

文章编号：1672-3384 (2004)-06-0001-05

抗癫痫药物选评

【作者】 王汝龙
北京友谊医院 (北京 100050)
【中图分类号】 R971.6

【文献标识码】 B

1 概述

癫痫是由大脑神经元异常放电所致，主要表现为突然发生反复发作的意识丧失、肢体抽搐、精神和行为障碍。按 1981 年国际分类，分为全身性发作和部分性发作等。按 1985 年提出、1989 年修订的癫痫综合征分类，分为 4 型，即局灶型、全身型、未能判断为局灶型或全身型以及特殊综合征。按 2001 年的国际分类，是将癫痫发作类型总体上分为自限性发作和持续性发作两大类型，然后再分别将两种类型进一步分为全面性发作和局灶性发作两类。而目前我国仍采用 1989 年的癫痫综合征分类和 1981 年癫痫发作的分类。

2 进展概况

目前一般将 20 世纪 90 年代以前上市的抗癫痫药 (AED) 称为老的 AED (常规 AED)，而将 20 世纪 90 年代以后批准上市的药物称为新的抗癫痫药，被美国 FDA 批准的新抗癫痫药共有 8 种。见表 1 及表 2。

表 1 20 世纪 90 年代以前上市的抗癫痫药

	化学分类	代表性药物
酰胺类	乙内酰胺类	苯妥英钠
	丙内二酰胺类	苯巴比妥
脲类	二苯并氮草类	卡马西平
酰胺衍生物	丁二酰亚胺类	乙琥胺
	噁唑烷酮类	三甲双酮
苯二氮草类	七元亚胺内酰胺类	地西洋
脂肪酸类	丙戊酸钠	

表 2 20 世纪 90 年代在美国上市的新抗癫痫药

化学分类	代表性药物		
	中文名	外文名	商品名
单糖类	托吡酯	Topiramate	Topamax, 妥泰
苯三嗪类	拉莫三嗪	Lamotrigine	Lamictal, 利必通
氨基酸类	加巴喷丁	Gabapentin	Neurontin, 诺立汀
	噻加宾	Tiagabine	Gabitril
二苯并杂氮草类	奥卡西平	Oxcarbazepin	Trileptal, 确乐多
酰胺类	非尔氨酯	Felbamate	Felbatol, 非氨酯
	左乙拉西坦	Levetiracetam	Keppra
磺胺类	唑尼沙胺	Zonisamide	Zonegran, 唑利磺胺

3 作用机制 (见表 3)

AED 按作用机制可分为两大类：中枢神经元递质及受体调节剂和中枢离子通道调节剂。中枢神经元调节剂包括 γ -氨基丁酸 (GABA) 调节剂和谷氨酸调节剂；中枢离子通道调节剂包括钠通道调节剂和钙通道调节剂。

3.1 中枢离子通道调节剂

3.1.1 钠通道阻滞药 主要有脲基类抗癫痫药，包括内酰胺 (苯妥英钠) 类和脲基 (卡马西平) 以及丙戊酸钠等传统性 AED，新一代的 AED 有托吡酯、拉莫三嗪、奥卡西平、唑尼沙胺以及非尔氨酯等。

3.1.2 T-钙通道阻滞药 主要有传统性药物丁二酰亚胺类的乙琥胺和噁唑烷酮类的三甲双酮。

3.2 中枢神经元递质及受体调节剂

氨基酸是重要的中枢神经递质，癫痫症的发作原因可能源于病灶谷氨酸释放增加和 (或) GABA

释放减少，所以增强 GABA 能神经传递功能和减少谷氨酸能神经传递功能是治疗癫痫药物的主要机制。

作为中枢神经递质的氨基酸主要有中性氨基酸 GABA 和酸性氨基酸谷氨酸和天门冬氨酸。

3.2.1 中性氨基酸 GABA 是抑制性的氨基酸，这种抑制作用是通过受体激动引起的，激动时增加膜对氯离子的通透性。GABA 受体可分为两种类型：GABA_A 和 GABA_B，通常不单独标明时一般是指 GABA_A 受体。激动 GABA 的 AED 属于增强 GABA 能神经的药物。

