

癫痫研究投入和疾病负担存落差

癫痫在全球疾病负担中排名第四,但由于缺乏资金支持,相关研究开展较少

▲广东省人民医院神经内科 秦兵

癫痫是神经系统最常见的严重、慢性疾病。全球约有6500万癫痫患者,与癫痫发作相关的致残、死亡、并发症、耻辱感和治疗成本给全社会带来了沉重的负担。为使癫痫患者过上高质量的生活,各方需加强重视及合作力度,填补目前存在的对癫痫认知、诊断、治疗、宣传、教育、立法、研究等方面的缺口。

概况

实用性新定义 便于癫痫临床界定

鉴于癫痫和癫痫发作的概念性定义难以用于日常临床实践,2014年,国际抗癫痫联盟(ILAE)制定了癫痫的实用性定义。根据实用性定义,符合下列任一条件可认定为癫痫:(1)至少2次非诱发(或反射性)发作,且2次发作间隔>24h;(2)1次非诱发(或反射性)发作,未来10年内再次发作的可能性与2次非诱发发作后再发风险相当(≥60%);(3)诊断为某种癫痫综合征。

符合以下条件可认定为癫痫不再发作:年龄依赖性癫痫综合征的患者已超过患病年龄;至少10年无发作且停用抗癫痫药物≥5年者。该定义区分了非诱

发性发作和诱发性但非反射性发作(或急性症状性发作)的差异。后者由于诱发因素作用暂时降低了发作阈值,与持久的易感性无关,因而不可考虑为癫痫。

在高收入国家,癫痫患者总死亡率是一般人群的2~5倍,而在低收入国家,则为一般人群的37倍,尤其是10~29岁的年轻人。合并症增加癫痫的负担,并影响药物的选择和预后。合并症可以是诱因(如脑血管病引发癫痫)或结果(如抗癫痫药所致的抑郁或肥胖)。一些精神合并症是癫痫的危险因素,而癫痫也增加了精神合并症发病率,说明其存在共病机制。

诊断

技术进步 提高病灶检出率

诊断癫痫发作可根据患者和目击者对发病情况准确、系统的描述,可能并不需要进行特定的检查。智能手机的使用为病情的描述带来便利,患者家属可通过手机拍摄视频,记录癫痫发作情况。但由于许多医生缺乏发作的症状学知识,难以区别癫痫发作和惊厥性晕厥,因此非癫痫发作等其他疾病,从而导致大量误诊。

成像技术和图像采

集、后处理与分析的进步,使一些细微病灶的检测成为可能。此外,抗NMDA受体、抗GABAB受体、Kv1钾通道-富含亮氨酸复合物1、接触蛋白相关蛋白-2抗体相关的检测手段的进步,提高了新型自身免疫性脑炎的鉴定。阵列比较基因组杂交、癫痫候选基因阵列、全基因组测序的发展,促进罕见癫痫疾病中新发现的基因突变的发现。

治疗

治疗手段均有进展 但相关临床研究仍不足

药物治疗

总体而言,约70%患者接受恰当药物治疗后可达到无发作。英国国家优化卫生与保健研究所(NICE)指南建议选药原则应考虑发作类型、综合征及年龄、性别和合并症等。虽然抗癫痫药物如卡马西平和丙戊酸盐仍有优先选择价值,但一些新型抗癫痫药物因其耐受性较高、药物间相互作用较少,而越来越多地用于

初始治疗(图1)。

就局灶性癫痫而言,新型抗癫痫药较传统药物在疗效上并无明显改善,但每种抗癫痫药都有鲜明特点,可针对特定人群优选。全面性癫痫随机单药治疗的临床研究较少,严重影响临床治疗。目前仅1项关于儿童失神癫痫(453例)的长期、双盲试验,提示乙琥胺和丙戊酸盐较拉莫三嗪有明显优势,

但丙戊酸盐所致注意力障碍率最高,因而乙琥胺是治疗儿童失神癫痫的最佳药物。

如果患者对最初的抗癫痫药物无效,其他抗癫痫药物成功的可能性会降低。对单药治疗未能成功控制发作的患者,联合用药有一定优势。虽尚无循证依据支持,但联合用药在耐药性癫痫患者中运用较为广泛,且未增加不良反应。

