

·临床研究·

不同时机抗癫痫药物治疗脑卒中后癫痫发作的效果及预后

季思媛 李开军 冯亚南 叶丽 华奇峰

[摘要] **目的** 探讨脑卒中后癫痫发作的抗癫痫药物(AEDs)最佳治疗时机以指导临床用药。**方法** 选取脑卒中后癫痫发作患者共110例,且发作后随访时间 ≥ 12 个月,根据癫痫发生时间的不同,将研究对象分为ES组(脑卒中后2周内)41例和LS组(脑卒中后2周以上)69例,再根据首次癫痫发作后是否给予AEDs治疗分为ES治疗组、ES未治疗组,LS治疗组、LS未治疗组,对比各组在不同随访时间点再发癫痫的情况。**结果** ES组中,再次发生癫痫的患者共15例,占36.59%,LS组中,再次发生癫痫的患者共53例,占76.81%。LS组癫痫再发率明显高于ES组,差异均有统计学意义($\chi^2=17.63, P<0.05$)。ES组在随访3个月内、6个月内、9个月内、12个月内的癫痫再发率均明显低于LS组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=4.13、4.52、5.37、8.50, P 均 <0.05)。LS未治疗组在4个时间节点的癫痫再发率均明显高于LS治疗组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=7.37、4.54、4.47、6.10, P 均 <0.05);LS未治疗组在9个月内及12个月内癫痫再发率明显高于ES未治疗组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=6.08、9.42, P 均 <0.05)。3个月内、6个月内、9个月内、12个月内,ES治疗组与ES未治疗组的癫痫再发率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.03、0.02、0.01、0.01, P 均 >0.05);LS治疗组与ES未治疗组的癫痫再发率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.15、0.41、0.87、1.51, P 均 >0.05)。**结论** 脑卒中后2周后癫痫发作的患者发病后可考虑长期应用AEDs治疗,而脑卒中后2周内癫痫发作的患者不建议给予长期AEDs治疗,若给予治疗半年后未出现再发可考虑减停AEDs药物。

[关键词] 脑卒中后癫痫; 抗癫痫药物; 不同治疗时机; 临床观察

Efficacy and prognostic implications of antiepileptic drugs at different time intervals for the management of post-stroke epilepsy JI Siyuan, LI Kaijun, FENG Yanan, et al. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the best timing of antiepileptic drugs (AEDs) in post-stroke seizures to guide clinical medication. **Methods** A total of 110 patients with post-stroke seizures were enrolled and the follow-up time was ≥ 12 months. According to the different onset times of epilepsy, the study subjects were divided into an ES group (≤ 2 weeks after stroke) of 41 cases and an LS group (>2 weeks after stroke) of 69 cases. According to whether AED treatment was given after the first epileptic seizure, the patients were divided into ES treatment group, ES untreated group, LS treatment group, and LS untreated group. The recurrence of epilepsy at different follow-up time points was compared among the groups. **Results** In the ES group, there were a total of 15 patients who experienced recurrent epilepsy, accounting for 36.59%. In the LS group, there were 53 patients who experienced recurrent epilepsy, accounting for 76.81%. The recurrence rate of LS group was significantly higher than that of the ES group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=17.63, P<0.05$). The recurrence rates of epilepsy in the ES group were significantly lower than those in the LS group within 3 months, 6 months, 9 months, and 12 months of follow-up, and the differences were statistically significant ($\chi^2=4.13, 4.52, 5.37, 8.50, P<0.05$). The recurrence rate of epilepsy in the untreated group of LS was significantly higher than that in the treated group at all four time points ($\chi^2=7.37, 4.54, 4.47, 6.10, P<0.05$). The recurrence rate of

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.011.011

作者单位:310000 浙江杭州,浙江中医药大学(季思媛、冯亚南);丽水市中心医院全科医学科(季思媛、李开军、冯亚南、叶丽),神经内科(华奇峰)

epilepsy in the LS untreated group within 9 months and 12 months was significantly higher than that in the ES untreated group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=6.08, 9.42, P<0.05$). There was no significant difference in the probability of recurrent epilepsy between the ES treatment group and the ES untreated group ($\chi^2=0.03, 0.02, 0.01, 0.01, P>0.05$). There was no significant difference in the probability of recurrent epilepsy between the LS treatment group and the ES untreated group ($\chi^2=0.15, 0.41, 0.87, 1.51, P>0.05$). **Conclusion** Patients with LS may be considered for long-term use of AEDs after onset. ES patients are not recommended for long-term AEDs. If there is no recurrence after treatment for half a year, reducing or stop taking AEDs drugs can be considered.

