

成人难治性部分发作性癫痫的药物治疗研究进展

张王成 综述 黄书岚 审校

【关键词】 药物难治性癫痫;部分性发作性癫痫;成人
【文章编号】 1009-153X(2017)03-0197-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 742.1

癫痫是神经科的常见疾病^[1]。约 50% 的癫痫可用单一药物完全控制,15%~25% 的癫痫通过更换或添加抗癫痫药物而治愈,但仍有 20%~30% 的癫痫无法用药物治疗控制^[2]。目前,难治性癫痫的定义尚无统一的标准。我国学者认为难治性癫痫指应用抗癫痫药物正规治疗 2 年以上仍不能有效控制,且每月发作仍在 4 次以上,严重影响患者日常生活并经全面检查并无颅内占位或中枢神经系统病变^[3]。本文就难治性癫痫的药物治疗进展进行综述。

1 左乙拉西坦

左乙拉西坦是一种二代吡咯烷类似物新型抗癫痫药物,通过结合突触或神经内分泌细胞中突触囊泡蛋白 2A 发挥作用。一项多中心临床随机对照试验结果显示左乙拉西坦作为添加治疗能将难治性部分发作性癫痫的发作频率降低 28%,其完全缓解率明显高于安慰剂治疗(10.8% vs 2.0%; $P=0.012$),且两者副作用发生率并无明显差异^[4]。一项 meta 分析显示左乙拉西坦治疗后每周部分癫痫发作频率减少 50% 以上的癫痫患者比例明显高于安慰剂对照组($OR=3.36$,95% CI 2.78~4.07; $P<0.00001$),且难治性癫痫完全缓解率也明显高于安慰剂对照组($OR=4.72$,95% CI 2.96~7.54; $P<0.00001$),而其不良反应发生率与安慰剂对照组无明显差异^[5]。目前,左乙拉西坦的最佳有效剂量仍存在一定争议^[6],其远期疗效及药物安全性仍有待进一步研究。

2 布拉西坦

布拉西坦能选择性与神经细胞突触囊泡蛋白 2A 结合,并具有钠离子通道阻滞作用。其作用方式

与左乙拉西坦相似,但与受体突触囊泡蛋白 2A 的结合力是左乙拉西坦 10~30 倍,并具有更强、更有效的抗癫痫作用^[7]。目前,布拉西坦用于难治性部分发作性癫痫的临床随机对照试验共有 5 项^[8-12],结果发现每日服用 50 mg 布拉西坦能够使患者获益最大且耐受良好。布拉西坦作为一种新型的抗癫痫药物具有良好的前景,抗癫痫效果佳且不良反应少,但作为难治性部分发作性癫痫的治疗仍有待进一步证实。

3 唑尼沙胺

既往的抗癫痫药物并不能控制所有的癫痫发作,还可能引起一系列的不良反应。大型临床随机试验显示每日 400 mg 唑尼沙胺添加治疗难治性部分发作性癫痫具有良好效果,能有效地减少癫痫发作的频率,无明显不良反应发生^[13-15]。另外,一项临床随机对照试验将患者按 2:1:1:2 随机分配到 4 组,分别每日接受不同剂量(安慰剂、100 mg、300 mg、500 mg),结果发现与安慰剂组相比,500 mg/d 唑尼沙胺能最大程度的减少难治性癫痫的发作频率(51.2% vs 1.63%; $P<0.0001$),并提高复杂部分性发作的临床疗效(52.3% vs 21.3%; $P<0.001$)^[13]。有临床随机研究显示唑尼沙胺 300~400 mg/d 能有效的控制癫痫的发作的频率并无明显不良反应^[16]。尽管多项临床试验均证实唑尼沙胺添加治疗短期内能有效的控制难治性部分发作性癫痫的发作频率,但是其最大耐受剂量仍不确定,其长期随访效果也不确定。

