

# 癫痫治疗药物选择新动向

王学峰

【关键词】 癫痫; 药物治疗; 综述

【Key words】 Epilepsy; Drug therapy; Review

## New choices of antiepileptic drugs

WANG Xue-feng

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

(Email: xfp@163.com)

近年来,尽管有许多新的癫痫治疗方法陆续问世,但迄今为止,癫痫的药物治疗仍然是预防和治疗癫痫的主要方法。尤其近年围绕抗癫痫药物的选择和研制,一些新的观点开始进入临床实践,了解这些新观念有助于改善癫痫治疗前景。

### 一、抗癫痫药物治疗的困境

自人类发现溴化剂可治疗癫痫以来,业已研制近 20 种不同作用机制的抗癫痫药物,其中 18 种已批准用于临床。这些抗癫痫药物的临床应用使癫痫发作从一种不可治疗性疾病成为一种可治疗性疾病,通过这些已研制出的药物,有可能使 60% 以上患者的癫痫发作得到满意控制,相当一部分患者可以停药且终生不再发作,显示出癫痫可控的良好前景。但近 40 年来,从事癫痫研究的专家们发现,抗癫痫药物未能继续取得预期突破,癫痫患病率、难治性癫痫发生率均未得到明显改善<sup>[1]</sup>,从而提出:癫痫的药物治疗需要有新思想、新方法、新观点和新理念。

### 二、传统抗癫痫药物选择面临的挑战

Loscher 和 Schmidt<sup>[1]</sup>在发表于 *Epilepsia* 的专论中指出:重新评价人类现有的知识框架可能是产生新理念的重要途径,而探索抗癫痫药物选择的新方法则是其中最重要的环节之一。

根据癫痫发作类型合理选择药物是 30 余年前癫痫学界提出的癫痫治疗之基本原则,一直沿用至今,但是目前该观点受到挑战:(1)癫痫分类的基础

发生变化。按照国际抗癫痫联盟(ILAE)的规定,癫痫分类主要依据其临床发作和脑电图所显示的痫样放电。当临床发作或脑电图痫样放电提示源于一侧大脑半球时称为部分性发作,源于双侧大脑半球即为全面性发作。这在当时的历史条件下也许是合理的,但现今的情况已经发生明显变化,高分辨力 MRI 和扫描速度今非夕比的脑电图能够较为肯定地鉴别痫样放电是源于单侧还是双侧,从而使得以前诊断的全面性发作的患者因发现其为单侧起源而重新考虑为部分性发作。而且,随着检查技术的不断进步,部分性发作的诊断将越来越多地取代全面性发作。(2)癫痫分类的新理念。鉴于上述情况,国际抗癫痫联盟重新修订癫痫分类定义,引入“脑网络”的概念,认为局限于一侧大脑半球网络内并可散在或较广泛分布的癫痫均统称为部分性发作;源于脑组织某一部位并迅速扩散至双侧大脑半球网络则称为全面性发作<sup>[2]</sup>。新观点的引入,使既往诊断的部分性或全面性癫痫与现今诊断的部分性或全面性发作有了根本区别,从而提出抗癫痫药物选择的新标准。(3)来自临床实践的挑战。无可否认,抗癫痫药物选择的核心标准即疗效和安全性。最近, Nolan 等<sup>[3]</sup>采用 Meta 分析对苯妥英钠和丙戊酸单药治疗部分性发作和全面性强直-阵挛发作(GTCS)的临床疗效进行研究,检索 6 种国际重要数据库中发表的 12 篇相关文献,共纳入癫痫患者 1190 例,结果显示:苯妥英钠治疗部分性发作的疗效与丙戊酸相近,丙戊酸治疗原发性全面性强直-阵挛发作的疗效亦与苯妥英钠相仿,因此认为这些临床研究结果不支持部分性发作首选苯妥英钠、全面性发作首选丙

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.001

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科,

Email: xfp@163.com

戊酸的现行药物选择原则。Panayiotopoulos 等<sup>[4]</sup>对新型抗癫痫药物评价发现,其对不同类型癫痫发作的疗效无明显差异,因此认为抗癫痫药物的选择需要新的思路。

