

# 局灶性癫痫患者停用抗癫痫药后的复发风险研究<sup>△</sup>

成孝林<sup>1\*</sup>,袁文<sup>2</sup>(1.盐城市第四人民医院药剂科,江苏盐城 224003; 2.盐城市第四人民医院神经科,江苏盐城 224003)

中图分类号 R971<sup>+</sup>.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0566-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.013



**摘要** 目的:评估停用抗癫痫药(AED)后成年患者局灶性癫痫复发的风险和复发的高危期,分析影响停药2年内的复发风险及相关危险因素,确定无癫痫发作2年以上的患者停药后复发的预测因素,以期为临床合理用药提供更多依据。方法:利用癫痫随访登记数据库,对2015年1月至2020年1月该院收治的108例成年局灶性癫痫患者进行随访。用Kaplan-Meier法分析复发风险和复发时间,用Cox比例风险回归模型确定预测因素。结果:108例患者中,39例出现了复发,其中8例在药物减停过程中发生,31例在完全停药之后出现。Kaplan-Meier生存曲线显示,AED停药后12、24、36、48、60、72和84个月的癫痫复发概率分别为24.0%、20.4%、8.3%、2.7%、4.6%、0.97%和0.98%。大部分复发发生于停药24个月内,尤其是停药12个月内。停药24个月后,癫痫复发的可能性下降,尤其是停药60个月后,癫痫复发率<1%,呈极低的水平曲线,仅2例患者分别在停药64个月和84个月时复发。此外,AED停药12、24、36、48和60个月癫痫复发的累积概率分别为24.0%、41.3%、48.4%、51.1%和56.9%。多因素分析发现,性别、脑电图异常、发作频率>4次/月、减药持续时间≤6个月和AED联合应用是影响癫痫复发的独立性危险因素( $P<0.05$ )。结论:成年局灶性癫痫患者停药24个月内为癫痫复发的高危期,停药60个月以上癫痫复发率<1%。对于成年局灶性癫痫患者,性别、脑电图异常、发作频率>4次/月、减药持续时间≤6个月和AED联合应用为复发的独立性危险因素。

**关键词** 局灶性癫痫;抗癫痫药;合理用药;复发

## Research on Risk of Recurrence After Discontinuation of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy<sup>△</sup>

CHENG Xiaolin<sup>1</sup>, YUAN Wen<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy<sup>1</sup>, the Fourth People's Hospital of Yancheng City, Jiangsu Yancheng 224003, China; 2. Dept. of Neurology, the Fourth People's Hospital of Yancheng City, Jiangsu Yancheng 224003, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the risk and high-risk period of recurrence after discontinuation of antiepileptic drugs (AED) in adult patients with focal epilepsy, to analyze the recurrent risk and related risk factors within 2 years of drug discontinuation, and to identify the predictors of recurrence after drug discontinuation in patients who have been epilepsy-free for more than 2 years, so as to provide more basis for rational clinical medication. **METHODS:** Using the Epilepsy Follow-up Registry database, 108 adult patients with focal epilepsy in the hospital from Jan. 2015 to Jan. 2020 were followed up. The Kaplan-Meier method was used to analyze the risk and time of recurrence, and Cox proportional risk regression model was used to determine the predictors. **RESULTS:** Among the 108 patients, 39 patients developed recurrence, 8 of which occurred during drug reduction and 31 occurred after complete discontinuation. Kaplan-Meier survival curve showed that the probabilities of recurrence at 12, 24, 36, 48, 60, 72 and 84 months after discontinuation of AEDs were 24.0%, 20.4%, 8.3%, 2.7%, 4.6%, 0.97% and 0.98%, respectively. Most recurrences occurred within 24 months of drug discontinuation, especially within 12 months of drug discontinuation. After 24 months of drug discontinuation, the probability of epilepsy recurrence decreased, especially after 60 months of drug discontinuation, with recurrence rate of <1% and a very low horizontal curve, only 2 patients recurred at 64 and 84 months of drug discontinuation, respectively. In addition, the cumulative probabilities of epilepsy recurrence at 12, 24, 36, 48 and 60 months of AEDs discontinuation was 24.0%, 41.3%, 48.4%, 51.1% and 56.9%, respectively. Multiple-factor analysis indicated that gender, electroencephalography abnormality, seizure frequency >4 times/month, dose reduction duration ≤6 months and combined use of AEDs were the independent risk factors for epilepsy recurrence in patients ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Adult patients with focal epilepsy are at high