4 普瑞巴林

普瑞巴林主要通过电压门控式钙通道辅助蛋白($\alpha 2-\delta$)相结合而发挥抗癫痫作用,此外还能减少神经末梢突触前膜释放兴奋性神经递质谷氨酸。普瑞巴林不与血浆蛋白结合,而通过口服普瑞巴林能快速(1.5 h 以内)达到最高血药浓度并具有高达 90% 的生物利用度,此外普瑞巴林大部分经肾脏排泄且

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.03.028
作者单位:810016 西宁,青海大学附属医院神经外科(张王成);
430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(黄书岚)
通讯作者:黄书岚,E-mail:huang_shulan@msn.com

少有药物之间相互作用^[17]。2014 年,一项 meta 分析纳入 2 009 例难治性癫痫,结果表明普瑞巴林能有效地提高每周发作频率减少 $\geq 50\%$ 癫痫患者比例 ($RR=2.61$; 95% CI 为 $1.70\sim 4.01$),且能有效地使癫痫发作获得完全缓解 ($RR=2.59$; 95% CI 为 $1.05\sim 6.36$),但是与安慰剂对照组相比,普瑞巴林组共济失调、嗜睡、头晕及体重增加的发生率明显增加^[18]。一项针对普瑞巴林控释片应用于难治性癫痫的临床试验研究共纳入 323 例患者并随机分为三组,结果表明普瑞巴林控释片作为添加治疗难治性部分发作性癫痫并无明显疗效,并不能降低癫痫的发作频率及提高每周发作频率减少 $>50\%$ 癫痫患者比例,而普瑞巴林作为抗癫痫药物的安全性及耐受性却值得肯定^[19]。目前,普瑞巴林疗效仍难以确定。

5 拉科酰胺片

拉科酰胺可选择性阻断钠通道从而达到缓慢去极化的效果,此作用使得拉科酰胺能在不影响生理功能的前提下能稳定地使神经元细胞膜超极化,抑制神经元放电并减少长时程离子通道的利用^[20]。拉科酰胺能通过口服或静脉注射,生物利用度高,药物间相互作用较小。最新一项临床随机对照试验总共纳入 405 例患者并按 1:2:1 的比例随机分为 3 组,各自接受安慰剂、每天拉科酰胺片 400 mg 或每天拉科酰胺片 600 mg,结果显示口服拉科酰胺能有效的减少癫痫的发作频率,而每日服用 400 mg 拉科酰胺片更好地兼顾疗效及药物不良反应^[21]。相关的安全性研究发现口服拉科酰胺治疗难治性癫痫,21.8%伴有头昏,10.4%存在视力受损,7.4%出现嗜睡,7%出现头痛,6.5%伴有恶心不适^[22]。但是拉科酰胺的临床最佳剂量、用药途径及药物安全性仍不明确。

6 艾利西平

醋酸艾利西平是一种化学结构与卡马西平及奥卡西平相似的新型电压门控式钠通道阻滞剂,但是因其药代动力学的不同使得其具有独特的优势。每日口服艾利西平 800 mg 或 1 200 mg 均能有效地控制癫痫发作并耐受良好^[23]。但是一项大型临床 III 期随机试验发现每日服用 800 mg 或 1200 mg 艾利西平片均能有效减少治疗期间标准癫痫发生率,但是每日服用 1200 mg 艾利西平片能显著增加每周发作频率减少 $>50\%$ 癫痫患者比例 (42.6% ; $P<0.001$),但每日 800 mg 艾利西平片对此似乎并无明显作用 (30.5% ; $P=0.07$)。有研究发现,口服艾利西平片最常见的不