### 三、抗癫痫药物选择的新探索

抗癫痫药物的作用机制不完全相同,化学结构也存在差异,当一种药物无效时改用另一种药物有可能获效,支持抗癫痫药物选择的必要性。但是,如何选择已有的抗癫痫药物仍在探索中,目前的趋势为:(1)依据发作类型选择抗癫痫药物的原则正在淡化。由于不同药物治疗部分性或非特发性(如失神发作、失张力发作等)全面性发作的疗效无明显差异,因此一些全球性学术组织如国际抗癫痫联盟、美国神经病学学会(AAN)、中国抗癫痫协会(CAAE)等均将数种疗效相近的抗癫痫药物同时作为选择,不再强调不同发作类型药物的首选与次选,从而淡化抗癫痫药物选择的发作类型基础<sup>[4-5]</sup>。(2)药物选择向病因回归。不同病因引起的癫痫发作类型具有不同的病理学基础、病理生理过程和预后,选择药物时需考虑病因在癫痫形成过程中的作用。我们研究小组曾对不同病因引起的癫痫发作类型对托吡酯(妥泰)的反应进行研究,结果显示:托吡酯对脑血管病导致的癫痫发作疗效最佳、病毒性脑炎疗效最差<sup>[6]</sup>。提示病因不同,抗癫痫药物的作用机制并不完全相同。然而,不同病因引起的癫痫发作类型如何选择抗癫痫药物尚在探索中。最近,Birbeck 等<sup>[7]</sup>在国际抗癫痫联盟和美国神经病学学会制定的指南基础上,对获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)所致癫痫发作的药物选择方案进行总结后强调:丙戊酸治疗艾滋病引起的癫痫发作可保持传统剂量,而拉莫三嗪或苯妥英钠则需改变剂量以保证其与艾滋病治疗药物之间的相互作用不影响原发疾病和继发性癫痫的治疗。但总体上并未得出结论性的意见。(3)退出法。由于不同抗癫痫药物之间的作用机制无明显差异,因此有研究者主张将药物安全性作为抗癫痫药物选择的主要依据,并提出药物选择的退出法。即哪种药物不适用于何种癫痫发作类型,如卡马西平、苯巴比妥不适用于失神发作和系统性红斑狼疮(SLE)引起的癫痫发作,而地西泮(安定)、丙戊酸对肝移植引起的癫痫持续状态(SE)等不宜。但这种“退出法”的药物选择原则尚待更多临床实践证实其有效性和可行性。(4)药物疗效评价更依赖于循证医学证据。近年来,系统评价和 Meta

分析已成为评价抗癫痫药物选择的重要方法。全球最大的医学数据库美国国立医学图书馆(PubMed)已收录 300 余项有关抗癫痫药物疗效和安全性的系统评价和 Meta 分析指标,这些循证医学研究结果正在成为指导临床选择抗癫痫药物的指南和依据。

10 余年前,国际抗癫痫联盟的数位专业委员会成员认为,既要保持以前有关癫痫的知识框架,又要反映最近 20 年来癫痫研究所取得的进步,是不可能的,他们主张重建癫痫知识框架,并已付诸实践。沿用 30 年前的抗癫痫药物选择原则以指导目前的临床实践,显然无法与时俱进。尽管抗癫痫药物的选择方法为临床开辟了新的实践领域,但仍需以科学为基础,谨慎求实。

### 参 考 文 献

- [1] Loscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 2011, 52:657-678.
- [2] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51:676-685.
- [3] Nolan SJ, Marson AG, Pulman J, Tudur Smith C. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 8:CD001769.
- [4] Panayiotopoulos CP, Benbadis SR, Covanis A, Dulac O, Duncan JS, Eeg-Olofsson O, Ferrie CD, Grünwald RA, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Koutroumanidis M, Martinovic Z, Newton RW, Parker AP, Salas-Puig J, Sander JW, Shorvon S, Watanabe K, Whitehouse WP, Youroukos S. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2005, 64:172-174.
- [5] Vespignani H, de Zélicourt M, Laurendeau C, Fagnani F, Levy-Bachelot L, Murat C, Kahane P, de Toffol B. Adult patients treated for focal epilepsy with antiepileptic drugs (AEDs) in combination in France: description according to the 2009 ILAE definition of AED resistance (ESPERA study). *Rev Neurol (Paris)*, 2014, 170:100-109.
- [6] Lu Y, Yu W, Wang X. Efficacy of topiramate in adult patients with symptomatic epilepsy: an open - label, long - term, retrospective observation. *CNS Drugs*, 2009, 23:351-359.
- [7] Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Frimow H, George JM, Okulicz JF, Clifford DB, Hachad H, Levy RH. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence - based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*, 2012, 53:207-214.

(收稿日期:2014-09-10)