患者恢复治疗后无法重新获得癫痫控制,且高达 23% 的复发患者可能发展为慢性耐药性癫痫^[10]。因此,早期预测撤药后复发的高危因素以指导合理撤药成为临床工作的重点。

一项前瞻性研究表明,初始 AED 治疗反应不佳是强有力的预后预测因子,对早期识别耐药性癫痫具有重要意义^[11],但专门针对已获得长期无发作后撤药患者的研究甚少。本研究回顾性分析获得至少 3 年无癫痫发作后撤药患者的药物治疗方案,结果表明使用第一种 AED 即获得完全控制的患者占 64.3% (110/171),第一种 AED 治疗失败经过药物调整后获得控制的患者占 35.7% (61/171)。调整药物组的撤药后复发率显著高于初始单药组(52.5% 比 31.8%, $P=0.008$)。因此,即使是已经获得至少 3 年无发作的患者,初始 AED 治疗失败撤药后仍具有更高的复发风险。也有研究发现,早期 6 个月的治疗反应不佳是撤药后复发的独立危险因素^[12],这表明早期药物治疗反应与撤药后复发可能存在一定的关系,而初始单药治疗能否获得长期癫痫缓解与撤药后复发的关系同样需要更多的研究加以验证。

本研究对两组患者撤药前 AED 剂量分析发现,初始单药组撤药前药物平均 PDD 均低于调整药物组。值得注意的是,除奥卡西平与左乙拉西坦在调整药物组的平均 PDD/DDD 稍高(50%~70%)以外,使用其他 AED 的患者撤药前的平均 PDD/DDD 均为中等或以下(30%~50%),这一结论与既往研究一致^[13],进一步支持了 50% DDD 或许是获得癫痫控制足够的剂量^[14-15],这对早期指导癫痫未控制患者治疗方案的选择具有重要意义。

本研究进一步分析两组患者人口及临床相关变量的差异,结果显示调整药物组中癫痫发病年龄>18 岁的患者比例显著高于初始单药组(42.6% 比 25.5%, $P=0.021$)。意大利国际抗癫痫联盟对停用抗癫痫药物的指南指出,癫痫发病年龄大是撤药后复发的重要预测因子^[16],因此较大的癫痫发病年龄可能与调整药物组复发率高有关。

本研究还发现调整药物组治疗前发作次数>10 次(54.1% 比 22.7%, $P<0.001$)及治疗前病程>12 个月(55.7% 比 39.1%, $P=0.036$)的患者比例明显高于初始单药组,即调整药物组的患者治疗前发作次数更多,治疗前癫痫病程更久。既往研究表明,治疗前发作次数多与不良预后显著相关^[17],因此癫痫发作后早期治疗已成为共识。Park 等^[18]研究认为,癫痫持续时间长可能与疾病的内在激活有关,是复发的强烈预测因素。Tang 等^[19]同样发现,治疗前病程>6 个月的患者具有更高的复发风险。研究表明,反复的癫痫发作可能触发神经元的丢失以及苔藓纤维发芽,导致兴奋性循环回路的形成^[20],因此治疗前发作次数多及治疗前病程长与癫痫的严重程度相关。夏露等^[21]研究发现,治疗前癫痫发作次数较多是早期 6 个月内 AED 治疗反应差的重要预测因子,但与初始 AED 治疗反应的关系尚需前瞻性研究进一步验证。

本研究中,初始单药组与调整药物组患者的性别、发作类型、癫痫家族史、热性惊厥史、颅脑损伤史、围产期损伤史、颅脑影像学检查、治疗前脑电图以及神经系统体格检查结果比较差异均无统计学意义。由于本研究为回顾性观察研究,数据客观性可能存在回忆性偏倚,且初始 AED 治疗长期疗效对癫痫撤药患者结局的影响无法从病理机制上进行解释。因此,还需要大样本、前瞻性研究进一步验证初始 AED 治疗疗效与撤药患者预后的关系。

综上所述,本研究中无癫痫发作患者撤药前大多数 AED 的平均 PDD 为低或中等剂量。初始单药治疗失败后调整药物获得长期无发作的患者,尤其在癫痫发病年龄>18 岁、治疗前发作次数>10 次及治疗前病

