

· 标准与讨论 ·

关于成人癫痫患者长程管理的专家共识

成人癫痫患者长程管理共识专家协作组

癫痫是最常见而严重的神经系统疾病之一,已被世界卫生组织列入全球重点防治的五大神经精神疾病。流行病学调查显示,在我国癫痫患病率高达 7‰,我国现有 900 万以上癫痫患者,而且以每年新发 40 万~60 万例的速度递增^[1-2]。癫痫致残率高,治愈困难,患者多需终生服药,疗程长。但临幊上大多数癫痫患者治疗依从性差,擅自停药、减药、换药及拒服的比例高达 67%,直接导致癫痫控制不佳,给患者家庭和社会带来沉重负担。因此癫痫的药物治疗迫切需要长期规范化管理。鉴于此,我们讨论并提出成人癫痫长程管理的专家共识,以指导临幊对癫痫患者更合理、规范化的长程治疗及随访。本文主要涉及女性和老年癫痫患者的长程管理问题。

一、癫痫长程管理的概述

1. 癫痫长程管理的理念:把管理(management)的理念引入癫痫全程治疗过程中。以患者为中心,关注患者整个治疗过程,在控制癫痫发作的同时,尽可能减少药物不良反应,使患者达到最好的治疗效果,以保持身心健康。

在癫痫治疗开始制订方案的时候,就应该充分考虑到该疾病以及治疗过程可能对患者的长期影响。

2. 癫痫长程管理的目标:(1)建立良好的医患关系,提高患者的依从性,提倡规范治疗,使癫痫发作得以长期控制;(2)在治疗过程中,尽可能减少或避免药物使用的不良反应,包括近期及远期不良反应,提高患者的药物保留率;(3)治疗相关共患病;(4)提高患者生活质量,保持心理健康,使其重返社会。

3. 癫痫长程管理的策略:使患者本人及家属参与治疗的决策,充分考虑患者的要求,制订长期良好的治疗随访计划;遵循抗癫痫药物(AEDs)治疗策略的个体化原则,根据癫痫临床发作类型、癫痫综合

征、合并用的药物、共病及不同年龄段癫痫患者的生理特点及生活需求等,合理选择 AEDs(表 1);在控制癫痫发作的同时,尽可能提高患者生活质量,并对患者的心理状态、学习、就业以及婚育等进行专业指导。

4. 癫痫长程管理的流程图:见图 1。

表 1 新诊断癫痫患者初始药物的选择

发作类型	首选药物	一线药物
部分性癫痫发作	卡马西平或拉莫三嗪	奥卡西平、丙戊酸
全面强直阵挛发作	丙戊酸 ^a	拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平
失神发作	丙戊酸或乙琥胺	拉莫三嗪
肌阵挛发作	丙戊酸	左乙拉西坦、托吡酯
强直发作或失张力性发作	丙戊酸	拉莫三嗪

注:^a 请注意丙戊酸的致畸风险,如不适用可选用拉莫三嗪。在目前或未来希望生育的妇女或女童处方丙戊酸时,应考虑胎儿可能的致畸风险和神经发育迟滞的风险,特别是在高剂量或多种药物联合使用时

