

# 难治性癫痫术后抗癫痫药物应用研究进展

陈述花 综述 刘兴洲 审校

北京三博脑科医院(首都医科大学第十一临床医学院),北京 100093

**摘要:**癫痫手术是难治性癫痫的重要而有效的治疗方法之一,目前多数学者认为癫痫患者术后仍需服用一定时间的抗癫痫药(Antiepileptic drugs, AEDs),甚至会是长时间服药。本文从癫痫患者术后服药时间和方法,术后抗癫痫药物的作用机制,癫痫术后减/停药与癫痫复发的关系等方面,根据近 5 年的相关文献做一综述。

**关键词:**难治性癫痫;术后;抗癫痫药物

癫痫手术是难治性癫痫的重要而有效的治疗方法之一,这一点已经得到公认。研究表明:颞叶内侧型癫痫患者术后无发作率达 60%~80%,而非颞叶癫痫患者术后无发作率高达 40%~60%。随着各种检查技术特别是影像学、神经电生理学、外科手术水平的提高,手术成功率会进一步提高。难治性癫痫术后最理想的结果是无发作并且不需要继续应用抗癫痫药物(Antiepileptic drugs, AEDs)。但目前多数学者认为癫痫患者术后仍需服用一定时间的抗癫痫药,甚至会是长时间服药。并且研究也发现癫痫术后无发作患者减停抗癫痫药物后约有 30% 出现复发。所以 AEDs 什么时候停用、如何停用,是癫痫患者术后接受 AEDs 治疗中备受关注和迫切需要回答的问题。本文就此根据近 5 年的相关文献做一综述。

## 1 癫痫患者术后服药时间和方法

### 1.1 术后无发作的癫痫患者

对于术后无发作的癫痫患者,AEDs 的服用时间目前没有统一标准。2007 年 Berg 等<sup>[1]</sup>针对美国多个癫痫中心的 151 位神经科医生进行了一项患者术后成功停用 AEDs 的调查,结果显示:62% 的医生认为应该在患者无发作 2 年及以上考虑减停 AEDs;25% 的医生认为至少 1 年无发作是必须的;9% 的医生建议不能停用 AEDs;2% 建议至少 1 年无发作停用。Rathore 等<sup>[2]</sup>对于术后无发作的患者,服用多种 AEDs 者在 3 个月时开始逐渐减量,对于单药治疗者,在无发作后 1 年减药。Kerling 等<sup>[3]</sup>研究结果也支持对于术后无发作的患者在术

后 1 年可以开始减药,建议在 1 年内减完,在发作出现或患者拒绝继续减药时停止。结果发现:减药组和对照组分别有 76.5% (26/34) 和 61.5% (16/26) 的患者术后 5 年无发作,所以术后 1 年无发作减停药复发风险未增加。

### 1.2 术后仍有发作的癫痫患者

对于术后仍有发作的癫痫患者,应用以往未曾应用过的 AEDs 似乎有利于术后发作复发患者的后期发作缓解。de Tisi 等<sup>[4]</sup>发现 19% (18/93) 的患者的后期缓解与应用新的 AEDs 有关。Kim 等<sup>[5]</sup>研究结果显示:对 66 例符合条件的颞叶癫痫手术患者,随访至少 3 年,随访中至少 1 年无发作(包括无先兆)开始减停药。22% 的患者在减药过程中发作复发,12% 的患者在停药后复发。在减停药复发的患者中,恢复用药后其中 45% 的患者再次恢复无发作状态。并且减药过程中出现发作的患者较停药后出现发作者预后差,手术时年龄较小及病程短的患者停药成功的可能性大,因此术后停药可在术后无发作(包括无先兆)1 年以上开始。Lee 等<sup>[6]</sup>的研究结果显示:颞叶内侧型癫痫切除性手术后,1/3 患者能停用 AEDs。手术年龄 30 岁以上患者或者术后 10 个月内减药术后复发风险增加。术后 AEDs 减量建议不少于术后 10 个月,手术年龄越小缓解可能性大。术后 AEDs 一般服用 2~5 年逐渐停用,超过 5 年者多是由于患者意愿<sup>[7]</sup>。

