

女性癫痫诊断与治疗新理念:分阶段 重管理

丁成赞 王杉

【摘要】 癫痫是常见的神经系统疾病,其中女性患者较男性患者具有一定的特殊性,癫痫发作或服用抗癫痫药物均对女性生理发育各阶段产生影响,故在选择抗癫痫药物时应考虑多方面因素,“分阶段”制定治疗策略。女性患者易罹患情感障碍、心理障碍、精神障碍和睡眠障碍等共患病,癫痫长期累积、缺乏管理可以导致巨大危害,故强调“重管理”理念。以女性癫痫患者为中心,充分考虑其个体化需求,关注整个治疗过程,制定长期随访计划,在控制癫痫发作的同时,尽可能减少药物不良反应并降低共患病的发生。

【关键词】 癫痫; 女(雌)性; 综述

New concept on diagnosis and treatment of women with epilepsy: pay attention to management at different periods

DING Cheng-yun, WANG Shan

Epilepsy Center, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: DING Cheng-yun (Email: chengyun_ding@163.com)

【Abstract】 Epilepsy is a common chronic disease of the nervous system. Women with epilepsy (WWE) have special characteristics compared to male patients. Epileptic seizures or antiepileptic drugs (AEDs) can affect women's physiological development at different periods, therefore, many factors should be considered when selecting AEDs, and optimal treatment strategies should be designed according to "different periods". WWE are prone to suffer from comorbid diseases such as affective disorders, psychological disorders, mental disorders and sleep disorders. Protracted course of epilepsy and lack of management can lead to great harm. So it is necessary to emphasize the concept of "value management". Taking WWE as the center, full consideration should be given to individual needs, and attention should be paid to the entire treatment process. Long-term follow-up plans must be formulated at the same time of controlling seizures to minimize drug adverse reactions and reduce the occurrence of comorbid diseases by all possible means.

【Key words】 Epilepsy; Female; Reivew

This study was supported by Science and Technology Project in the Year 2011 by Beijing Education Commission (No. KZ201110025030).

癫痫是常见的神经系统疾病,女性癫痫患者是相对特殊的群体,除疾病外,她们还面临内分泌和生育等一系列问题,癫痫发作或应用抗癫痫药物(AEDs)均对女性生理发育各阶段产生影响,包括月经、妊娠、避孕、生育、哺乳等,故在选择抗癫痫药物和制定治疗策略时应综合考虑多方面因素。因此,

我们提出女性癫痫诊断与治疗的新理念:分阶段,重管理。分阶段系指根据女性年龄和生理阶段,侧重关注该阶段相应的重点临床问题;重管理系指癫痫的诊断与治疗不仅要准确,更要长程管理,从而更好地控制癫痫发作、减少癫痫共患病,进而提高女性患者的生活质量。

一、分阶段

女性根据年龄和生理阶段,可以分为青春期、育龄期、妊娠期、哺乳期、老年期,不同阶段侧重关注不同的癫痫诊断与治疗重点,并选择适宜的抗癫痫药物。

1. 青春期(12~18岁) 进入青春期后,女性癫

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.05.001

基金项目:北京市教育委员会2011年度科技计划项目(项目编号:KZ201110025030)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一附属医院癫痫中心

通讯作者:丁成赞 (Email:chengyun_ding@163.com)

病患者越来越关注自身容貌,长期应用苯妥英钠可导致多毛症和牙龈增生,应尽量避免长期应用^[1]。临床广泛应用的抗癫痫药物如丙戊酸钠可以干扰下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴,导致雌激素和孕激素分泌失调,从而出现月经周期紊乱、闭经、不孕、性功能障碍、多囊卵巢综合征(PCOS)等并发症^[2],且具有年龄依赖性,尤其对青年女性卵巢的影响更显著,故青春期女性患者应慎用。研究显示,20岁前应用丙戊酸钠的女性患者中80%出现多囊卵巢综合征或血清睾酮水平升高,而在应用其他抗癫痫药物的女性患者中仅为27%^[3],究其原因,丙戊酸钠可以改变雄激素表达周期,且随青春期的进展,高雄激素血症发生率增加,因此,临床医师应重点关注青年女性患者应用丙戊酸钠导致的内分泌功能紊乱。但是由于部分儿童期发病的癫痫综合征,如青少年失神癫痫(JAE)、青少年肌阵挛癫痫(JME),需持续应用抗癫痫药物,部分患者甚至需整个青春期用药直至成年^[4]。因此,青春前期选择其他长期安全性良好的药物替代丙戊酸钠是值得考虑的问题。对于青年女性患者而言,她们已具备生育潜力,但仍需漫长的抗癫痫治疗,因此,青春期女性患者制定治疗方案时既要考虑抗癫痫药物的有效性,又要考虑妊娠期应用的安全性。因此,在治疗初始阶段应选择合理的抗癫痫药物,尽量减少妊娠期药物不良反应。

