

孕激素治疗月经期癫痫的临床证据评价

陈涛 张文武 陈邓 刘凌

【摘要】 **目的** 采用循证医学方法评价孕激素治疗月经期癫痫的疗效和药物不良反应,为月经期癫痫提供有循证依据的最佳治疗方案。**方法** 以月经期癫痫(catamenial epilepsy)、药物治疗(drug therapy)、孕激素(progesterone)、四氢孕酮(allopregnanolone)、系统评价(systematic review)、随机对照试验(randomized controlled trials)等中英文词汇为检索词,分别检索万方数据库、维普期刊资源整合服务平台、中国知网中国知识基础设施工程、英国 Cochrane 图书馆、美国国立医学图书馆、Google 学术搜索等国内外数据库,获得系统评价、随机对照试验、开放性试验、前瞻性或回顾性病例分析研究、病例观察研究和综述等文献,采用 Jadad 量表质量标准评价文献质量。**结果** 经筛选共纳入孕激素治疗月经期癫痫相关英文文献 18 篇,包括系统评价 1 篇、随机对照试验 3 篇、开放性试验 1 篇、前瞻性病例研究 2 篇、病例随访研究 1 篇、综述 10 篇。其中 10 篇为高质量文献(评分 ≥ 4 分),8 篇为低质量文献(评分 < 4 分)。对各项临床试验治疗原则以及疗效和安全性评价显示:(1)孕激素作为抗癫痫药物的添加方案治疗月经期癫痫,可显著减少月经期癫痫发作频率,且安全性和耐受性良好。(2)天然孕激素和人工合成孕激素均可用于月经期癫痫的治疗。(3)孕激素治疗月经期癫痫的方式包括周期性孕激素治疗和抑制治疗,以前者更常用。**结论** 借助循证医学评价方法可为孕激素治疗月经期癫痫提供最佳临床证据。

【关键词】 癫痫; 月经; 孕激素类; 药物疗法; 循证医学

Evaluation of clinical evidences for progesterone therapy in catamenial epilepsy

CHEN Tao, ZHANG Wen-wu, CHEN Deng, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zllxx1968@163.com)

【Abstract】 Objective To formulate the best treatment plan for catamenial epilepsy patients by evaluating the efficacy and side effect of progesterone therapy via evidence - based medicine. **Methods** Catamenial epilepsy, drug therapy, progesterone, allopregnanolone, systematic review and randomized controlled trial (RCT) both in Chinese and English were used as retrieval words. Databases including Wanfang Data, VIP, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Cochrane Library, PubMed and Google Scholar were used with applying of manual searching. Systematic reviews, RCTs, open-label trials, prospective and retrospective case analysis, case - observation studies and reviews were collected and evaluated by Jadad Scale. **Results** After screening, 18 relevant resources were selected, including one systematic review, 3 RCTs, one open-label trial, 2 prospective case-controlled studies, one follow-up study and 10 reviews. Ten of the articles were evaluated to be high quality (Jadad Scale score ≥ 4), and the other 8 were of low quality (Jadad Scale score < 4). After the efficacy and safety of those clinical studies were evaluated, the results were summarized as follows: 1) progesterone combined with antiepileptic drugs (AEDs) was well tolerated and resulted in a significant reduction of seizure frequency in a majority of patients with catamenial epilepsy. 2) Both natural progesterone and synthetic progesterone could be used in the treatment for catamenial epilepsy. 3) There were two ways of progestogen therapy for catamenial epilepsy: cyclical progesterone hormone therapy and suppressive therapy. The former was more commonly used. **Conclusions** Using evidence-based medicine evaluation can provide best clinical evidence for the progesterone treatment on catamenial epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Menstruation; Progestins; Drug therapy; Evidence-based medicine

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.007

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通讯作者: 刘凌 (Email: zllxx1968@163.com)