## 2 术后抗癫痫药物的作用机制

术后癫痫复发是癫痫患者术后预后的一个非常重要而且尚未解决的问题。对于术后癫痫发作

基金项目:2011 年北京市科委首都临床特色应用项目,项目编号 Z111107058811011

收稿日期:2012-09-16;修回日期:2012-11-13

作者简介:陈述花(1971-),女,副主任医师,神经内科主任,博士,主要从事癫痫的内科诊治以及癫痫外科治疗的术前评估、神经电生理、神经影像学等方面研究。

的复发有以下 3 种解释:①未完全切除致痫区或致痫病灶;②存在一个癫痫进展性过程,因此术后神经元和突触功能的变化可能会导致术后新的致痫区的形成;③手术本身也可能会产生一定的损伤而最终导致术后发作复发。术后癫痫发作复发的潜伏期与其他脑损伤后癫痫发作的潜伏期类似,手术通过多种方式对周围脑组织产生损伤,包括切口、直接损伤、电烧灼伤、反复牵拉伤(retractor injury)。因此,如果手术本身引起的损伤可能是引起术后癫痫发作复发的原因,而且 AEDs 确实有预防癫痫产生或神经保护作用,那么 AEDs 就可以用来预防术后癫痫的复发。

AEDs 的作用机制和它们在预防术后发作复发的作用之间的关系目前尚不清楚。AEDs 潜在的神经保护作用是否参与预防术后癫痫发作复发尚不明确。动物实验已经发现某些 AEDs 可能有一定的神经保护作用:Levetiracetam、tiagabine、topiramate 和 zonisamide;而苯妥英钠、苯巴比妥和苯二氮卓类药物对卒中病人有一定不良作用,可以延缓患者的功能恢复。另有研究<sup>[7]</sup>表明不同作用机制的 AEDs 在预防术后癫痫发作方面无明显差异。有无神经保护作用的抗癫痫药在预防术后癫痫发作方面也无明显差异。由于研究对象少、仅针对 MRI 阳性(颞叶内侧结构硬化)和接受标准的前颞叶切除术患者,所以研究结果存在一定偏差。

### 3 癫痫术后减/停药与癫痫复发的关系

#### 3.1 癫痫术后减/停 AEDs 与术后癫痫复发的关系

多项研究结果显示约 1/3 ~ 1/2 的癫痫术后 1 年无发作的患者在停药后出现复发<sup>[8-13]</sup>。停用 AEDs 者和继续服药者相比,14% 的患者在停药后 2 年,36% 的在停药后 5 年出现发作复发。而同样随访期限的未停用药物者仅为 3% 和 7% 出现复发<sup>[10]</sup>。Maehara 等<sup>[14]</sup>研究结果发现,35% 的颞叶手术患者停药后无发作,术后 AEDs 种类平均从术前的 2.1 种减到 1.2 种。18% 的患者在停药后复发。研究显示从发病到手术的时间越短术后成功停药的可能性越大,因此早期手术是颞叶癫痫术后无发作并且成功停药的重要预测因素。手术方式与术后是否能停药关系不大。另有报道显示,无发作后停用 AEDs,约有 1/3 的患者出现复发,重新应用原来有效的药物,仍有 1/3 的病例会出现无效,常与病灶相关性癫痫有关<sup>[15]</sup>。

#### 3.2 影响术后减/停药后发作复发的因素

3.2.1 术前因素 术前发作类型、影像学结果、术前病程、手术年龄等与术后减/停药发作复发有关。对于术前有全身强直-阵挛发作,特别是发作比较频繁的患者,有半数医生不建议停药,MRI 显示单侧颞叶内侧硬化者,3/4 的医生认为可以停药。但对于双侧异常或多灶性的患者,则认为不能停药<sup>[1]</sup>。Schiller 等<sup>[10]</sup>研究认为在术后无发作的患者中,术前 MRI 正常者减停药物后复发的可能性大。Maehara 等研究<sup>[14]</sup>发现从发作开始到手术的时间越短,术后停药的可能性越大。因此早期手术是关键。Al-Kaylani 等<sup>[16]</sup>对术后无发作停药的患者研究结果显示:39/57 (68%) 的患者停药后仍无发作。颞前叶切除患者术后随访最少 5 年的研究结果<sup>[2]</sup>显示:在 258 (83.2%) 例减药患者中,64 (24.8%) 例在减药时出现复发。在 26 例在停用 AEDs 后复发的患者,恢复 AEDs 后 24 例无发作。非海马硬化、术后 EEG 异常预示复发的可能性大。但在随访(8 ± 2 年)时,52.6% 的患者停药。停药累计可能性:4 年为 44%,6 年为 71%,10 年为 77%。Ziemba 等<sup>[17]</sup>研究结果显示:147 例术后 AEDs 减药的成人新皮层癫痫患者,61 例(41.5%)停药后仍无发作,47 例(32%)继续用药无发作,39 例(26.5%)尽管仍然用药但仍有发作。与发作复发相关的因素包括:减药太快(9 个与 vs > 9 个月,  $P \leq 0.001$ )、术后在减药前就有过发作、术前 MRI 正常,癫痫时间较长(> 11 年),致痫区部位与减药成功与否无关。