△ 基金项目:江苏省科学技术厅科研项目(No. BK20201265)

\* 主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:juweijiaod@163.com

risk for epilepsy recurrence within 24 months of drug discontinuation, and the rate of epilepsy recurrence over 60 months of drug discontinuation is <1%. For adult patients with focal epilepsy, gender, abnormal electroencephalogram, frequency of seizures>4 times/month, duration of drug reduction  $\leq$  6 months, and combined use of AED are independent risk factors for recurrence.

**KEYWORDS** Focal epilepsy; Antiepileptic drugs; Rational medication; Recurrence

癫痫是一种以反复发作作为特征的慢性神经系统疾病,需要长期使用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AED)治疗;然而, AED的长期使用会导致患者出现一系列不良反应,降低生活质量,增加患者及其家人的经济负担<sup>[1]</sup>。约2/3的新诊断癫痫患者使用AED治疗后癫痫发作可得到有效控制,但实际临床中的关键问题是何时停止药物治疗,以及预防停药相关的癫痫复发及不良反应<sup>[2]</sup>。有指南建议,在至少2年的癫痫发作控制之后,才可以考虑停止AED治疗<sup>[3]</sup>。癫痫患者是否应该尽可能长时间地使用AED治疗既往未达成共识<sup>[4-5]</sup>。针对获得长期(至少1年)癫痫控制患者的研究结果表明,16.0%~40.2%的患者停用AED后会出现复发<sup>[6]</sup>。在以成年患者为研究对象的研究中发现,至少缓解2年后退出AED治疗的患者的复发率仍然高于继续接受AED治疗的患者<sup>[7]</sup>。有研究者将停药前较长的无癫痫发作期( $\geq$ 3年)作为持续癫痫发作缓解的预后因素<sup>[8]</sup>。但其研究大多以欧美人群为研究对象,在我国人群中,尤其是在成人患者中,局灶性癫痫的最佳停药时间仍不清楚。为了确定AED停药的最佳时机,本研究分析影响成年局灶性癫痫患者停用AED 2年内的复发风险及相关危险因素,以期临床合理用药提供更多依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2015年1月至2020年1月我院收治的108例成年局灶性癫痫患者为研究对象,其中男性69例,女性39例;年龄18~32岁,平均年龄(23.6 $\pm$ 5.2)岁;患者至少2年无癫痫发作。符合条件的患者来自我院癫痫随访登记数据库,该数据库包含详细的人口学统计信息、临床治疗信息和AED处方。纳入标准:(1)根据国际抗癫痫联盟2017年分类诊断为局灶性癫痫;(2)患者确诊时 $\geq$ 16岁;(3)接受AED治疗,连续2年以上无癫痫发作;(4)进行了脑断层扫描/磁共振成像扫描和至少1次脑电图检查;(5)随访至癫痫复发或至少1年不改变用药方案(未停药组)。排除标准:(1)合并伦诺克斯-加斯托综合征,或儿童或青少年起病的特发性局灶性癫痫者;(2)治疗依从性差(实际剂量为 $\leq$ 处方剂量的80%)或迅速停止治疗(停药时间<3个月)者;(3)合并严重的肝、肾、心及肺功能障碍者;(4)有癫痫手术史或迷走神经刺激史者;(5)合并精神分裂症或心理性非癫痫发作病史者;(6)因不良反应、经济因素、妊娠或任何其他个人因素而减少用药者。本研究通过我院伦理委员会审查通过(伦理批号:YSYL12022004)。

### 1.2 AED停药程序、患者分组和随访

退出AED治疗的定义为逐渐减少AED的剂量(至少在3个月内),最终目标为结束药物治疗,但不包括因药品不良反应、经济因素、妊娠或任何其他个人原因而导致的剂量减少。

停用或继续服用AED的决定由患者或法定监护人在听取了专业意见后自行做出。对患者进行电话随访和门诊随访,随访期间若有1次癫痫发作,即认为癫痫复发,并进行相应处理。根据患者是否出现复发,将患者分为复发组( $n=39$ )和非复发组( $n=69$ )。停止AED治疗的患者在停药后第1年每3个月随访1次,此后每6~12个月随访1次,而继续治疗的患者每隔3~6个月随访1次。对所有参与者进行随访,直至癫痫复发、停止目前的抗癫痫治疗或2021年7月31日,最短随访期为1年。