大多数癫痫发作并非随机,逾 50% 病例倾向周期性发作^[1-2],当女性患者发作的周期性恶化与月经周期一致时,即称为月经期癫痫(catamenial epilepsy)^[3]。据文献报道,有 31%~60% 的女性患者可出现月经期癫痫发作^[4-6],其机制尚不十分清楚,推测与周期性变化的雌激素、孕激素、雌激素/孕激素比值、激素受体水平,以及性激素对抗癫痫药物(AEDs)代谢水平有关,尤其与雌激素和孕激素水平关系密切^[7-12]。在月经周期中,雌激素和孕激素水平的快速变化导致癫痫发作恶化,其中雌激素作为兴奋性激素增强谷氨酸(Glu)转化、减弱 γ -氨基丁酸(GABA)抑制作用,与此同时,通过延长抑制性突触后电流而减弱 GABA 的抑制作用,增加神经元异常放电和癫痫发作频率;而孕激素则通过代谢产物孕烷醇酮和四羟孕酮作用于 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_AR)之结合域,增强 GABA_A 的抑制作用,降低神经元兴奋性,提高癫痫发作阈值,发挥抗癫痫作用。月经期癫痫患者孕激素水平降低或雌激素水平升高均与月经期癫痫发作相关,而卵巢激素的周期性变化可能影响癫痫发作的易感性^[13]。据癫痫发作恶化时间不同,月经期癫痫可分为 3 种类型,即围经期发作恶化型(I 型)、排卵期发作恶化型(II 型)和黄体功能不足发作恶化型(III 型)^[3]。目前,月经期癫痫的治疗包括非性激素治疗(如抗癫痫药物、乙酰唑胺、周期性使用苯二氮草类药物等)和性激素治疗(如孕激素及代谢产物类似物、雌激素受体阻断剂等),而性激素多作为抗癫痫药物治疗月经期癫痫的添加方案^[10-14]。笔者拟对孕激素治疗月经期癫痫的临床证据进行评价,以为临床循证治疗提供参考。

资料与方法

一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:目前已经公开发表的有关孕激素治疗月经期癫痫的国内外临床研究。(2)研究设计:选择有关孕激素治疗月经期癫痫的临床指南、系统评价(SR)、随机对照试验(RCT)、开放性试验、前瞻性或回顾性病例分析研究、病例观察研究、综述等,并采用 Jadad 量表质量标准^[15]评价文献质量。(3)研究对象:经各种临床诊断标准明确诊断的月经期癫痫病例。(4)干预措施:在抗癫痫药物治疗基础上,加用孕激素,包括天然孕激素(孕酮)和人工合成孕激素。(5)随访结束时资料完整且随访时间超过 3 个月者。(6)随访率在 90% 以上的研

究。(7)主要结局变量为随访过程中和随访结束时患者癫痫发作频率。

2. 排除标准 入组病例中有以下情况者,不作为本研究纳入文献:(1)妊娠期和哺乳期(母乳喂养)女性。(2)闭经或有异常子宫出血(AUB)女性。(3)研究前 3 个月曾服用镇静剂或抗抑郁药。(4)研究前 3 个月曾服用口服避孕药(OCP)。(5)参考 Jadad 等^[15]制定的 Jadad 量表质量标准对所纳入的文献质量进行评价,排除随访结束时计数不明确(即有效和无效、失访和退出病例数未阐明),以及研究质量较差、数据报告不完全或重复的文献。

二、文献检索

以月经期癫痫(catamenial epilepsy)、药物治疗(drug therapy)、孕激素(progesterone)、四氢孕酮(allopregnanalone)、系统评价(systematic review)、随机对照试验(randomized controlled trials)等中英文词汇作为检索词,检索万方数据库、维普期刊资源整合服务平台、中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、英国 Cochrane 图书馆、美国国立医学图书馆(PubMed)、Google 学术搜索(2005 年 1 月-2014 年 8 月)等国内外相关数据库,获得系统评价、随机对照试验、开放性试验、前瞻性或回顾性病例分析研究、病例观察研究和综述等文献,并对每篇文献进行质量评价,以判断研究结论的真实性和可靠性。