手术时年纪小者复发几率小,停药的可能性大<sup>[18]</sup>,所以早期手术有利于停药。有人<sup>[18]</sup>对术后 6 个月无发作(可有先兆)的癫痫手术儿童的研究结果显示:术后 6 个月内停用药物,复发风险明显升高;无发作超过 6 个月停药,大部分患者(84%)可持续无发作不需要用药,即使小部分复发,恢复用药后也可控制发作。因此术后 6 个月无发作提示预后好(95% 无发作,不管用药还是不用药)。另一项 140 例儿童手术患者研究结果类似,其中 102 例(55%)术后减/停药患者,减停药后发作复发占 10%,仅有 3% 的复发患者恢复用药后发作不能控制。因此手术成功的患者减停药后复发的风险非常小,特别是对于术后一直无发作的患儿<sup>[19]</sup>。

3.2.2 术后因素 术后减/停 AEDs 应综合考虑术后 EEG 结果、术后发作情况、手术切除病理性质

等因素。Berg 等<sup>[1]</sup>研究表明:在停用 AEDs 时,71.9% 的医生表示需要进行 EEG、AEDs 水平监测,有时也行 MRI 检查(但不常做)。对于影响停药的因素:93% 的医生在患者要求停用并且权衡后同意,70% 的医生权衡患者驾车意愿后不赞成停药。9/10 的医生在 EEG 仍有阵发性异常时不赞成减药,80% 的医生认为局灶性慢波和非特异性发现对减药无影响。对于术后短时间内(一般 1 周内)出现发作的患者是否停药,赞成与反对的观点各占一半。但对于出院后仍有发作或者有发作先兆的患者,所有医生都认为不能停药。90% 医生认为恶性肿瘤患者不能停药。对于复发患者:71% 的医生再次应用曾用过的 AEDs,13% 医生应用不同的 AEDs,16% 医生暂不用药。因此在停用 AEDs 前,EEG 和 AEDs 水平是必不可少的,但 MRI 不是必须的。

停药方式或许对减停药后复发有影响。Al-Kaylani 和 Lee 等<sup>[6,16]</sup>的减药方法:术后无发作至少持续 1 年才考虑逐渐停药,前提是患者希望停药并且愿意承担复发的风险。应逐渐减量,一个一个的停用,如果停药中患者出现先兆或发作,应将药物维持在最小能控制发作的量,不要再继续减量。在减到最后一种抗癫痫药物时,应再次证实 EEG 上无癫痫样放电,并再次向患者证实是否能承担复发的风险。医生的建议和患者的意愿同等重要。

3.2.3 AEDs 的种类对减/停药物的影响 有研究<sup>[20]</sup>发现:在一例 3 年无发作的非手术患者中,在苯巴比妥减量过程中(同时加拉莫三嗪和左乙拉西坦)出现发作增多,但在完全停药后半年发作恢复到减药前水平。提示不同抗癫痫药物在减量中可能会出现发作的增多。动物实验<sup>[21]</sup>表明:苯巴比妥停药后出现 GABA A 受体减少。应用苯巴比妥 30 天后与对照组相比,鼠 pup 海马 45% 的  $\alpha 1$  亚单位减少。这提示慢性苯巴比妥应用可导致 GABAA 受体的变化,GABAAR 亚单位的改变可能与苯巴比妥减/停药后的发作有关。有研究<sup>[22]</sup>显示在苯巴比妥减量后,发作频率增加,但其他药物相对稳定。

有人认为发作复发与减/停药物关系不大。Boshuisen 等<sup>[23]</sup>研究对象仅为儿童,从手术到开始减药平均时间为 1.71 年,从手术到完全停药时间为 2.86 年,结果显示发作复发与停药关系不大。可能与研究对象不同有关。

综上所述,比较适合减/停药的因素包括:有明确与癫痫相关的 MRI 病灶、癫痫病程短、手术年龄小、颞叶切除或边界清楚的局灶性病变,术后完全无发作(包括先兆)、术后无发作时间较长(特别是大于 5 年),并且无提示发作易感性的 EEG 异常。不适合减/停药的影响因素包括:弥漫性或多灶性病变,仍有发作易感性的 EEG 异常、术后仍有发作或先兆。对于具有术后切除同侧 EEG 棘波、术前双侧间歇期放电、Taylor's 型皮层发育不良、发作期对侧扩散等患者,即使无发作,减药也是不合适的<sup>[24]</sup>。但颞叶癫痫手术患者成功停药的可能性较非颞叶癫痫患者大,术后无需长期服用 AEDs<sup>[25]</sup>。对于癫痫致病区完全切除的儿童患者长期应用 AEDs 没有必要<sup>[23]</sup>。对于儿童脑瘤患者,AEDs 在大多数患者中可以成功停药,但全脑放疗、多肿瘤切除的患者停药后复发可能性大<sup>[26]</sup>。因此决定术后癫痫患者减/停药时应综合考虑发作复发的术前、术后危险因素。对于有高危发作复发危险因素的患者即使无发作,减药也是不合适的。