3.2.2 酸性氨基酸的谷氨酸和天门冬氨酸是兴奋性的氨基酸，这种兴奋作用是激动受体所引起的，谷氨酸受体可分为两类：离子选择性离子性受体和代谢介质性受体，而离子性受体根据其配体特异性又分为 3 种亚型，即 AMPA 型（ α -氨基-3-羟基-5-甲基异噁唑-4-丙酸酯）受体、NMDA 型（N-甲基-D-天冬氨酸）受体和 KA（Kainate）受体。与 AED 有相关性的主要是离子型受体。抑制谷氨酸受体的 AED 属于降低谷氨酸能神经的药物。

表 3 AED 的作用机制

	Na ⁺	T-Ca ²⁺	GABA	谷氨酸
苯妥英钠	3+		+	
卡马西平	3+		+	
苯巴比妥	2+		2+	2+
丙戊酸钠	2+	+		+
乙琥胺		3+		+
地西洋	+		3+	
奥卡西平	3+		+	
拉莫三嗪	2+			2+
噻加宾			3+	
加巴喷丁	+		2+	
左乙拉西坦			2+	
托吡酯	2+		2+	2+
非尔氨酯	+		+	2+

注：3+：为主要作用机制；2+：可能有临床意义；+：仅有试验性的作用或仅见于超过治疗浓度时。

4 新的 AED 评价

4.1 奥卡西平

奥卡西平（Oxcarbazepine）化学结构与卡马西平非常相似，都属于丙咪嗪类衍生物，是 10-酮基卡马西平，且适应证相同，但毒性较小，耐受性好。奥卡西平属于前体药物，其 T_{1/2} 仅为 1~2h。在体内快速转化为 10，11-二氢-10-羟基卡马西平，其 T_{1/2} 为 8~12h，奥卡西平产生的过敏反应较少，而且很少与卡马西平产生交叉反应。另外奥卡西平诱导肝药酶的作用比卡马西平小，药物相互作用很少，而低钠血症不良反应发生率与卡马西平相似。

奥卡西平和卡马西平在化学结构上都具有丙咪嗪类共同结构，属于二苯并杂氮羧化合物，是脲基类化合物，它们的脲基部分 -NH-CO-NH₂ 的氮在杂环上，三维结构研究显示，它们的空间结构和酰脲类苯妥英相似。

4.2 拉莫三嗪

拉莫三嗪（Lamotrigine）属于苯基三嗪类衍生物，其作用机制与苯妥英钠相似，通过阻滞钠通道产生抗癫痫作用。

拉莫三嗪口服易吸收，蛋白结合率只有 55%。具有线性药代动力学，通过葡萄糖醛酸化，被代谢成 2-N-葡萄糖苷酸，再随尿排泄。其不良反应包括头痛、头晕、复视、恶心、嗜睡和皮疹。如果从小剂量开始缓慢给药可以减少皮疹的发生。拉莫三嗪的 T_{1/2} 约为 24h；同时服用酶诱导剂可使半衰期缩短为 13~15h。拉莫三嗪可以有效地治疗成人部分性发作。有效剂量为 200~300mg/d，血浆治疗浓度约 3μg/mL。丙戊酸可以导致药物半衰期增加两倍。服用丙戊酸的病人，拉莫三嗪的起始剂量必须按单药治疗起始剂量的一半渐增。

4.3 噻加宾

噻加宾（Tiagabine）是六氢烟酸的衍生物，通过抑制 GABA 再摄取而升高脑中 GABA 的水平，在临床试验中，它对部分性发作和全身性强直阵挛发作均有效，成人的有效剂量约 16~48mg/d，分