三、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量证据按照 Jadad 量表质量标准进行评价,如果一项试验经过补充资料而多次发表,则选择资料最完整的一项。Jadad 量表质量评价标准如下:(1)随机序列的产生方法。恰当,由计算机产生的随机数字或类似方法(2 分);不清楚,为随机试验但未描述随机分配方法(1 分);不恰当,采用交替分配的方法如单双号(0 分)。(2)随机化隐藏。恰当,由中心或药房控制分配方案,或采用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医师和受试者无法预知分配序列的方法(2 分);不清楚,仅表明使用随机数字表或其他随机分配方案(1 分);不恰当,交替分配、病例号、星期数、开放式随机号码表、系列编码信封,以及任何不能防止分组可预测性的措施,或者未采用随机化(0 分)。(3)盲法。恰当,采用完全一致的安慰剂或类似方法(2 分);不清楚,试验陈述为盲法,但未描述具体方法(1 分);不恰当,未采用双盲或盲法不恰当,如片剂与注射剂比较(0 分)。

(4) 撤出与退出。描述撤出或退出的病例数和理由(1分);未描述撤出或退出的病例数或理由(0分)。凡评分 ≥ 4 分者为高质量文献、 < 4 分者为低质量文献,本研究主要纳入高质量文献。

结 果

一、文献质量评价

经上述检索途径,共获得 1310 篇相关中英文文献,按纳入与排除标准,以及阅读文题和摘要选择 18 篇英文文献。其中系统评价 1 篇、随机对照试验 3 篇、开放性试验 1 篇、前瞻性病例分析研究 2 篇、病例观察研究 1 篇、综述 10 篇。据 Jadad 量表质量评价标准,其中 10 篇为高质量文献(系统评价 1 篇^[10]、随机对照试验 3 篇^[16-18]、开放性试验 1 篇^[19]、前瞻性病例分析研究 2 篇^[20-21]、综述 3 篇^[7-9]),其余均为低质量文献,最终纳入 10 篇高质量文献。

二、孕激素治疗月经期癫痫的疗效分析及药物不良反应

月经期癫痫的治疗包括性激素治疗和非性激素治疗^[10]。目前以抗癫痫药物的非性激素治疗为主,强调单药治疗原则,根据不同发作类型选择抗癫痫药物,例如:全面性发作首选丙戊酸、部分性发作首选卡马西平等^[22]。因抗癫痫药物不良反应的存在,如丙戊酸钠可导致月经周期改变、多囊卵巢综合征(PCIS)、致畸等,故治疗时应注意生殖内分泌系统的健康管理^[23-24]。月经期癫痫不同于非月经期癫痫,根据其发病机制患者多存在黄体功能不足或无排卵期,使孕激素水平在月经周期降低,而且孕激素具有一定的抗癫痫发作作用。由此推测,孕激素、孕酮代谢物或雌激素受体阻断剂与目前的抗癫痫药物联合应用可治疗月经期癫痫^[9-11]。在抗癫痫药物治疗的基础上,可通过两种方式辅助孕激素治疗:(1)周期性孕激素治疗,即黄体期补充孕激素,月经前期逐渐撤销孕激素的补充。(2)抑制治疗,其目的是通过注射孕激素或促性腺激素类似物抑制正常月经周期^[11]。在不同的临床研究中,根据研究目的合理选择孕激素之治疗方式。

20 世纪 50 年代,Logothetis 等^[25]首次尝试通过孕激素治疗 5 例月经期癫痫患者,即月经来潮前 4~6 天予孕酮 10 mg(3 次/d),治疗周期为 6 个月,其中 3 例患者癫痫发作频率显著减少。此后出现大量有关孕激素治疗月经期癫痫的临床研究,包括多项开放性临床试验、前瞻性病例分析研究、病例观察研