### 1.3 观察指标

纳入的主要人口统计学和临床变量,包括性别、年龄、癫痫起病年龄、癫痫发作持续时间(从首次发作至纳入前最后1次发作)、癫痫家族史(一级亲属)、首次治疗起效时间(定义为开始进行抗癫痫治疗至癫痫发作得到控制前的最后1次发作之间的时间,根据Brodie等<sup>[9]</sup>的分类,分为 $\leq$ 6个月或 $>$ 6个月)、发作频率(定义为实现发作控制之前第1次和最后1次发作之间的平均发作频率,并分为 $\leq$ 4次/月或 $>$ 4次/月、神经体格检查、癫痫类型(分为症状性或隐源性局灶性癫痫)、脑电图结果(特征形态,通常包括棘波、尖波和多棘波)和神经成像检查(头部磁共振成像或CT扫描)。

### 1.4 统计学方法

所有数据均采用SPSS 20.0统计学软件进行分析。随访终点为癫痫复发(定义为无明显诱因的癫痫复发)。采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's精确异质性检验进行单变量分析,比较复发组与非复发组患者的基线特征。复发风险比较采用Kaplan-Meier方法和Logistic检验。所有变量作为潜在混杂因素进入Cox比例风险回归模型,计算危险比(HR)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 撤药后至停药第1年内的复发情况

108例患者中,39例出现复发,其中8例在药物减停过程中发生,31例在完全停药之后出现。出现复发的患者继续或重新给予AED治疗。处方药物主要有丙戊酸盐、卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平及托吡酯,也有少量使用的苯妥英钠、苯巴比妥等。

### 2.2 癫痫患者的累积复发曲线

Kaplan-Meier生存曲线显示,AED停药后12、24、36、48、60、72和84个月的复发概率分别为24.0%、20.4%、8.3%、2.7%、4.6%、0.97%和0.98%。大部分复发发生于停药后24个月内,尤其是停药后12个月内。在最初的24个月后,癫痫复发的可能性下降,尤其是60个月后,癫痫复发率<1%,呈极低的水平曲线,仅2例患者分别在64个月和84个月时复

发。此外,AED 停药 12、24、36、48 和 60 个月癫痫复发的累积概率分别为 24.0%、41.3%、48.4%、51.1% 和 56.9%。癫痫患者的累积复发曲线见图 1。

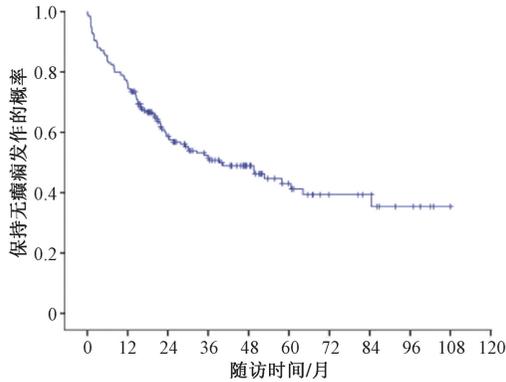


图 1 癫痫患者的累积复发曲线

Fig 1 Curve of cumulative recurrence of patients with epilepsy

### 2.3 影响患者癫痫复发的单因素分析

单因素分析发现,性别、癫痫病程、发作频率、AED 用药方式、减药持续时间和减药前脑电图表现是影响患者癫痫复发的危险因素( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 影响患者癫痫复发的单因素分析

Tab 1 Analysis on single factor affecting epilepsy recurrence

指标	特征	复发组 (n=39)	非复发组 (n=69)	统计值	P
性别	男性	13	56	24.703	<0.01
	女性	26	13		
癫痫病程/月	≤6	11	37	6.520	0.011
	>6	28	32		
发作频率/(次/月)	≤4	10	55	30.399	<0.01
	>4	29	14		
家族史	无	24	50	1.379	0.240
	有	15	19		
AED 用药方式	单药	35	33	18.774	<0.01
	多药	4	36		
发作得到有效控制时间/月	≤1	20	47	2.998	0.083
	>1	19	22		
减药前脑电图	正常	23	49	12.285	0.006
	轻度异常	8	19		
	中度异常	4	1		
	重度异常	4	0		
减药持续时间/月	≤6	18	54	11.559	0.001
	>6	21	15		