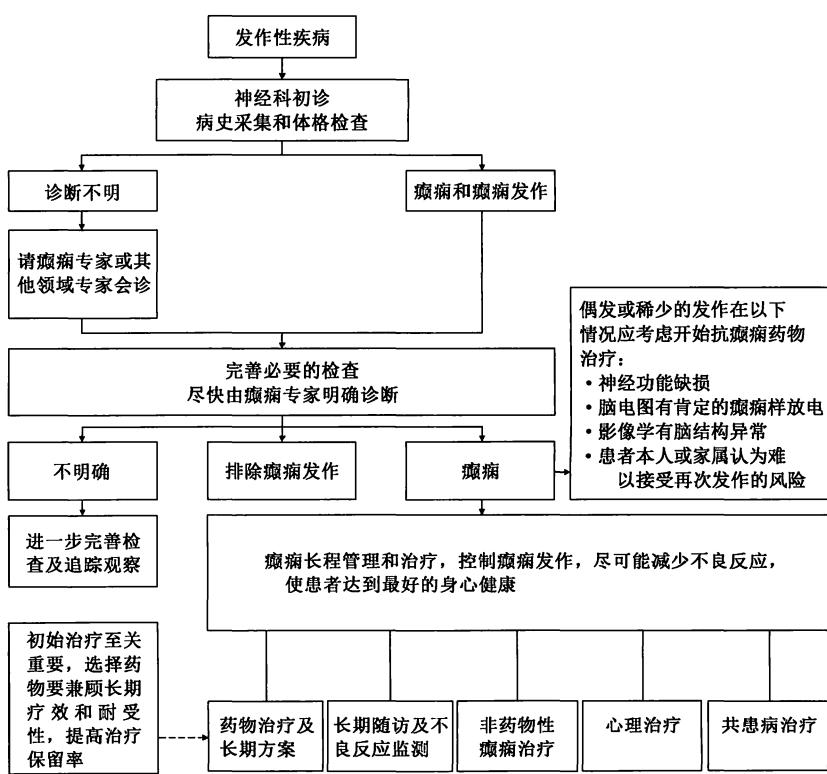


图 1 癫痫长程管理的流程图

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.

07.015

通信作者:吴逊,北京大学第一医院神经科
(Email: bxtong@yahoo.com);周东,四川大学华西医院神经科 (Email: zhoudong66@yahoo.de);邓艳春,第四军医大学西京医院神经科
(Email: yanchund@fmmu.edu.cn)

二、女性癫痫的长程管理

癫痫患者中有近一半是女性患者。关注女性癫痫患者的身心健康是目前抗癫痫领域的一项重要课题。由于生理和社会因素,女性癫痫患者比男性患者面临更多的困难和挑战。在女性癫痫患者开始制订治疗方案的同时,应充分考虑到癫痫反复发作的特点以及长程的 AEDs 治疗可能对女性患者(包括子女)造成的影响,继而在整个治疗过程中加强对女性癫痫的长程管理,以达到理想的远期治疗目标。告知 AEDs 有导致胎儿畸形及神经发育迟滞的风险^[3],对有生育意向的妇女或可能需要维持治疗至生育年龄的女性,应与患者本人或其监护人讨论,提醒部分 AEDs 的可能影响,权衡每种药物治疗的风险和获益。因此,针对女性癫痫患者,更应有长程管理的意识。

(一)青春期

1. 抗癫痫治疗与性激素的关系:临幊上广泛应用的 AEDs,如苯妥英钠、苯巴比妥、丙戊酸、卡马西平、扑痫酮等均可能干扰下丘脑-垂体-卵巢轴,从而导致卵巢雌、孕激素分泌功能失调。患者可出现月经周期紊乱、闭经、不育、性功能障碍、多囊卵巢综合征(PCOS)等并发症^[4-5]。不仅如此,有报道称癫痫女患儿长期服用丙戊酸也可能引起卵巢功能失调和性激素分泌紊乱^[6]。因此,在女性癫痫患者治疗中应注意避免使用影响月经周期、使 PCOS 发生率增加的药物,让患者获得长期满意的疗效。

2. 月经期癫痫与抗癫痫治疗:月经期癫痫的常规治疗方案应首先确定癫痫发作与月经周期的关系,在每月癫痫发作可能加重的前 2~3 d 临时增加 AEDs 剂量,直至癫痫发作情况缓解后 2 d 再逐渐减至维持剂量^[7];或在此期间加用氯硝西泮。其次,黄体酮也可作为月经期癫痫的添加治疗,据报道,在每次月经周期的后半阶段肌内注射黄体酮对控制癫痫有一定疗效,而口服无效^[8]。如每隔 2 周连续肌内注射醋酸甲羟孕酮 200 mg,共 3 次,癫痫发作频率可明显减少。但对女性癫痫患者是否接受激素治疗需由生殖、内分泌或妇科专家进行评估。注意接受有肝酶诱导作用的 AEDs 治疗的癫痫患者需适当增加激素剂量;较大剂量的黄体酮可能影响肝酶对 AEDs 的代谢。

