

癫痫外科手术后病人的AED治疗 ——原则方法和选择——

刘绍明 博士

乌鲁木齐总医院癫痫诊疗中心



癫痫外科手术目标

- 首要目标：
 - 控制癫痫无发作，提高生活质量
- 次要目标：
 - 减少AED药量或剂量，减轻药物副作用

癫痫外科术后治疗观察期

专家共识：2年

问题

- | | |
|-----------|-----------|
| ■ 围手术期治疗： | ■ 长期治疗： |
| ■ 如何用药？ | ■ 用药是否调整？ |
| ■ 如何选用？ | ■ 如何选药？ |



早期研究荟萃

- 颞叶癫痫外科术后的 AED 治疗：继续术前多药治疗方案与改用卡马西平单药治疗 40 例病人 1 年随机对照比较研究显示，术后发作频率两者无差异。
Kuzniecky R, et al. Epilepsia, 1992, 33: 908
- 术后 2 月内癫痫复发，预示着病人 2 年内难以实现无发作。
Armon C, et al. Epilepsia, 1996, 37: 814
- 成功的癫痫外科术后减停 AED：回顾性研究 210 例手术后病人治疗结果（84 例停药，96 例减药）显示，再次发作风险 2 年时分别为 14% vs 3%；术后无发作持续时间对再发风险无影响，术前 MRI 正常者再发风险较大。
Schiller Y, et al. Neurology, 2000, 54: 346

癫痫术后发作的自然病程

- 顽固性部分性癫痫切除性手术后癫痫持续存在或再发占 20~60%;
- 多数癫痫再发出现在术后的第一年, 大量的集中在术后第一周或第一个月;
- 尽管癫痫的复发现象随随访时间延长而逐渐增加, 术后半年和一年无发作极好地预示着以后无发作的效果;
- 没有什么特别随访期限可以保证随后始终无发作的结果;
- 术后复发性癫痫常常持续数年, 但有些人仍然可以经过 AED 治疗实现无发作。

■ Awad IA, et al. Epilepsy surgery, Raven Press: New York, 1991, pp679



癫痫术后AED治疗原则

- 手术后药物治疗应从手术前药物调整和停用毒性较大而效果较差的药物开始；
- 术前复杂的药物疗法需尽可能简化为最有效但又对患者没有明显不良反应的单药或两种药物复合疗法；
- 考虑毒性最小的有效药物，使用所需要最小剂量来维持一种无发作或癫痫减少状态；
- 延长服用小剂量AED对晚期复发可能有好处；
- 若考虑患者系非理想效果的癫痫手术应考虑长期 AED治疗；

如何选用药物？

- 传统抗癫痫药
- 新型抗癫痫药



药物难治性复杂部分性发作癫痫前颞叶切除术后早期即可减少AED药物及用量

- 回顾分析10年间30例病人；
- 术后服药期间无发作**CP或GTC**，根据病人的自觉（控制满意）和意愿减停药物；
- 24例（80%）病人术后无发作；3例病人在二次手术后实现无发作（总90%），3例仍有发作；
- 除因**SCP**发作2例，22例无发作病人平均在术后 4.6 ± 7.2 个月（0-27个月）减停药物；
- 多药治疗比例由术前54%降至术后41%（2个月）和18%（6个月）；
- 减停药物后6例(27%)再现发作，其中3例(50%)换药或调整药量后控制发作；
- **Griffin CT, et al. Seizure, 2004, 13: 434**

新型抗癫痫药的治疗保留率和长期耐受性比较

- 单中心观察2年以上用药479人825例次。
- 保留率测评的是所有可能导致停药的原因，包括治疗无效和耐受性不佳。
- 无论用何药物，80%以上的患者在24周内停药。
- 保留率：LTG最高74.1%，ZNS60.2%，OXC 58.8%，LEV53.6%，TPM最低44.2%。
- 除左乙拉西坦以外，停药的主要原因均为药物治疗无效；LEV因无效停药的比例为5种新型AED中最低者。
- LEV停药的主要原因为行为副作用，镇静作用和疲劳。
- 成功的治疗应在获得良好的癫痫控制效果和避免副作用之间寻求平衡。



抗癫痫药物联合治疗的获益： 左乙拉西坦的临床前研究综述

- 左乙拉西坦（LEV）是一种具有独特作用机制的抗癫痫药物，对癫痫动物模型已表明具有普遍抗癫痫活性，临床证实了其明确的抗癫痫疗效。
- LEV能和目前临床应用的抗癫痫药物联用，并普遍增强其抗癫痫保护作用，和丙戊酸联用尤为显著。
- LEV对于其它抗癫痫药物的疗效增强作用，不受动物模型种类和联合治疗的影响。但LEV和增强 γ -氨基丁酸(GABA)能神经抑制作用的抗癫痫药物联用时，其增强抗癫痫保护效应的作用更为显著。

■ Kaminski RM, et al. Epilepsia, 2009; 50(3): 387-97.