3~4次服。噻加宾生物利用度是100%，蛋白结合力较高。 $T_{1/2}$ 约5~8h，与其他抗癫痫药物合用时 $T_{1/2}$ 减少到2~3h。食物可以降低血浆峰值浓度而不降低AUC。肝功能不良可引起噻加宾的清除率轻度降低，但是该药不抑制或诱导肝药酶，噻加宾不影响苯妥英或卡马西平的血浆浓度。不良反应有头晕、无力、神经质、震颤、抑郁和情绪不稳，过敏体质的病人服用可有皮疹反应。

4.4 加巴喷丁

加巴喷丁 (Gabapentin) 是一种氨基酸类化合物，是在GABA的 β -碳原子上加一个亲脂性的环己烷基团，即1-甲氨基-环己烷乙酸，由于其结构中具有与GABA相似的药效团，所以它能通过降低GABA的代谢或促进GABA的非突触释放产生抗癫痫作用。常见的不良反应有嗜睡、头晕、共济失调、头痛和震颤等。

不经过肝脏代谢，也不诱导肝药酶为加巴喷丁的重要特点。它的药代动力学是线性的。它不和血浆蛋白结合。与其他药物之间的相互作用微小到可以忽略。以原形通过肾脏排泄。 $T_{1/2}$ 很短，只有5~8h。每日服用2~3次。目前国内已投产上市。

4.5 左乙拉西坦

左乙拉西坦 (Levetiracetam, 商品名 REPPRA) 是吡咯烷酮类衍生物，是吡拉西坦衍生物中的左旋乙基吡拉西坦，化学名为 α -乙基-2-氧-1-吡咯烷乙酰胺的左旋体，于1999年经美国FDA批准，用于成人部分性癫痫发作。

左乙拉西坦可抑制部分性和继发性全身性强直阵挛性癫痫的发作，但对电休克和戊四氮诱发的癫痫发作无效，临床上对部分性和继发全身性强直阵挛性发作有效。其抗癫痫发作的作用机制不清楚。无证据证明有电压门控钠通道作用，或GABA介导或谷氨酸介导的突触传递作用。在大鼠脑膜上已鉴定出一个立体选择性结合位点，但此位点的分子特性仍不清楚。

左乙拉西坦口服后可迅速地几乎完全吸收。95%的药及其代谢物经尿排出，其中65%为原形

药，24%的药经乙酰胺基水解而代谢。它与细胞色素P450酶或葡糖醛酸化酶无作用，因而避免了同其他抗癫痫药、口服避孕药或抗凝药的相互作用。对成人顽固性部分性癫痫发作的临床试验显示，左乙拉西坦加用其他抗癫痫药优于安慰剂。单药治疗的效果正在研究中。

此药耐受性好。最常见的不良反应为嗜睡、无力和头晕。目前国内正在验证其对部分性或继发全身性发作的疗效和耐受性。

4.6 托吡酯

托吡酯 (Topiramate) 是一个被取代的单糖，属于吡喃果糖衍生物，像苯妥英和卡马西平一样，它的作用机制可能是阻断电压依从的钠通道。它可能还通过作用在与苯二氮草或巴比妥类不同的位点增强对GABA的抑制作用，它还抑制AMPA受体的兴奋性作用，托吡酯的抗惊厥作用是通过这3种作用机制而产生的。托吡酯的吸收很快，生物利用度为80%。其吸收不受食物的影响，蛋白结合率低(15%)，只有部分代谢(20%~50%)成无活性代谢产物。从尿中排泄，半衰期约24h。具有线性药代动力学。肾衰和肝功能损害时血药浓度升高。有复杂的药物相互作用，但主要是对托吡酯浓度的影响，而对其他AED的浓度没有影响。托吡酯可以降低避孕药的作用，使雌激素的需要量加大。

单药治疗试验显示它对部分性和全身性强直-阵挛性发作有效。一般剂量范围是200~600mg/d，有些病人能耐受大于1000mg/d的剂量。起始剂量通常为25mg/d，缓慢加量以避免不良反应。剂量相关的不良反应最常发生在前4周，有嗜睡、疲倦、头晕、认知障碍、感觉异常、神经质和精神错乱；还有报道有尿石症发生。虽然有上述不良反应，但治疗中断者仅占15%。动物模型有致畸作用发生，但是少数服用托吡酯的孕妇还未发现严重的致畸作用，有的西方国家因此而停用。而在日本则发现肾结石发生率很低，可能与人种不同有关。