[Key words] post-stroke epilepsy; antiepileptic drugs; different treatment time; clinical observation

随着我国老龄化社会的到来,脑卒中后癫痫在临床上越来越常见,根据发生脑卒中至首次出现癫痫的间隔时间,对脑卒中后癫痫进行分类,脑卒中后2周内出现癫痫为早发性癫痫(early-onset seizure, ES),脑卒中后超过2周后发生癫痫为迟发性癫痫(late-onset seizure, LS)^[1]。有研究报道,ES发病率为2%~33%,LS发病率为3%~67%^[2]。由于脑卒中后癫痫发病率高,如何对其进行精准的诊断和治疗成为了众多医者的研究重点。虽然临床上对于PSE广泛采用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)治疗,但不同时机应用AEDs治疗脑卒中后癫痫发作的预后也不同。本研究对脑卒中后癫痫应用AEDs的最佳时机进行了探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年10月至2023年10月丽水市中心医院神经内科住院及门诊就诊的脑卒中后癫痫发作的患者作为研究对象,纳入标准为:①年龄 ≥ 18 周岁,脑卒中前无癫痫病史,有明确诊断的脑卒中病史且之后至少癫痫发作超过一次;②患者头CT、头MRI、EEG等检查均提示放电位置与脑卒中发生位置有确定关联;③按照常规剂量正规应用AEDs或既往未应用过AEDs治疗;④第一次癫痫发作后至今超过12个月。排除标准为:①既往有癫痫病史;②未规律使用AEDs药物或用药方案不正确所引发的癫痫;③其他原因继发的癫痫发作(如低血糖/高血糖、严重离子紊乱等);④戒断反应(酒精或成瘾药物);⑤资料记录不全。共110例患者符合入组标准,其中男性76例、女性34例;首次癫痫发作年龄33~96岁。根据癫痫发作时间的不同,将研究对象分为ES组(脑卒中后至癫痫发生 ≤ 2 周)41例和LS组(脑卒中后至癫痫发生 > 2 周)69例,并根据首次发生癫痫后是否应用AEDs治疗,分为ES治疗组、ES未治疗组和LS

治疗组、LS未治疗组。ES组治疗组共27例患者,其中男性17例、女性10例,平均年龄(72.00 ± 13.57)岁;ES未治疗组共14例,其中男性11例、女性3例;平均年龄(63.36 ± 16.00)岁。LS治疗组共44例,其中男性32例、女性12例;平均年龄(68.75 ± 10.31)岁,LS未治疗组共25例,其中男性16例、女性9例;平均年龄(63.36 ± 10.20)岁。各组在年龄、性别方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 脑卒中后癫痫发作的诊断标准 ①脑卒中发生前从未出现过癫痫症状;②本病再次发生非诱发性(或反射性)的时间间隔 > 24 h;③单次非诱发性(或反射性)发作,并且在未来10年内,第二次发病的危险性和前两种非诱发性发作后再次出现的危险性差不多($\geq 60\%$);④诊断为某种癫痫综合征;⑤脑卒中后在固定时段之内发生癫痫(除外电解质紊乱、低血糖/高血糖、酸碱平衡失调、除外脑源性强直、其他原因导致的抽搐等),并通过脑电图检测发现放电部位与脑卒中发生位置大致相同^[3]。

1.3 监测指标 随访时间为12~72个月(中位数20个月)。①观察ES组和LS组在不同随访时间点(< 3 个月、3~6个月、6~12个月、 > 12 个月)的癫痫再发率;②观察ES组和LS组各亚组一年内在不同随访时间点(3个月内、6个月内、9个月内、12个月内)的癫痫再发率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行比较。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访期间内,两组间癫痫发生率及好发时间的比较见表1

表1 整个随访期内ES组及LS组癫痫再发者在不同时间的发生构成比比较/例(%)

组别	n	3 个月内	3~6 个月	6~9 个月	9~12 个月	>12 个月	总计
ES组	41	11(73.33)	3(20.00)	1(6.67)	0	0	15(36.59)
LS组	69	32(60.38)	6(11.32)	3(5.66)	4(7.55)	8(15.09)	53(76.81)*