3. 抗癫痫药物与肥胖的关系:很多种 AEDs,包括丙戊酸、卡马西平、苯妥英钠、加巴喷丁、氨己烯酸等都可能导致体重增加。其中丙戊酸导致的 PCOS 是青春期癫痫女性肥胖的重要原因^[6]。肥胖作为独立的危险因素,可影响全身多个脏器的生理功能,还与乳腺癌、子宫癌、结肠癌、脂肪肝、肝硬化、激素失衡等疾病密切相关。体重增加也常使癫痫患者的依从性下降或中断治疗。因此,选择 AEDs 需对药效和药物不良反应综合考虑。用药期间还应定期监测患者身高、体重、体质指数、血脂、血糖等指标,以指导癫痫患者体重的控制。

总之,女性癫痫患者面临一系列月经、内分泌等问题,同时将面临生育的挑战,因此在治疗早期,即儿童、青春期的治疗就要注意避免使用影响月经周期、内分泌稳态及对胎儿发

育有潜在风险的药物,让患者最大程度获益。

(二)妊娠期

1. 计划妊娠:对癫痫有效控制且可能减停药物的女性癫痫患者,建议在停用 AEDs 6 个月后可考虑计划妊娠。如果癫痫患者不可能停用药物而计划怀孕,癫痫专科医师应尽量将 AEDs 调整至单药治疗的低剂量,再建议患者怀孕,并告知如下风险^[9]:癫痫发作本身及 AEDs 均对胎儿有负面影响。如丙戊酸 800 mg 以上的日剂量可增加胎儿致畸的风险。推荐癫痫女性孕前 3 个月每天服用叶酸≤5 mg,以减少叶酸代谢相关致胎儿畸形的风险。

2. 妊娠及围产:应与产科医生密切合作,共同随访和监护女性癫痫孕产妇。管理的主要目标是尽量减少孕期癫痫发作和 AEDs 对胎儿的影响。因妊娠期血药浓度易波动,建议癫痫孕妇每 3 个月根据 AEDs 血药浓度监测结果调整用药。减少 AEDs 对胎儿的影响主要从以下方面^[9]入手:① AEDs 的致畸性:在能够控制癫痫发作的情况下,尽可能避免多药治疗。在单药治疗的患者中尽可能降低药物剂量。常用 AEDs 中以丙戊酸和苯巴比妥的致畸率最高,应尽量避免在妊娠期妇女中使用。如果因为病情需要而必须选择丙戊酸治疗,应当使用 800 mg 以下日剂量的单药治疗。有证据表明,新型 AEDs 如拉莫三嗪等致畸率较低。其他新型 AEDs 尚无大规模妊娠登记。② 妊娠期生理变化可影响 AEDs 的代谢。因此,妊娠期需定期监测 AEDs 血药浓度,并结合临床发作情况及药物不良反应调整 AEDs 剂量,尽量控制癫痫发作。③ AEDs 对后代认知功能的影响:研究发现胎儿期暴露于丙戊酸的后代智力可能受负面影响,且与剂量相关。④ 大部分癫痫产妇都能正常分娩,但疼痛、压力、情绪过度紧张、睡眠不足、过度换气等因素均可增加分娩期癫痫发作的危险,建议患者到有条件的医院生产。⑤ AEDs 致维生素 K 缺乏:服用酶诱导型 AEDs 的癫痫孕妇的产儿易出现新生儿维生素 K 缺乏,建议癫痫女性在妊娠最后 1 个月每天口服维生素 K 10 mg,并在新生儿出生后立即肌内注射维生素 K 以避免新生儿出血。⑥ 建议患者在分娩前做好哺乳及照顾婴儿的准备,分娩后需及时调整 AEDs 剂量,尤其是妊娠中 AEDs 剂量较大的患者,产后 AEDs 的浓度上升,调整不及时将可能导致药物中毒。