4.7 唑尼沙胺

唑尼沙胺 (Zonisamide) 是一种磺胺衍生物, 它能有效地治疗部分性发作和全身性强直-阵挛性发作。生物利用度高, 具有线性药代动力学, 蛋白结合率低, 经肾脏排泄, $T_{1/2}$ 约 1~3d。不良反应有嗜睡、认知障碍。唑尼沙胺与其他抗癫痫药之间无相互作用。对此药的引起肾结石的不良反应尚有争议。

4.8 非尔氨酯

非尔氨酯 (Felbamate) 属于氨基甲酸酯类, 与甲丙氨酯 (眠尔通, Meprobamate) 同属氨基甲酸酯类, 已经在美国和一些欧洲国家得到验证并且上市。对一部分部分性发作的病人有效, 但它引起的再生障碍性贫血和严重的肝炎发生率很高, 所以只能作为顽固性 (难治性) 癫痫的三线药物。非尔氨酯的 $T_{1/2}$ 是 20h (当服用苯妥英或卡马西平时则较短), 其代谢产物无活性, 约 50% 以原形从尿中排泄。当与其他抗癫痫药物合用时, 非尔氨酯增加苯妥英和丙戊酸的血浆浓度, 降低卡马西平的血浆浓度。

成人的常用剂量是 2 000~4 000mg/d, 有效血浆浓度是 30~100 μ g/mL。非尔氨酯除了用于部分性发作, 还对 Lennox-Gastaut (一种小儿癫痫性脑病) 综合征的发作有效, 在其他广谱新 AED 无效时, 该药可在医生的监护下应用。

5 AED 的临床选择

选择抗癫痫药时应首先考虑疗效和不良反应。

不同的抗癫痫药对不同类型发作的作用及程度是不一样的; 有时对某些类型难治的癫痫综合征的治疗需同时使用多种药物, 因而在使用前应了解各种抗癫痫药的药代动力学及相互作用; 抗癫痫药使用后均有不同程度的不良反应, 与剂量 (包括起始剂量、如何增加剂量和维持剂量等)、用药途径及同服药物有关。

国内以前的选择原则是全身性发作首选丙戊酸钠或部分性发作首选卡马西平。

从 1993 年起, 8 种新型 AED 在美国得到应用, 除非尔氨酯外, 其他 7 种新型抗癫痫药物对常规抗癫痫药物控制不良的癫痫患者的疗效是肯定的。对于那些使用常规抗癫痫药物出现严重不良反应的癫痫患者, 新型抗癫痫药物无疑为他们带来了希望。越来越多的研究表明, 这些新药可能对多种类型的癫痫发作有效, 单药治疗与联合用药均可。新 AED (除非尔氨酯外) 与目前常用的 AED 相比有许多优点: 抗发作谱广, 安全性高, 不良反应少, 线性药代动力学, 不会或很少与血浆蛋白结合, 不诱导肝代谢酶, 与其他抗癫痫药没有或很少有相互作用。见表 4。

新 AED 对难治性癫痫有很好的疗效, 甚至对治疗非常困难的癫痫如婴儿痉挛、Lennox-Gastaut 综合征也有一定疗效。

6 《阐明新癫痫药物作用的指南》

2004 年美国神经学学会、美国癫痫学会和米国医学会制定了《阐明新癫痫药物作用的指南》

表 4 新的 AED 的药动学特征

	吸收	生物利用度	蛋白结合率%	$T_{1/2}$ (h)	药动学	肝代谢%	肾排泄%
奥卡西平	完全	高	40	2	线性	肝代谢	—
加巴喷丁	较好	剂量依赖性	低	6	线性	肝代谢	肾排泄
拉莫三嗪	完全	高	55	32.8	线性	肝代谢 (结合)	—
噻加宾	完全	高	96	7~9	线性	肝代谢 (P450)	—
托吡酯	较好	高	低	18~23	线性	20	80
非尔氨酯	较好	高	低	20~23	线性	肝代谢 (结合)	50
唑尼沙胺	完全	高	低	63	线性	肝代谢 (结合)	—
左乙拉西坦	完全	高	低	7	线性	—	肾排泄