究等,均证实孕激素能够降低月经期癫痫患者之发作频率^[19-21,26-27]。

一项以健康女性为正常对照的临床试验发现,月经期癫痫患者在月经周期第 22、27 和 28 天时体内孕激素水平明显低于健康女性($P=0.000$)^[16]。鉴于此,他们在抗癫痫药物治疗的基础上,于月经周期第 16~25 天周期性予以孕酮 50 mg/d,疗程为 3~45 个月,平均 17.70 个月。其结果显示:3 例患者(8.33%)免于癫痫发作,18 例(50%)全面性(包括原发性和继发性)发作频率降低 20%~96%、平均 55.89%,15 例(41.67%)部分性发作频率降低 38%~87%、平均为 63.12%;而且在孕激素治疗过程中未出现明显的药物不良反应。

另一项评价孕激素治疗月经期癫痫有效性的安慰剂随机双盲对照临床试验,共纳入 38 例月经期癫痫患者,随机分为孕激素添加治疗组或对照组,两组患者均予抗癫痫药物治疗,孕激素添加治疗组患者于月经周期第 15~25 天予甲地孕酮 40 mg(2 次/d)口服治疗、对照组则接受相同剂量安慰剂;研究结局是比较孕激素治疗前与治疗 3 个月时的癫痫发作频率。与治疗前相比,孕激素添加治疗组患者癫痫发作频率明显减少,且与对照组差异亦有统计学意义($P=0.024$)^[17]。表明孕酮(80 mg)作为添加治疗药物,可有效降低月经期癫痫发作频率。

最近的一项多中心 III 期安慰剂随机双盲对照临床试验旨在探讨周期性添加孕酮治疗月经期癫痫的有效性和安全性,其结果显示:周期性添加孕酮可以减少部分月经期癫痫(主要为 I 型)患者发作频率^[18]。该项研究共采集难治性部分性女性癫痫患者 462 例,经筛选和排除最终纳入 294 例(月经期癫痫 130 例、非月经期癫痫 164 例),两组患者再按 2:1 比例随机分为孕激素治疗组(月经期癫痫 85 例、非月经期癫痫 105 例)和对照组(月经期癫痫 45 例、非月经期癫痫 59 例)。其中,孕激素治疗组在月经周期第 14~28 天时周期性予以孕酮 200 mg(3 次/d)、对照组同期予相同剂量的安慰剂;主要预后观察指标为发作频率,与治疗前 3 个月癫痫发作频率基线相比,发作频率减少 $\geq 50\%$ 为治疗有效。其结果显示:月经期癫痫患者经周期性添加孕酮治疗后,总发作频率下降 $\geq 50\%$ 者占 22.78%(18/79)、对照组为 20%(9/45),组间差异无统计学意义($P=0.718$);非月经期癫痫患者周期性添加孕酮治疗后总发作频率下降 $\geq 50\%$ 者占 20.20%(20/99)、对照组为 19.23

(10/52), 差异未达到统计学意义 ($P = 0.887$)。提示安慰剂和孕激素治疗月经期或非月经期癫痫患者的主要预后指标无统计学意义。但进一步行 Logistic 回归分析显示: 月经期癫痫患者围经期发作恶化型 (I 型) 孕激素治疗组应答率由 21.30% 增至 57.10%, 而对照组仍维持于 19.60% ~ 20%, 组间差异具有统计学意义 ($P = 0.001$); 而孕激素治疗组癫痫发作频率下降 26% ~ 71%、对照组下降 25% ~ 26%。另一项多变量分析显示, 21 例 (24.71%) 围经期发作恶化型 (I 型) 患者, 孕激素治疗组与对照组应答率分别为 37.82% 和 11.11%, 差异具有统计学意义 ($P = 0.037$)。表明周期性添加孕酮治疗可明显降低部分月经期癫痫患者围经期发作恶化型 (I 型) 发作频率, 且无明显药物不良反应。

在孕激素治疗月经期癫痫的临床研究中, 常规剂量治疗时患者耐受性良好, 无明显不良反应, 仅个别出现头痛、恶心; 当孕激素过量时, 可出现镇静、抑郁、神经衰弱、乳房疼痛、体重增加、阴道不规则出血和便秘等药物不良反应^[9-12, 16-18]。