3. 哺乳期:几乎所有 AEDs 都可通过血液进入母乳,使接受母乳喂养的婴儿间接获得 AEDs。但目前普遍认为母乳喂养利大于弊,故提倡母乳喂养。母乳中 AEDs 浓度既受母亲血药浓度的影响,也受 AEDs 母乳通过率的影响,故母亲在哺乳期应服用可控制癫痫发作的 AEDs 最小剂量,同时应选择母乳通过率较低的药物以降低对婴儿的影响,如拉莫三嗪、氯巴占、奥卡西平等^[10]。

(三)更年期

有研究显示癫痫女性的绝经期时间较健康女性提前。在癫痫的长程管理策略中,应加强对癫痫女性的更年期卫生教育,使其认识到绝经周期可能出现的变化,鼓励她们参加体育运动和社会锻炼,适当补充维生素 B、维生素 E。绝经

期女性癫痫患者的骨质疏松问题也不容忽视,老龄、绝经和部分 AEDs 的不良反应都是骨质疏松发生的原因。因此,对更年期癫痫女性推荐应用无肝酶诱导作用的 AEDs。并且对长期服用 AEDs 的绝经期及绝经后癫痫女性常规监测骨密度^[11],鼓励其改变生活习惯来预防和阻止骨质疏松的发展,如适度增加体育锻炼;补充钙剂及维生素 D;此外二膦酸盐、降钙素、雷洛昔芬都是可能的有效选择。

三、老年癫痫的长程管理

随着人口老龄化,老年癫痫的患病率呈升高的趋势。老年人生理、病理特点决定了其 AEDs 治疗的特殊性。老年癫痫患者常同时合并有其他系统疾病,如高血压、糖尿病,在服用 AEDs 的同时常需要对其共患病做适当的治疗。所以老年人选择抗癫痫药物须慎重,尤其需注意药物之间的相互作用及不良反应。因此,老年癫痫的长程管理除了控制痫性发作,还在于有效治疗其共患病、改善患者的生活质量。

(一) 老年癫痫的诊断

老年癫痫的长程管理需从诊断开始。诊断错误在老年癫痫中最为常见。老年人癫痫发作的临床症状多不典型,首发症状可能为惊厥状态,仅表现为记忆混乱、行为怪异、意识混沌或无反应状态,且症状可以持续数小时、数天、数周,甚至临床表现类似痴呆状态^[12],因此容易被家属及临床医师误诊。有研究显示,只有 73.3% 的老年癫痫患者在首次就诊时即明确诊断^[13]。因此,长程脑电图监测,尤其是夜间睡眠脑电监测对于提高老年癫痫诊断率有重要意义^[14-15]。

老年期新发癫痫多有特殊病因,故对病因治疗极为重要。据 Stefan^[16] 报道,脑血管病是老年癫痫最常见的病因。此外,低血糖或高血糖以及低钠血症、尿毒症、低钙血症也是导致癫痫发作的常见原因。癫痫发作还可由药物诱导所致^[17],如抗精神病药物、抗生素、茶碱类、左旋多巴和噻嗪类利尿药。所以,对老年癫痫患者应积极寻找病因,并进行相应处理。此外仍有近 50% 老年癫痫患者的病因不明^[18-20]。无论病因是否明确,老年患者的特殊生理情况决定了 AEDs 选择以及其患病处理的复杂性。在老年癫痫患者的治疗中尤其应该注意避免药物损害其他脏器功能,同时不能忽视共患病的治疗,以期提高患者的生活质量。