### 2.4 影响患者癫痫复发的多因素分析

将单因素分析中有意义的指标(性别、癫痫病程、发作频率、AED 用药方式、减药持续时间和减药前脑电图表现)全部纳入多因素分析,结果发现,性别、脑电图异常、发作频率>4 次/月、减药持续时间≤6 个月和 AED 联合应用为影响癫痫复发的独立性危险因素( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.5 脑电图特征

39 例患者中,23 例脑电图表现正常;12 例脑电图表现为尖波、棘慢波,部分患者同时伴有  $\theta$ 、 $\delta$  波;4 例脑电图表现为慢波,中低幅  $\theta$ 、 $\delta$  波。

表 2 影响患者癫痫复发的多因素分析

Tab 2 Analysis on multiple factor affecting epilepsy recurrence

自变量	$\beta$	SE	OR	95%CI	P
性别	1.284	0.416	3.632	1.521~10.365	0.006
脑电图异常	1.532	0.532	4.119	1.231~8.779	0.013
发作频率>4 次/月	1.471	0.669	3.021	0.876~6.631	0.029
减药持续时间≤6 个月	1.523	0.512	5.528	1.439~11.203	0.002
AED 联合应用	1.632	0.589	4.312	2.879~9.485	0.014

### 3 讨论

本研究中,成人局灶性癫痫患者的复发率为 36.11%。此外,本研究中,AED 停药后 1、2、3、4 和 5 年的累积复发风险分别为 24.0%、41.3%、48.4%、51.1% 和 56.9%。一项荟萃分析结果显示,AED 停药后 1 年的平均累积复发风险为 22.1%,2 年为 27.5%,3 年或 4 年为 33.7%,5 年或更长时间为 27.2%<sup>[10]</sup>。本研究中的复发风险与上述文献相近。

有研究结果显示,在 AED 停药前较长的无癫痫发作时间并不能降低缓解至少 2 年的成年患者停药后复发的风险<sup>[11-12]</sup>。一项前瞻性观察研究结果表明,与早期戒断(1~3 年无癫痫发作)相比,延迟戒断(3 年以上无癫痫发作)并不能降低复发风险<sup>[13]</sup>。然而,有研究得出了相反的结果。1991 年,英国医学研究理事会(MRC)AED 停药研究小组报告的一项大型随机试验结果表明,在成年患者中,停药前较长的无癫痫发作时间是复发风险的保护因素<sup>[14]</sup>。在一项针对儿童的研究中,持续较长时间的活动性癫痫只被确定为复发的 1 个重要危险因素<sup>[15]</sup>。对于成人癫痫患者,只有一项研究结果表明,持续较长时间的活动性癫痫会增加癫痫复发的风险,但在多变量分析中并不显著<sup>[16]</sup>。本研究多变量分析结果表明,快速戒断并不会增加复发风险。意大利抗癫痫联盟发表的 AED 停药指南建议<sup>[17]</sup>,应鼓励缓慢停药,并根据患者的需要和偏好调整逐渐停药的持续时间。以前被确定为成人患者戒断后复发的危险因素是继发性全身性癫痫发作、综合疗法、异常的神经学表现、智力低下以及戒断时脑电图的癫痫样异常<sup>[18]</sup>。此外,症状性癫痫综合征、停药时年龄较大等参数也被认为是癫痫复发的预测因子<sup>[11]</sup>。然而,在本研究中,上述因素并未被证实与复发率显著相关,可能是因为本研究只纳入了成人局灶性癫痫患者。

综上所述,成年局灶性癫痫患者停药 24 个月内为癫痫复发的高危期,停药 60 个月以上癫痫复发率<1%。对于成年局灶性癫痫患者,性别、脑电图异常、发作频率>4 次/月、减药持续时间≤6 个月和 AED 联合应用为复发的独立性危险因素。

### 参考文献

- [1] LEE-LANE E, TORABI F, LACEY A, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(7): 1604-1616.
- [2] VERROTTI A, TAMBUCCI R, DI FRANCESCO L, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection [J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(2): 167-173.

(下转第 574 页)