注: *:与ES组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见, ES组中, 再次发生癫痫的患者共15例, 占36.59%, LS组中, 再次发生癫痫的患者共53例, 占76.81%, 再发率明显高于ES组, 差异有统计学意义($\chi^2=17.63$, $P<0.05$)。

ES组再发癫痫者均发生在9个月内, 其中3个月内再发的占比最高, 占总再发例数的73.33%。LS组再发癫痫者主要集中在12个月内, 其中3个月内再发的占比最高, 占总再发例数的60.38%, >12个月再发的患者占总再发例数的15.09%。

2.2 一年内ES组和LS组在各随访时间点的癫痫再发率比较见表2

由表2可见, ES组在一年内各随访时间点(3个

月内、6个月内、9个月内、12个月内)的癫痫再发率均明显低于LS组, 差异均有统计学意义(χ^2 分别=4.13、4.52、5.37、8.50, P 均 <0.05)。

表2 ES组和LS组一年内各随访时间点再发癫痫概率比较/例(%)

组别	n	3 个月内	6 个月内	9 个月内	12 个月内
ES组	41	11(26.83)	14(34.15)	15(36.59)	15(36.59)
LS组	69	32(46.38)*	38(55.07)*	41(59.42)*	45(65.21)*

注: *:与ES组同随访时间点比较, $P<0.05$ 。

2.3 一年随访时间内各亚组的癫痫再发率比较见表3

表3 各亚组在各随访时间点癫痫再发率比较/例(%)

组别	n	3 个月内	6 个月内	9 个月内	12 个月内
ES治疗组	27	7(25.93)	9(33.33)	10(37.04)	10(37.04)
ES未治疗组	14	4(28.57)	5(35.71)	5(35.71)	5(35.71)
LS治疗组	44	15(34.09)	20(45.45)	22(50.00)	24(54.55)
LS未治疗组	25	17(68.00)*	18(72.00)*	19(76.00)*#	21(84.00)*#

注: *:与LS治疗组比较, $P<0.05$; #:与ES未治疗组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见, LS未治疗组在4个时间节点的癫痫再发率均明显高于LS治疗组, 差异均有统计学意义(χ^2 分别=7.37、4.54、4.47、6.10, P 均 <0.05); LS未治疗组在9个月内及12个月内癫痫再发率明显高于ES未治疗组, 差异均有统计学意义(χ^2 分别=6.08、9.42, P 均 <0.05); ES治疗组与ES未治疗组的癫痫再发率比较, 差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.03、0.02、0.01、0.01, P 均 >0.05); LS治疗组与ES未治疗组均癫痫再发率比较, 差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.15、0.41、0.87、1.51, P 均 >0.05)。

3 讨论

关于脑卒中患者发生癫痫后是否应该立即给予AEDs治疗一直是国内外研究的热点, 给药不及时会延误病情, 过早给药又存在过度治疗等一系列问题。老年人为脑卒中后癫痫高发人群, 身体状态较差且多合并其他疾病, 同时服用的药物类型相对较多, 若加入长期AEDs治疗, 可能出现药物间的相互作用, 造成药物的动力学及效力学发生改变, 甚

至影响AEDs治疗效果, 因此确定最佳AEDs治疗时机非常重要。因为癫痫易反复发作, 长期应用AEDs会产生较大的副作用^[4], 所以应用AEDs必须在癫痫明确诊断以后。如果无法明确癫痫发作的类型, 则有必要进行一段时期的随访观察之后再决定下一步用药。

本研究控制年龄、性别等因素, 通过定期随访的方式, 尝试通过对比不同AEDs治疗时机来观察PSE患者癫痫的发生情况。本研究结果显示, 首次发生脑卒中的ES患者, 如果立刻进行AEDs治疗, 癫痫在1年内的复发率较ES未治疗组无明显下降, 针对这一问题, 诸多研究者进行了分析, 认为这种结果可能与疾病本身相关^[5]。考虑到长期进行AEDs治疗的副作用, 同时为了不增加患者家庭的负担^[6,7], 建议首发癫痫的ES患者可暂时不给予长期AEDs治疗。但本次研究结果显示LS未治疗组癫痫再发率明显高于LS治疗组, 且在9个月内和12个月内两个时间节点明显高于ES未治疗组, 该结果均提示临