(二) 老年癫痫患者的管理

1. 老年癫痫的治疗:老年癫痫多为症状性癫痫,部分性发作占多数。针对老人部分性癫痫发作的临床治疗研究,涉及较多的 AEDs 是拉莫三嗪和加巴喷丁。国际抗癫痫联盟 (ILAE) 指南^[21-22] 提出,拉莫三嗪和加巴喷丁在新诊断和未治疗的老年癫痫患者的初始单药治疗中证实为 A 级有效证据,所以拉莫三嗪和加巴喷丁被认为比卡马西平更适合应用于首次部分性发作的老年癫痫患者。对有明确诱因的发作,应尽早避免诱发因素。如果有超过 1 次以上没有明确诱因的癫痫发作,建议应用 AEDs^[23];当首次发作后复发的可能性大时,如脑电图有明确癫痫样放电和(或)影像学上有明确的结构性损害,应尽早应用 AEDs。首选单药治疗,需要充分考虑老年患者的肝、肾功能情况,全面评估药物之间相互

作用和发生药物不良反应的风险,避免药物用量过大;或加药速度过快,加强血药浓度监测。多数老年癫痫患者服用单一 AEDs 即有效,但少数患者需要联合用药。药物联合治疗应尽量选择不同作用机制的药物,避免有相同不良反应药物的合用,研究表明拉莫三嗪与丙戊酸联用在治疗上有协同作用^[24]。还需对患者、家属及护理人员进行癫痫相关知识的宣传教育并采取有效措施,以提高患者的依从性。

2. 老年癫痫患者常见共患病及药物相互作用:老年癫痫患者常合并脑血管病、变性病、中毒和代谢性脑病等其他疾病。因此,老年患者除了 AEDs 外常需服用多种其他药物,故在药物选择时应充分考虑其他药物与 AEDs 之间的相互作用。例如老年癫痫患者常患有心脑血管疾病,而脑血管病又是老年人癫痫最常见的原因。华法林在治疗老年心血管疾病中常用,而具有肝酶诱导作用的 AEDs 能加速华法林的代谢。因此尽可能选择无或较少引起药物间相互作用的新一代 AEDs,如拉莫三嗪、左乙拉西坦等。老年癫痫患者如合并抑郁焦虑或精神异常,可选择对精神行为影响小的药物如拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平、丙戊酸等^[25]。

3. 肝肾功能不全的老年癫痫患者的 AEDs 应用:老年患者由于肝肾功能减退,体内代谢改变,身体脂肪与非脂肪成分的总比值增加,使药物清除率下降。当肝功能异常时,可考虑选用拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦等对肝功能影响较小的药物。当肾小球滤过率下降时,水溶性药物如加巴喷丁的用药剂量应相应减少,而脂溶性药物如卡马西平则受肾小球滤过率的影响较小。对于肾功能不全的部分性发作的老年癫痫患者首选一线用药为拉莫三嗪和左乙拉西坦等^[25]。

四、总结

总之,癫痫治疗应是整体全方位的,应由医生、社会保健工作者、癫痫患者及其家属共同努力,建立多层面的癫痫的长程管理。第一层面,提倡规范化个体化的抗癫痫治疗方案的临床实施,有效控制癫痫发作。药物治疗应根据发作类型、癫痫综合征和药物不良反应选用最佳 AEDs^[3,21-22,26]。第二层面,药物治疗癫痫的同时应对患者进行躯体、心理康复,包括知识学习、职业技能的培训以及就业、婚姻的指导,使患者重塑信心,从耻辱感的阴影中解脱出来,重返学校和社会。第三层面积极完成共患病的治疗。癫痫患者常伴有抑郁或焦虑等精神疾病;老年癫痫患者常同时合并其他系统疾病如高血压、糖尿病等。在选用 AEDs 时应予以考虑,并对共患病进行适当的治疗。在用药时要考虑 AEDs 与其他药物间相互作用。

成人癫痫患者长程管理共识专家协作组名单(以姓氏拼音顺序排序):陈雷、迟兆富、邓艳春、丁成贊、丁美萍、黄远桂、康涛、黎冰梅、李世绰、廖卫平、林卫红、刘晓蓉、秦炯、汤业磊、唐丽瓯、汪昕、王伟、王学峰、王玉平、吴立文、吴逊、肖波、徐纪文、张国君、周东、周列民、朱遂强