2. 育龄期 传统观点认为,女性癫痫患者生育能力低于普通人群,这可能是癫痫发作导致月经周期紊乱、性激素分泌异常、多囊卵巢综合征等所致。对于存在月经周期紊乱或生育障碍的女性,尽早行内分泌功能检测和B超检查很有必要。育龄期女性患者应向癫痫专科医师和产科医师进行妊娠前咨询,了解癫痫相关妊娠并发症和抗癫痫药物可能的致畸作用,从而根据个体情况制定妊娠计划。妊娠前应确保近6个月无癫痫发作,如果近2~3年无癫痫发作且脑电图正常,可考虑逐渐停药;否则应继续应用抗癫痫药物。育龄期女性癫痫的治疗原则是在生育愿望和控制癫痫发作中寻找平衡,与抗癫痫药物对育龄期女性的危害相比,无法控制的癫痫发作和不合理的抗癫痫药物危害更严重。因此,对于育龄期女性患者,临床医师应全面考虑,在妊娠前调整抗癫痫药物,确定最小有效剂量且单药治疗,尽可能控制癫痫发作后再计划妊娠。2015年,中国医师协会神经内科分会癫痫专委会制定《妊娠期女性

抗癫痫药物应用中国专家共识》^[5],建议育龄期女性患者应以最小有效剂量单药治疗,需大剂量单药治疗或药物联合治疗的患者应尽可能于妊娠前6个月调整抗癫痫药物剂量,并将拉莫三嗪、左乙拉西坦作为育龄期女性癫痫的首选药物。来自英国和美国等的多中心统计数据显示,育龄期女性癫痫患者拉莫三嗪应用率呈逐年上升趋势^[6]。研究显示,妊娠前1个月或妊娠早期予大剂量叶酸(5 mg/d)可以一定程度降低胎儿先天性畸形的风险^[7]。由于女性患者妊娠期存在一定风险,部分患者选择避孕,而抗癫痫药物与避孕药之间也存在相互作用。对于服用激素类避孕药的女性患者,肝酶诱导型抗癫痫药物如卡马西平、奥卡西平、托吡酯等可能导致避孕失败;对于拉莫三嗪单药治疗的女性患者,含雌激素的避孕药可能导致拉莫三嗪血药浓度下降,从而导致癫痫发作增加^[8]。

3. 妊娠期 妊娠期女性癫痫的治疗需兼顾癫痫发作的控制和抗癫痫药物对胎儿的影响。妊娠期癫痫发作对母体和胎儿均产生不良影响,应根据临床表现和脑电图变化,及时调整抗癫痫药物剂量和种类。有文献报道,约15.8%的女性癫痫患者妊娠期癫痫发作增加,可能与突然停药或服药依从性较差有关^[9],因此,妊娠期仍需充分治疗,不应随意减药或停药。妊娠期抗癫痫药物的选择应遵循以下原则:(1)选择致畸率较低的药物。目前临床应用的抗癫痫药物均可以透过胎盘屏障,全球各癫痫中心和妊娠中心的统计数据显示,丙戊酸钠、苯巴比妥、托吡酯单药治疗较其他抗癫痫药物具有更明显的增加先天性畸形的作用,如妊娠早期托吡酯单药治疗可以引起肢端骨骼异常、唇腭裂等畸形,丙戊酸钠单药治疗可以增加心脏畸形、神经管缺陷等,而新型抗癫痫药物拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平较传统药物的致畸作用小^[10]。(2)低剂量用药。抗癫痫药物的致畸率与药物剂量相关,如丙戊酸钠剂量 ≥ 1500 mg/d时致畸率高达24.2%,而剂量为700 mg/d时致畸率约为5.6%^[11],因此,在病情允许的情况下,尽量低剂量用药。(3)单药治疗。妊娠期抗癫痫药物单药治疗的致畸率约为3%,而药物联合治疗的致畸率高达10%^[12],因此,妊娠期女性患者应尽可能单药治疗,避免药物联合治疗。对于已知致畸风险的抗癫痫药物,临床医师应充分告知患者其可能的致畸风险,并避免此阶段应用。