良反应为嗜睡、乏力、恶心、头痛及复视等^[24]。因此,口服艾利西平片能有效地控制癫痫发作,但是最佳剂量尚不明确。

7 卢非酰胺

卢非酰胺是一种三唑衍生物类的新型抗癫痫药物,能限制神经元钠离子依赖动作电位并具有细胞膜稳定作用。研究发现每日最高剂量 (3 200 mg) 的卢非酰胺能有效地控制难治性部分发作性癫痫的发作并且多数病人对该剂量耐受良好。然而,一项大型临床随机对照研究总共纳入 357 例患者并随机分为卢非酰胺组及安慰剂对照组,结果发现卢非酰胺能显著降低每月部分发作性癫痫的发作频率 (23.25% vs 9.8% ; $P=0.007$),卢非酰胺组每周发作频率减少 $>50\%$ 癫痫患者比例明显高于安慰剂对照组 (32.5% vs 14.3% ; $P<0.001$);但是服用卢非酰胺片更容易出现嗜睡、疲劳、恶心及复视等^[25]。

8 吡仑帕奈

吡仑帕奈是一种非竞争性 AMPA 受体拮抗剂,主要通过选择性作用于突触后神经元 AMPA 受体诱导细胞内钙离子水平升高从而使神经细胞兴奋性降低。目前,对于吡仑帕奈用于难治性部分发作性癫痫临床疗效及安全性的临床研究较多,影响较大且较为可信的有 5 项随机对照临床试验^[26-29],总共纳入 1 678 例难治性部分发作性癫痫患者,每日口服 4、8、12 mg 吡仑帕奈均能明显增加每周发作频率减少 $>50\%$ 癫痫患者比例,但是 8 mg 和 12 mg 吡仑帕奈均不能有效地使患者获得癫痫完全缓解,而每日口服 8 mg 吡仑帕奈较易出现头昏、嗜睡等不适,而病人对 4 mg 吡仑帕奈更易耐受。

9 其他新型的抗癫痫药物

瑞替加滨能促进神经元特异性电压门控式 K 通道 (KCNQ2/3) 的开放并延长开放时间,同时作为钾离子通道的开启者和 γ -氨基丁酸的增强剂,其在调节神经元兴奋性及抗癫痫治疗中具有重要作用^[28]。研究发现每日口服瑞替加滨 1 200 mg 可将难治性部分发作性癫痫患者的发作频率减少 44.3%,明显低于安慰剂对照组 (17.5% ; $P<0.001$),而且每周癫痫发作频率减少至少 50% 以上患者比例明显多于对照组 (44.3% vs 17.5% ; $P<0.001$);但是瑞替加滨组有 26.8% 患者因无法耐受治疗相关不良反应而退出临床试验,其中较为常见的药物不良反应有嗜睡、乏力

疲劳及泌尿系统感染等,发生率明显高于安慰剂对照组^[30]。因此,口服瑞替加滨的疗效值得肯定,能有效控制难治性部分发作性癫痫的发作,但是其最佳耐受剂量及药物不良反应仍有待进一步研究。

卡立氨酯主要通过抑制电压门控式钠通道及钙通道发挥中枢神经抑制作用,能有效地减少癫痫患者发作的频率,但能否获得癫痫的完全缓解目前尚无足够临床证据证实^[31]。卡立氨酯能在体外发挥抗癫痫作用,防治神经元异常放电,对于颅脑损伤后癫痫样放电治疗提供新途径^[32]。

综上所述,目前难治性部分发作性癫痫的治疗药物治有多种,均疗效可靠、耐受良好。每种药物均有其益处及服用风险,但是怎样择选是很大的问题。作为一个发展中国家,我国癫痫病人多且由于经济原因,多数患者得不到有效的规范治疗,因此,在诊治难治性部分发作性癫痫过程中,应根据患者实际情况选择合适的有效抗癫痫药物。

【参考文献】

[1] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2011, 52 (Suppl 7): 2-26.

[2] Gao L, Xia L, Zhao FL, *et al.* Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 103(1): 31-44.

[3] 姚 兰,孟红梅. 难治性癫痫的临床研究及治疗现状分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(6): 434-435.

[4] Wu XY, Hong Z, Wu X, *et al.* Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 398-405.

[5] Fang Y, Wu X, Xu L, *et al.* Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types [J]. *Clin Neurosci*, 2014, 21(1): 55-62.