主要作用机制	主要作用机制	每天有效维持剂量	备注
醋艾司利卡西平 电压依赖性钠通道阻滞	添加治疗伴或不伴继发性全面性发作的成人局灶性发作	800~1200 mg, 每日1次	艾司利卡西平前药,奥卡西平主要活性代谢物
拉科酰胺 加快电压依赖性钠通道缓慢失活的过程	添加治疗≥16岁患者伴或不伴继发性全面性发作的局灶性发作	200~400 mg/d, 每日2次	药代动力学相互作用少;初步数据显示,当与非钠通道阻滞剂联用时,耐受性改善
吡仑帕奈 谷氨酸AMPA受体非竞争性拮抗剂	添加治疗≥12岁患者伴或不伴继发性全面性发作的局灶性发作	4~12 mg, 每日1次	当与卡马西平、苯妥英钠、奥卡西平联用时,血药水平可下降2~3倍;批准剂量为每日1次
瑞替滨(依佐加滨) 强化KV7通道介导的神经元M型钾电流	添加治疗≥18岁的药物难治性癫痫,伴或不伴继发性全面性发作的局灶性发作,其他适当药物组合已证明疗效不足或无法耐受	600~1200 mg/d, 每日3次	长期研究报告显示较高比例地出现眼组织(包括视网膜)、皮肤、嘴唇和指甲变色。因此瑞替滨应作为最后使用的药物,在用药前和用药过程中都是必须进行眼科检查
卢非酰胺 电压依赖性钠通道阻滞剂	添加治疗≥4岁患者Lennox-Gastaut综合征相关的发作	根据年龄和给药方案而变化,每日2次	当与丙戊酸联用时,血药浓度上升,特别是在幼儿中;卢非酰胺是细胞色素CYP3A4诱导剂。
司替戊醇 强化GABA能传递	与氯巴占和丙戊酸钠联合,添加治疗难治性全面性强直-阵挛性发作伴婴儿严重肌阵挛性癫痫	50 mg/d, 每日2~3次	司替戊醇抑制同时使用的抗癫痫药物的代谢,因此需要作出相应的剂量调整

图1 2006年后上市的抗癫痫药物

手术治疗

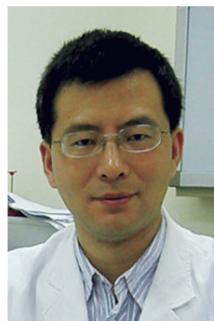
手术治疗包括手术切除、破坏或离断癫痫脑组织和神经刺激术。手术切除适用于药物难治性局灶性癫痫患者,约一半患者术后长期无发作。美国神经病学学会建议,局灶性癫痫患者,伴或不伴继发性全面性发作,使用一线抗癫痫药治疗失败后应考虑转诊癫痫外科中心。但近年来美国年手术量并未增长,且术前癫痫持续平均时长达17年。资源限制、种族差异、患者对手术风险的误解及对新型抗癫痫药物过度乐观是延迟转诊的主要原因。最近加拿大研究者开发出一临床决策工具,协助临床医生评估手术可能受益者。

精确定位致痫灶对手术改善癫痫发作非常重要,而无创性神经影像和神经电生理技术的进步为此创造了条件。立体脑电图越来越多地应用于复杂癫痫病例,也可对致痫区进行热凝治疗,根除脑室周围致痫性结节性异位。重复单脉冲刺激、远距长程脑电图监测、颅内电极脑电图高频振荡等有助于更好地识别致痫区和评估功能区。

深入理解多脑叶致痫区和多灶性致痫灶等癫痫网络,识别和切除整个致痫组织可增加无发作率。对于颞叶内侧癫痫患者,放射外科手术已被证明为一种安全有效的方案,可代替

切除性手术。癫痫微创手术,如立体定向海马杏仁复合体射频毁损和激光致痫灶消融技术,尚待更多临床证据。

神经刺激适用于耐药且不施行切除手术的癫痫患者。迷走神经刺激运用最为广泛,在过去15年,全球超过7万癫痫患者接受该疗法。研究显示,半数以上患者发作减少50%以上,但仅不足5%的患者无发作。新型技术还包括经皮迷走神经和三叉神经刺激,结果令人鼓舞,但仍需进一步临床证实。大脑深部刺激只限于严重癫痫患者,需进一步研究确定侵袭性神经刺激的风险效益比。



秦兵 教授

挑战

加大研究投入与节约成本并重

目前,癫痫的认知、诊断、治疗、拥护、教育、立法和研究等方面尚存在一系列不足。由于疾病的复杂性和异质性,医疗卫生专业人员对癫痫发作类型及相关疾病缺乏了解,未能及时确诊并制定合适的治疗方案。公众缺乏癫痫知识,以致对癫痫患者产生偏见、侮辱和歧视,亟待加强相关教育和立法保障癫痫患者权利。

在全球疾病负担研究中,癫痫在220种疾病中排名第四,但由于缺乏资金支持,相关研究开展较少。根据目前现状,今后研究方向主要为对癫痫发生和发展过程的更深入理解、预防有危险因素者癫痫发生、明确耐药机制和开发更有效的治疗手段应对难治性癫痫及癫痫合并残疾问题。遗传学领域的突破,特别是对癫痫异质性的了解可促进这些目标的实现。此外,开发生物标志物、创新研究模型、选择合适替代终点等可减少临床试验成本。

合作可分享更多临床数据和经验,国际抗癫痫病联盟、国际癫痫病友会和WHO的合作确保了癫痫一直处于人类抗击疾病的前线位置。