外科手术失效的颞叶癫痫患者长期无发作的预后影响因素

目的: 探索外科手术治疗后6个月癫痫仍发作的颞叶癫痫(TLE)患者2年疗效的预后影响因素。

方法: 该研究共纳入86例颞叶癫痫患者，这些患者均进行术前评价(视频EEG和高分辨率MRI)，且在术后第2-6个月期间仍有癫痫发作。

结果: 术后第2年癫痫无发作率为32%，研究者发现术前检查MRI影像无异常以及继发全身强直-阵挛发作(SGTCS)的TLE患者发作常不能良好控制，而术后稀少癫痫发作(Engel 2级)和发作间期痫性放电 (*IED*) 限于同侧的患者癫痫无发作率较高。术后接受左乙拉西坦(LEV)治疗被证明是术后预后良好的独立影响因素。7例接受LEV治疗的患者中有5例癫痫无发作($P=0.006$)。

结论: 1/3的TLE患者在术后仍有癫痫发作，但最终长期无发作。建议在外科治疗失效的TLE患者，特别是在术后稀少癫痫发作、局部MRI异常、同侧颞叶棘波或术前无SGTCS的患者进行观察治疗。左乙拉西坦可能更有利于术后癫痫的良好控制。

Janszky J, Epilepsy Research 2005;64: 35-44.



左乙拉西坦对难治性部分性发作尤其是癫痫外科效果不彰者的效用

- **目的：**回顾性研究评价LEV添加治疗对部位相关性癫痫尤其是经过外科手术效果不彰者的效用。
- **方法：**选取82例难治性部分性发作患者，I组21例（25.6%）为术后患者，II组61例（74.4%）未手术。两组病例的年龄及起病年龄具可比性。发作频次减少 $\geq 50\%$ 为有反应，其余为无反应。
- **结果：**I组反应率为75.1%（16/21），包括10例（47.6%）实现无发作；II组反应率为34.3%（21/61），9例（14.7%）实现无发作。I组中12例颞叶切除患者11例有反应（91.6%），其中8例无发作；其余9例颞外手术患者5例有反应，其中2例无发作；3例有反应者用药4~9月后因严重的迟发性精神症状而停药，均在I组。
- **结论：**研究提示，癫痫外科尤其是颞叶手术后效果不彰的患者应尽早考虑添加LEV治疗，也可设想在手术干预前即予应用。临床使用中应对病人进行密切的精神病学观察。

Motamedi M, et al. Epilepsy, 2003, 44: 211

左乙拉西坦与苯妥因在幕上手术后应用的效用和耐受性比较

- **背景：** AED是神经外科手术后常用药物。欲比较LEV与PHT作为单一用药在幕上神经外科手术后癫痫预防作用。
 - **方法：** 回顾性研究。
 - **结果：** LEV单药治疗105例，1例在一周内发生癫痫；而PHT治疗210例，9例发生癫痫（ $p=0.17$ ）。在院治疗中因药物副作用需更改治疗方案者LEV组1例而PHT组38例（ $p<0.001$ ）。12个月以上的随访中，发生癫痫者分别是LEV组11/42(26%)例，PHT组42/117例（36%）（ $p=0.34$ ），64%的LEV及26%的PHT使用者保持使用原有药物。
 - **结论：** LEV和PHT均可降低术后早期癫痫的风险，而对后期癫痫的预防作用较弱。LEV早期药物相关不良反应明显少于PHT，而且随访中保留率更高。
- Milligan TA, et al. Neurology, 2008, 71: 665
- **评论！ UCB**



癫痫与功能神经外科中心

——我们的经验——

- **1998年**8月开始，乌鲁木齐总医院神经外科牵头 **筹建**癫痫诊疗中心；
- **1999年**5月引进美国Bio-logic公司的32导视频**脑电监测系统**、动态脑电记录系统及多导睡眠分析系统等三套设备；
- **2000年**开始引入专职神经内科医师进行**癫痫门诊**、临床等诊疗工作；
- **2001年**5月建立了**神经心理学检查室**，为病人提供智力测验等神经心理学评估及生活质量评估；
- **2001年**6月正式挂牌建立**癫痫诊疗中心**。
- **2004年**，中心又引进了国内最新的“**癫痫刀**”系统及四套无线蓝牙技术长程脑电监测设备（动态/视频均可）；
- **2006年**经评审后正式挂牌为**癫痫与功能神经外科中心**。

- 1999年5月--2007年12月底共完成脑电图检查**3939**人次，其中，EMU完成动态及视频监测**2402**例次。历年共有**175**例病人接受了癫痫外科手术，Engel愈后 I 级者**152**例，占**86.9%**。

- 最新统计，我们已累计完成脑电检查 **6051**人次，其中长程脑电监测**3600**人次，术中监测**213**人次。



谢谢各位专家同道！