[6] Xiao Z, Li JM, Wang XF, *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures [J]. *Eur Neurol*, 2009, 61(4): 233-239.

[7] 段晓玲,肖 农. 从左乙拉西坦到 Brivaracetam 抗癫痫药物的发展趋势 [J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(5): 550-553.

[8] French JA, Costantini C, Brodsky A, *et al.* Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial [J]. *Neurology*, 2010, 75(6): 519-525.

[9] Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 89-97.

[10] Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, *et al.* Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 38-46.

[11] Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, *et al.* Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 47-56.

[12] Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, *et al.* Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 57-66.

[13] Baulac M, Brodie MJ, Patten A, *et al.* Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(7): 579-588.

[14] 周伯庭. SCN1A 和 GABA-A 受体亚基基因多态性与卡马西平抗癫痫疗效及药物安全性研究 [D]. 中南大学, 2012.

[15] Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, *et al.* Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(6): 610-617.

[16] Lu Y, Xiao Z, Yu W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(4): 221-229.

[17] 李继川,陈春富,张 君,等. 观察普瑞巴林对因药物过度使用而致头痛患者的疗效 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(1): 9-11.

[18] Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 12(3): CD005612.

[19] French J, Brandt C, Friedman D, *et al.* Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized,

- placebo-controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(8): 1220-1228.
- [20] Doty P, Hebert D, Mathy FX, *et al.* Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1291(7): 56-68.
- [21] Chung S, Sperling MR, Biton V, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 958-967.
- [22] Paquette V, Culley C, Greanya ED, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review [J]. *Seizure*, 2015, 25: 1-17.
- [23] Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, *et al.* Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2-3): 278-285.
- [24] Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, *et al.* Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 244-253.
- [25] Krauss GL, Bar M, Biton V, *et al.* Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies [J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(1): 8-15.
- [26] French JA, Krauss GL, Biton V, *et al.* Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304 [J]. *Neurology*, 2012, 79(6): 589-596.
- [27] French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, *et al.* Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305 [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 117-125.
- [28] Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, *et al.* Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures [J]. *Neurology*, 2012, 78: 1408-1415.
- [29] Hsu WW, Sing CW, He Y, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy [J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(10): 817-827.
- [30] French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy [J]. *Neurology*, 2011, 76(18): 1555-1563.
- [31] Halford JJ, Ben-Menachem E, Kwan P, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and tolerability of adjunctive carisbamate treatment in patients with partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 816-825.
- [32] 孟曙庆, 张洪. 难治性癫痫的治疗进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(15): 7115-7119.
- (2015-08-23 收稿, 2015-11-22 修回)
-
- (上接第 167 页)
- [6] Ren H, Wei M, Yin L, *et al.* Endovascular coiling of small intracranial aneurysms using a very soft bare platinum coil: A comparison of the packing performance of new and old HyperSoft(R) helical coils [J]. *Interv Neuroradiol*, 2016, 22(1): 26-33.
- [7] Raymond J, Guilbert F, Weill A, *et al.* Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils [J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1398-1403.
- [8] 黄清海, 吕楠. 颅内动脉瘤血管内治疗结果的评估—标准化报告的必要性[J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10(2): 57-59.
- [9] Morita A, Kirino T, Hashi K, *et al.* The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2474-2782.
- [10] 王驰, 曹伟, 左乔, 等. 颅内动脉瘤血管内栓塞术后复发的影响因素分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(3): 113-117.
- [11] 中华医学会神经外科学分会神经介入学组. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10(11): 606-616.
- [12] Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1711-1737.
- [13] Thompson BG, Brown RD Jr., Amin-Hanjani S, *et al.* Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2368-2400.
- [14] 吴中学, 孙永权, 王忠诚, 等. 国产电可解脱性微弹簧圈的初步临床应用[J]. *中华神经外科杂志*, 2000, 16(1): 35-37.
- [15] 姜鹏, 穆士卿, 张友平, 等. 国产电可脱弹簧圈的初步临床应用[J]. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(7): 656-659.
- (2016-10-09 收稿, 2016-12-23 修回)