床首次LS后应考虑尽早启动长期AEDs治疗,以减少癫痫再发风险。本次研究结果显示,6个月内ES组癫痫再发人数占总再发人数的93.33%,LS组6个月内癫痫再发人数占总再发人数的71.70%,提示无论ES患者还是LS患者,不管是否接受治疗,癫痫在6个月内的再发率达到了峰值。然而,ES组在12个月后不再出现新增的癫痫再发病例,而LS组则随着病程延长,癫痫再发人数仍持续增加。这也提示临床,对于ES患者,长期AEDs治疗不建议立刻进行,如果已经对患者进行了治疗,6个月如未出现再发,即可考虑AEDs药物减量或停用。

现如今,针对脑卒中患者病后首次发生癫痫的情况,除常规治疗以外,如何选择给予长期AEDs治疗的时机并未统一^[8-10]。但多数研究者不建议脑卒中后发生癫痫之前对其进行预防性治疗。还有部分研究是针对隐源性癫痫的,其指出,在发病早期对患者应用AEDs虽然短期内可以降低癫痫的再发,但其远期疗效却无法确定^[11,12]。Tanaka等^[13]和Auvin^[14]的研究显示脑卒中后ES患者癫痫再发率不足43%,而LS患者癫痫再发率则较高介于54%~90%之间。本研究结果与其大致相同,在研究全程中,ES组与LS组癫痫再发率分别为36.59%、76.81%。有研究认为LS患者较ES患者再发癫痫的可能性高,更大的原因可能与患者脑卒中后,二者之间发生的机制差异有关^[15,16]。

综上所述,对于LS患者,可以考虑长期的AEDs治疗,而ES患者不建议给予长期AEDs治疗,若给予治疗半年后未出现再发可考虑减停AEDs药物。

参考文献

- 1 张悦,荣阳,荣根满.脑卒中继发性癫痫的临床治疗分析与前瞻性研究[J].中国医药指南,2017,15(5):66-67.
- 2 Chen TC,Chen YY,Cheng PY,et al.The incidence rate of post-stroke epilepsy:A 5-year follow-up study in Taiwan[J].Epilepsy Res,2012,102(3):188-194.
- 3 Fisher RS,Acevedo C,Arzimanoglou A,et al.ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy[J].Epilepsia,2014,55(4):475-482.
- 4 Chang BS.Cannabidiol and serum antiepileptic drug levels: The ABCs of CBD with AEDs[J].Epilepsy Curr,2018,18(1):33-34.
- 5 李凤鑫.卒中后癫痫的临床特点和抗癫痫药物治疗转归[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(69):13557.
- 6 曹凤,吴方建.某院住院患者抗癫痫药物临床应用药物相关问题的调查分析[J].中国药师,2018,21(2):268-272.
- 7 贺诚,刘文.五种抗癫痫药物应用分析[J].中国处方药,2017,15(10):3-5.
- 8 胡小伟,高薇,方琪.长程视频脑电图联合减停抗癫痫药物在癫痫术前评估中的应用进展[J].中华神经医学杂志,2017,16(2):209-213.
- 9 李立婷,毓青,燕鑫鑫,等.卒中后癫痫发作的长期抗癫痫药物治疗时机[J].癫痫杂志,2017,3(1):22-26.
- 10 夏露,欧舒春,夏莉,等.抗癫痫药物早期治疗反应预测癫痫患者长期结局的价值[J].卒中与神经疾病,2018,25(1):105-107,111.
- 11 Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N.Optimizing therapy of seizures in stroke patients[J].Neurology,2006,67(12 Suppl 4):S3-9.
- 12 Fauser S, Soellner C, Bien CG, et al. Intrathecal immunoglobulin synthesis in patients with symptomatic epilepsy and epilepsy of unknown etiology ('cryptogenic')[J].Eur J Neurol,2017,24(9):1188-1190.
- 13 Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy[J].Neurochem Int,2017,107:219-228.
- 14 Auvin S. A common language of seizures and epilepsies: International league against epilepsy 2017 classifications [J].Dev Med Child Neurol,2018,60(4):329-329.
- 15 Prideaux L, Barton S, Maixner W, et al. Potential delays in referral and assessment for epilepsy surgery in children with drug-resistant, early-onset epilepsy[J].Epilepsy Res,2018,143:20-26.
- 16 Tuijl VJH, Raak VEP, Oostenbrugge VRJ, et al. The occurrence of seizures after ischemic stroke does not influence long-term mortality: A 26-year follow-up study[J].J Neurol,2018,265(8):1780-1788.

(收稿日期 2024-06-09)

(本文编辑 葛芳君)