程 >12 个月的情况下,比初始单药治疗即获得长期无发作的患者具有更高的复发风险。初始 AED 治疗疗效与撤药后复发的关系需要更多的研究进行验证,这对于早期预测撤药后复发具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 丁晶,汪昕. 癫痫诊疗指南解读[J]. 临床内科杂志,2016,33(2): 142-144.
- [2] 黄圣明,郑春玲,王明科,等. 河南省农村地区癫痫患者生活质量及治疗状况分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(5): 375-376.
- [3] Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy[J]. Neurology, 2012, 78(20): 1548-1554.
- [4] Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study[J]. JAMA Neurology, 2018, 75(3): 279-286.
- [5] Bjørke AB, Nome CG, Falk RS, et al. Evaluation of long-term antiepileptic drug use in patients with temporal lobe epilepsy: Assessment of risk factors for drug resistance and polypharmacy[J]. Seizure, 2018, 61: 63-70.
- [6] Scheffer IE, 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.
- [7] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD system[EB/OL]. (2019-12-16) [2020-09-24]. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [8] Trinka E, Kwan P, Lee B, et al. Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges[J]. Epilepsia, 2019, 60 Suppl 1: 7-21.
- [9] Sutula TP, Hagen J, Pitkänen A. Do epileptic seizures damage the brain? [J]. Curr Opin Neurol, 2003, 16(2): 189-195.
- [10] Schmidt D, Löscher 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.
- [11] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy[J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 314-319.
 - [12] Ou S, Xia L, Li R, et al. Long-term outcome of seizure-free patients and risk factors of relapse following antiepileptic drug withdrawal[J]. Epilepsy Behav, 2018, 88: 295-300.
 - [13] Horváth L, Fekete K, Márton S, et al. Correlation between prescribed daily dose, seizure freedom and defined daily dose in antiepileptic drug treatment[J]. Int J Clin Pharm, 2017, 39(2): 459-467.
 - [14] Chi X, Li R, Hao X, et al. Response to treatment schedules after the first antiepileptic drug failed[J]. Epilepsia, 2018, 59(11): 2118-2124.
 - [15] 张杰,高晋健,张德明,等. 不同层次水平限定日剂量单药治疗新发癫痫的疗效分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(03): 161-164.
 - [16] Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54: 2-12.
 - [17] Beghi E, Beretta S, Carone D, et al. Prognostic patterns and predictors in epilepsy: a multicentre study (PRO-LONG)[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(11): 1276-1285.
 - [18] 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.
 - [19] Tang X, Yu P, Ding D, et al. Risk factors for seizure reoccurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e181710.
 - [20] Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy[J]. Seizure, 2013, 22(5): 333-344.
 - [21] 夏露,欧舒春,李蓉,等. 新诊断癫痫患者早期药物治疗反应与长期预后的研究[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(7): 464-466.

(收稿日期:2020-11-03)

(本文编辑:张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2022 年 1 期《临床内科杂志》综述与讲座——“非心脏手术围术期心血管评估和处理”栏目导读

随着人口老龄化和医疗水平提高等因素,接受手术治疗的患者比率增多。据报道,全球每年约 4% 患者接受外科手术,其中至少有 30% 的患者在合并至少 1 种心血管危险因素的情况下接受了手术。在这类合并心血管危险因素的患者中,术后 30 天死亡率约为 0.5% ~ 2.0%,最主要的死亡原因是术后发生主要不良心血管事件。本期“综述与讲座”栏目特别邀请北京协和医院内科方理刚教授为“非心脏手术围术期心血管评估和处理”专栏组稿,邀请该领域的资深专家撰稿。北京大学第三医院内科王贵松教授撰写的《非心脏外科手术围术期心肌梗死的危险评估与处理》主要阐述围术期心肌梗死的定义、危险评估和处理措施,建议对高危围术期心肌梗死患者应采取积极预防措施;对明确诊断的围术期心肌梗死患者应根据心肌梗死类型和血流动力学状态权衡心肌梗死可能导致死亡与急诊经皮冠状动脉介入治疗相关严重出血并发症的发生几率,制定个体化治疗方案。方理刚教授撰写的《非心脏外科手术围术期心力衰竭的评估与处理》强调应在外科手术前对心力衰竭患者进行术前评估、风险评估,决定是否手术及手术时机,并在必要时给予治疗干预,以期将围术期风险降至最低。南京医科大学第一附属医院许迪教授撰写的《非心脏外科手术围术期高血压的评估与处理》从围术期高血压的定义、危险因素、控制原则和目标、术前评估、药物治疗方面进行全面阐述,强调应在术前、术中、术后充分评估患者的情况后给出最优判断和最佳方案,使患者在围术期尽量保持血压的平稳,减少因血压波动导致的不良事件发生,降低死亡风险。北京协和医院内科高鹏教授撰写的《非心脏外科手术围术期新发心房颤动的评估与处理》对非心脏外科围术期心房颤动主要病理生理机制、发病率、临床意义及预测因素进行回顾,并结合现行相关指南对非心脏外科围术期心脏瓣膜病的评估与处理》对常见的心脏瓣膜病患者非心脏外科手术围术期的处理进行了详细阐述,对临床医生具有很好的参考价值。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!