#### 参 考 文 献

- [1] Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, et al. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of U. S. epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(2): 219-222.
- [2] Rathore C, Panda S, Sarma PS, et al. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, 2011, 52(3): 627-635.
- [3] Kerling F, Pauli E, Lorber B, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav*, 2009, 15(4): 476-480.
- [4] de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1388-1395.
- [5] Kim YD, Heo K, Park SC, et al. Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 251-257.
- [6] Lee SY, Lee JY, Kim DW, et al. Factors related to successful antiepileptic drug withdrawal after anterior temporal lobectomy for medial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2008, 17(1): 11-18.
- [7] Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan AD, et al. Antiepileptic drugs and relapse after epilepsy surgery. *Epileptic Disord*, 2008, 10(3): 193-198.

- [ 8 ] Schwartz TH , Jeha L , Tanner A , et al. Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia* , 2006 , 47 ( 3 ) : 567-573 .
- [ 9 ] Yoon HH , Kwon HL , Mattson RH , et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* , 2003 , 61 ( 4 ) : 445-450 .
- [ 10 ] Schiller Y , Cascino GD , So EL , et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* , 2000 , 54 ( 2 ) : 346-349 .
- [ 11 ] Schmidt D , Baumgartner C , Loscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery : a review of current clinical experience. *Epilepsia* , 2004 , 45 ( 2 ) : 179-186 .
- [ 12 ] Wieser HG , Hane A. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res* , 2003 , 55 ( 3 ) : 211-223 .
- [ 13 ] Tellez-Zenteno JF , Ronquillo LH , Jette N , et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. A Canadian survey. *Epilepsy Res* , 2012 . 102 ( 1-2 ) : 23-33 .
- [ 14 ] Maehara T , Ohno K. Preoperative factors associated with antiepileptic drug withdrawal following surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Neurol Med Chir ( Tokyo )* , 2011 , 51 ( 5 ) : 344-348 .
- [ 15 ] Sillanpaa M , Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients : A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* , 2006 , 8 ( 4 ) : 713-719 .
- [ 16 ] Al-Kaylani M , Konrad P , Lazenby B , et al. Seizure freedom off antiepileptic drugs after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* , 2007 , 16 ( 2 ) : 95-98 .
- [ 17 ] Ziemba KS , Wellik KE , Hoffman-Snyder C , et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal in adult epilepsy patients after neocortical surgical resection : a critically appraised topic. *Neurologist* , 2011 , 17 ( 3 ) : 176-178 .
- [ 18 ] Lachhwani DK , Loddenkemper T , Holland KD , et al. Discontinuation of medications after successful epilepsy surgery in children. *Pediatr Neurol* , 2008 , 38 ( 5 ) : 340-344 .
- [ 19 ] Hoppe C , Poepel A , Sassen R , et al. Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia* , 2006 , 47 ( 3 ) : 580-583 .
- [ 20 ] Bidlack JM , Morris HR. Phenobarbital withdrawal seizures may occur over several weeks before remitting : human data and hypothetical mechanism. *Seizure* , 2009 , 18 ( 1 ) : 79-81 .
- [ 21 ] Tanaka S , Aoki K , Satoh T , et al. Characteristic changes of the GABAA receptor in the brain of phenobarbital-dependent and withdrawn rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* , 1991 , 73 ( 3 ) : 269-279 .
- [ 22 ] Theodore WH , Porter RJ , Raubertas R F. Seizures during barbiturate withdrawal : relation to blood level. *Ann Neurol* , 1987 , 22 ( 5 ) : 644-647 .
- [ 23 ] Boshuisen K , Braams O , Jennekens-Schinkel A , et al. Medication policy after epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* , 2009 , 41 ( 5 ) : 332-338 .
- [ 24 ] Kelemen A , Barsi P , Eross L , et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery—prediction of late worsening of seizure control. *Seizure* , 2006 , 15 ( 1 ) : 49-55 .
- [ 25 ] Sinclair DB , Jurasek L , Wheatley M , et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* , 2007 , 37 ( 3 ) : 200-202 .
- [ 26 ] Khan RB , Onar A. Seizure recurrence and risk factors after antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. *Epilepsia* , 2006 , 47 ( 2 ) : 375-379 .