参 考 文 献

- [1] 王文志, 吴建中, 王德生, 等. 中国农村人群癫痫流行病学抽

- 样调查. 中华医学杂志, 2002, 82: 449-452.
- [2] Meinardi H, Scott RA, Reis R, et al. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*, 2001, 41: 136-149.
- [3] The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guidelines. NICE: NICE National Institute for health and care excellence, 2012.
- [4] Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44 Suppl 4: 11-20.
- [5] Isojärvi J, Tauboll E, Herzog A. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrinofunction in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*, 2005, 19: 207-223.
- [6] Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1383-1388.
- [7] Penovich PE, Helmersy S. Catamenial Epilepsy. *Intern Rev Neurobiol*, 2008, 83: 79-90.
- [8] William O, Tatum IV, Liporace J, et al. Updates on the treatment of epilepsy in women. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 137-145.
- [9] 陈雷, Anne Saber, 冯培民. 女性癫痫. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 170-171.
- [10] Chen L, Liu F, Yoshida S, et al. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64: 460-468.
- [11] Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology*, 2003, 61 Suppl 2: 16-22.
- [12] Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*, 2004, 62 Suppl 2: 24-29.
- [13] Sheth RD, Draskowski JF, Sirven JI, et al. Protracted ictal confusion in elderly patients. *Arch Neurol*, 2006, 63: 529-532.
- [14] Kubicki S, Scheuler W, Wittenbecher H. Short-term sleep EEG recordings after partial sleep deprivation as a routine procedure in order to uncover epileptic phenomena: an evaluation of 719 EEG recordings. *Epilepsy Res Suppl*, 1991, 2: 217-230.
- [15] King MA, Newton MR, Jackson GD, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*, 1998, 352: 1007-1011.
- [16] Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124: 223-237.
- [17] Franson KL, Hay DP, Neppe V, et al. Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. *Drugs Aging*, 1995, 7: 38-48.
- [18] Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ*, 2005, 331: 1317-1322.
- [19] Cloyd J, Hauser W, Towne A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res*, 2006, 68S1: 39-48.
- [20] Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2003, 180: 33-36.
- [21] Glauzer T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006, 47: 1094-1120.
- [22] Glauzer T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, 54: 551-563.
- [23] Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 1991, 41: 965-972.
- [24] 中华医学会. 临床诊疗指南癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 53.
- [25] Ruiz-Giménez J, Sanchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, et al. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*, 2010, 19: 375.
- [26] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识. 中华神经科杂志, 2011, 44: 56-65.

(收稿日期: 2013-03-19)

(本文编辑: 包雅琳)

· 书讯 ·

《前庭功能检查技术》出版

前庭神经系统的功能检查和评定是各种眩晕病症的必要、不可缺少的手段,但由于前庭神经系统结构和功能复杂,临床开展相关工作常面临方法不准确、经验不足等问题。《前庭功能检查技术》共4篇34章,全面系统地介绍了前庭神经系统结构特点与生理功能、前庭功能检查技术和方法、相关临床病症的前庭功能检测,以及以大量案例为基础的前庭功能检查图谱。

主编于立身教授系国内前庭生理学和飞行空间定向障碍专业创始人之一,为我国前庭学做出了重要的贡献,全书

集其毕生研究,有近3000条中外文文献和近千幅图表,是一本集基础理论与临床实践、资料性与实用性俱佳的图书。可作为临床前庭功能检查技术人员及医生的参考书,对从事耳神经科学、特殊职业医学、医疗器械研制的人员及专业研究人员亦具有参考价值。

主编: 于立身; ISBN: 978-7-5662-0310-6; 出版日期: 2013年1月; 开本: 16开; 页码: 789页; 定价: 260.00元; 装帧: 精装; 印刷: 彩色。

第四军医大学出版社