结 论

约有 40% 的女性癫痫患者可发生月经期癫痫, 使其发作在月经周期中恶化。目前, 月经期癫痫的发病机制尚未阐明, 现有研究提示可能与孕激素水平关系密切。对于月经期癫痫的治疗, 除常规抗癫痫药物外还可予孕激素添加治疗, 包括天然孕激素和人工合成孕激素。孕激素治疗月经期癫痫的方式有两种, 分别为周期性孕激素治疗和抑制治疗, 前者临床更为常用。包括正在开展的 3 项随机对照临床试验, 已有多项临床研究证实孕激素 (天然孕酮或人工合成孕激素如甲地孕酮、四羟孕酮等) 治疗月经期癫痫安全、有效且患者耐受性良好。

参 考 文 献

- [1] Taubøll E, Lundervold A, Gjerstad L. Temporal distribution of seizures in epilepsy. *Epilepsy Res*, 1991, 8:153-165.
- [2] Penovich PE, Helmers S. Catamenial epilepsy. *Int Rev Neurobiol*, 2008, 83:79-90.
- [3] Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38:1082-1088.
- [4] Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia*, 1993, 34:827-831.
- [5] Herzog AG, Harden CL, Liporace J, Pennell P, Schomer DL, Sperling M, Fowler K, Nikolov B, Shuman S, Newman M. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization related epilepsy. *Ann Neurol*, 2004, 56:431-434.
- [6] Bazán AC, Montenegro MA, Cendes F, Min LL, Guerreiro CA. Menstrual cycle worsening of epileptic seizures in women with symptomatic focal epilepsy. *Arg Neuropsychiatr*, 2005, 63:751-756.
- [7] Foldvary - Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology*, 2003, 61 (6 Suppl 2):2-15.
- [8] Mehmedika-Suljic E, Alajbegovic A, Loncarevic N, Alajbegovic S. Catamenial epilepsy. *Med Arh*, 2007, 61:248-249.
- [9] Verrotti A, Laus M, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Catamenial epilepsy: hormonal aspects. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26:783-790.
- [10] Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Verrotti C, Pavone P. Diagnosis and management of catamenial seizures: a review. *Int J Womens Health*, 2012, 4:535-541.
- [11] Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure*, 2008, 17:151-159.
- [12] Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2009, 85:1-30.
- [13] Herzog AG. Hormonal changes in epilepsy. *Epilepsia*, 1995, 36:323-326.
- [14] Herzog AG. Hormonal therapies: progesterone. *Neurotherapeutics*, 2009, 6:383-391.
- [15] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [16] Motta E, Golba A, Ostrowska Z, Steposz A, Huc M, Kotas-Rusnak J, Luszczki JJ, Czuczwar SJ, Lasoń W. Progesterone therapy in women with epilepsy. *Pharmacol Reports*, 2013, 65:89-98.
- [17] Najafi M, Sadeghi MM, Mehvari J, Zare M, Akbari M. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. *Adv Biomed Res*, 2013, 2:8.
- [18] Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, Kalayjian LA, Heck CN, Sperling MR, Liporace JD, Harden CL, Dworetzky BA, Pennell PB, Massaro JM; Progesterone Trial Study Group. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: a randomized clinical trial. *Neurology*, 2012, 78:1959-1966.
- [19] Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology*, 1999, 52:1917-1918.
- [20] Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology*, 1984, 34:1255-1258.
- [21] Bauer J, Wildt L, Flügel D, Stefan H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol*, 1992, 239:284-286.
- [22] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, 54:551-563.
- [23] Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46 Suppl 9:117-124.
- [24] Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia*, 1991, 32 Suppl 6:27-33.
- [25] Logothetis J, Harner R, Morrell M, Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbations of epilepsy. *Neurology*, 1959, 9:352-360.
- [26] Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology*, 1995, 45:1660-1662.
- [27] Hall SM. Treatment of menstrual epilepsy with a progesterone-only oral contraceptive. *Epilepsia*, 1977, 18:235-236.

(收稿日期: 2014-09-28)