4. 哺乳期 女性癫痫患者产后仍应继续应用抗

癫痫药物。部分患者可能妊娠期药物剂量有所增加,产后经癫痫专科医师重新评估,再依据个体情况调整药物剂量,通常建议产后数周内逐渐减至妊娠前水平^[13]。尽管绝大多数抗癫痫药物可以通过血液进入母乳,但母乳药物浓度相对较低,故哺乳期相对安全,大部分女性患者可以在癫痫专科医师的指导下进行母乳喂养^[14]。母乳喂养过程中,如果新生儿出现抗癫痫药物相关不良反应,如长时间镇静、对喂养不感兴趣、体重不增加等,应立即停止母乳喂养。与透过胎盘屏障的药物相比,丙戊酸钠、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯等在母乳中药物浓度较低,对胎儿的影响相对较小,而左乙拉西坦在母乳中的药物浓度较高^[15]。

5. 老年期 与儿童患者不同,老年患者通常于首次癫痫发作后即考虑抗癫痫药物治疗^[16]。老年癫痫的病因较明确,如脑卒中、阿尔茨海默病(AD)、中枢神经系统肿瘤或颅脑创伤(TBI)等,需药物联合治疗,其与抗癫痫药物发生相互作用的风险增加,例如,苯妥英钠、卡马西平可以降低华法林血药浓度,故联合应用时应增加华法林剂量^[17];含镁、铝或钙的药物(如抗酸药、钙剂等)可以影响苯妥英钠等的吸收,故应用苯妥英钠2小时后再应用上述药物。老年患者因药物在体内吸收、代谢和排泄方式不同,对药物不良反应更敏感。因此,初始剂量通常低于青年患者,并缓慢增量。老年患者选择抗癫痫药物时应尽量避免影响骨骼的药物,尤其是具有肝酶诱导作用的药物,如苯妥英钠、苯巴比妥和卡马西平等;年龄>65岁的女性患者,如果连续5年服用苯妥英钠,发生骨质疏松进而导致骨折的风险增加30%^[18]。同时,应预防性补充钙剂和维生素D。

二、重管理

2005年,国际抗癫痫联盟(ILAE)重新修订“癫痫”定义:癫痫是一种脑部疾病,其特点是持续存在可以产生癫痫发作的持久性脑部病变,并出现相应的神经生物学、认知、心理和社会等方面后果^[19]。

从癫痫的临床概念和临床特征看,尽管单次癫痫发作在短期内对患者无明显影响,但长期频繁且不可预测的癫痫发作不仅对女性患者的生长发育、认知功能、学习能力和记忆力等造成一定影响,而且严重影响其身心健康、工作、婚姻和社会生活等。社会普遍存在对女性癫痫患者的误解和歧视,故患者及其家属通常存在较严重的心理障碍。研究显示,女性癫痫患者罹患情感障碍、心理障碍、精

神障碍和睡眠障碍等共患病的比例高达40%~50%,严重影响生活质量。因此,与其他慢性病一样,癫痫长期累积、缺乏有效慢病管理可以导致巨大危害。

重管理系把管理理念引入癫痫治疗中,以女性癫痫患者为中心,充分考虑女性患者个性化需求,关注女性患者整个治疗过程,制定长期随访计划,在控制癫痫发作的同时,尽可能减少药物不良反应,并降低共患病[如情感障碍、睡眠障碍、精神障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)、孤独症谱系障碍(ASDs)、偏头痛等]的发生,从而达到最佳治疗效果。采取规范的癫痫慢病管理不仅可以使更多女性患者获益,如延缓疾病进展、减少癫痫发作,而且在一定程度上减轻女性患者及其家庭的经济、生活负担和心理压力,同时也解决公共卫生和社会问题。相信女性癫痫患者在长期的癫痫慢病管理中,通过科学系统地管理,从容面对一系列改变,最终提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] Diamantopoulos N, Crumrine PK. The effect of puberty on the course of epilepsy[J]. Arch Neurol, 1986, 43:873-876.
- [2] Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, Warnock CR, Isojärvi J. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine[J]. Ann Neurol, 2008, 64:200-211.
- [3] Luef G, Abraham I, Trinka E, Alge A, Windisch J, Daxenbichler G, Unterberger I, Seppi K, Lechleitner M, Krämer G, Bauer G. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate[J]. Epilepsy Res, 2002, 48:91-102.
- [4] Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, Tekay A, Myllylä VV, Isojärvi JI. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy[J]. Ann Neurol, 1999, 45:444-450.
- [5] Epilepsy Special Committee, Chinese Society of Neurology, Chinese Doctor Association. Chinese expert consensus on the application of antiepileptic drugs in pregnant women [J]. Zhongguo Yi Shi Za Zhi, 2015, 17:969-971.[中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 妊娠期女性抗癫痫药物应用中国专家共识[J]. 中国医师杂志, 2015, 17:969-971.]
- [6] Christensen J, Reimers A. Management of pregnant women with epilepsy who use lamotrigine[J]. Epilepsy Res, 2018, 140:198.
- [7] Herzog AG, MacEachern DB, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Davis AR, Allen Hauser W. Folic acid use by women with epilepsy: findings of the epilepsy birth control registry [J]. Epilepsy Behav, 2017, 72:156-160.
- [8] Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in pregnant women [J]. Curr Treat Options Neurol, 2002, 4:31-40.
- [9] Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9:118-129.
- [10] Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey

- R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes[J]. BMC Med, 2017, 15: 95.
- [11] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP Study Group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry [J]. Lancet Neurol, 2011, 10:609-617.
- [12] Khoshbin S, Herring A, Holmes GL, Schomer D, Hoch D, Dooling EC, Vining EP, Holmes LB. Inter-rater agreement for diagnoses of epilepsy in pregnant women [J]. Epilepsy Behav, 2013, 27:148-153.
- [13] Rapcencu AE, Lindhout D, Bulk S. Frequently asked questions on epilepsy, pregnancy and lactation: a EURAP-NL report [J]. Seizure, 2012, 21:606-609.
- [14] Koul R, Alshahi A, Mani R, Javad H, AlFutaisi A. Eating epilepsy or feeding epilepsy in an infant [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18:409-412.
- [15] Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, Hopp J, Ting TY, Hauser WA, Thurman D, Kaplan PW, Robinson JN, French JA, Wiebe S, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Shafer PO, Le Guen CL; American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidence-based review). III: vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [J]. Epilepsia, 2009, 50:1247-1255.
- [16] Hernández-Ronquillo L, Adams S, Ballendine S, Téllez-Zenteno JF. Epilepsy in an elderly population: classification, etiology and drug resistance [J]. Epilepsy Res, 2018, 140:90-94.
- [17] Motika PV, Spencer DC. Treatment of epilepsy in the elderly [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16:96.
- [18] Rainesalo S, Mäkinen J, Raitanen J, Peltola J. Clinical management of elderly patients with epilepsy: the use of lacosamide in a single center setting [J]. Epilepsy Behav, 2017, 75:86-89.
- [19] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. Epilepsia, 2005, 46:470-472.

(收稿日期:2018-04-18)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 4-氨基吡啶 4-aminopyridine(4-AP)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- γ -氨基丁酸 A 型受体
 γ -aminobutyric acid A receptor(GABA_AR)
- γ -氨基丁酸 B 型受体
 γ -aminobutyric acid B receptor(GABA_BR)
- α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体
 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)
- 伴多层菊形团的胚胎性肿瘤 C19MC 变异型
C19MC-altered embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR)
- 伴海马硬化的内侧颞叶癫痫
mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (mTLE-HS)
- 背侧后扣带回 dorsal posterior cingulate cortex(dPCC)
- 背侧前扣带回 dorsal anterior cingulate cortex(dACC)
- 背外侧前额叶皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
- 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
- 标准化摄取值 standardized uptake value(SUV)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
- EB 病毒 Epstein-Barr virus(EBV)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
mammalian target of rapamycin(mTOR)
- 苍白球内侧部 globus pallidus interior(Gpi)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 重组组织型纤溶酶原激活物
recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)
- 出血性梗死 hemorrhagic infarction(HI)
- 出血性转化 hemorrhagic transformation(HT)
- 错误发现率 false discovery rate(FDR)
- 大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 单纯部分性发作 simple partial seizure(PS)
- 癫痫猝死 sudden unexpected death in epilepsy(SUDEP)
- 短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多囊卵巢综合征 polycystic ovary syndrome(PCOS)
- 多形性黄色瘤型星形细胞瘤
pleomorphic xanthoastrocytoma(PXA)
- 儿童失神癫痫 childhood absence epilepsy(CAE)
- 反转时间 inversion time(TI)
- 泛酸激酶相关性神经变性病
pantothenate kinase-associated neurodegeneration(PKAN)
- 缝隙连接 gap junctions(GJ)
- 辅助性 T 细胞 helper T cell(Th)
- 复杂部分性发作 complex partial seizure(CPS)
- 富亮氨酸胶质瘤失活基因 1
leucine-rich glioma-inactivated 1(LGII)
- 腹侧后扣带回 ventral posterior cingulate cortex(vPCC)