(Guidelines Clarify Role of New Antiepileptic Drugs), 该指南的主要内容可归纳为以下两个方面:

6.1 新发病的药物选择

6.1.1 新诊断的部分性(混合性)癫痫的单一疗法, 推荐拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁和奥卡西平。

6.1.2 新诊断的失神发作推荐拉莫三嗪。

6.1.3 左乙拉西坦、噻加宾和唑尼沙胺对以上类型无效。

6.2 顽固性癫痫的药物选择

6.2.1 对部分性癫痫发作推荐托吡酯, 可停用多药疗法, 改为单一治疗, 亦可采用 FDA 批准的拉莫三嗪和奥卡西平。

6.2.2 对于顽固性复发全身性癫痫只建议托吡酯, 加巴喷丁无效。

6.2.3 儿童顽固性部分性发作建议选择拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁和奥卡西平。

6.2.4 对 Lennox-Gastaut 综合征建议选择托吡酯和拉莫三嗪。

French (费城宾夕法尼亚大学医学院神经科教授) 强调, 尽管新发病的癫痫发作易于治疗, 超过 60% 的病人用任何新药或老的抗癫痫药均可控制病情, 但选择初始药及其重要, 这可能对病人今后有着重大影响。对新诊断的癫痫, 新型抗癫痫药可能提供某些潜在益处, 如耐受较好, 对人体体内平衡影响小, 尤其是对肝功能损害较小。

芝加哥 Rush 大学医疗中心神经科 Andres Kanner 教授认为, “老抗癫痫药能使大量病人的癫痫发作得到完全控制”, 但某些情况下需考虑使用新抗癫痫药, 包括: ①用老抗癫痫药无法控制病人发作; ②老药有不良反应; ③老药会干扰或影响伴用其他药的效果或安全性。

7 《新的抗癫痫药治疗顽固性癫痫的有效性和耐受性》指南

AAN(美国神经病学学会, American Academy of Neurology) 制定了《新的抗癫痫药治疗顽固性癫

痫的有效性和耐受性》指南, 该指南的主要建议可归纳为以下 3 点:

7.1 部分性癫痫

专家认为, 对成人部分性癫痫而言, 所有新药加用其他 AED 附加疗法均有效。加巴喷丁治疗混合性癫痫有效。儿童顽固性部分性癫痫发作则建议用加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平和托吡酯。以前老的指南曾发现非尔氨酯 (Felbamate) 对部分性癫痫亦有效, 但它有特殊危害, 故使用前应慎重考虑。

在考虑单一疗法时专家认为, 奥卡西平、托吡酯, 可能还有拉莫三嗪, 作为预防顽固性部分性癫痫的单一疗法是有效的。

7.2 全身性癫痫

专家从研究中获悉, 仅托吡酯对全身性癫痫有效。

7.3 Lennox-Gastaut 综合征

专家建议, 对成人和儿童 Lennox-Gastaut 综合征患者伴有的跌倒发作可给予拉莫三嗪和托吡酯。过去的指南曾提到过用非尔氨酯, 但有严重不良反应。

新药能提高癫痫病人的生活质量, 使发作次数减少, 或过一种完全无发作的生活。选择新型 AED 可能减少不良反应, 从而提高病人的耐受性。

有些不良反应是短期的, 有些只要服药就会产生。每一种 AED 的不良反应不同, 大部分停药后消失, 一般来说, 新药比老药安全。

【参考文献】

- [1] 张殿增, 姚秀娟, 等译. 基础与临床药理学. 卡卓恩著, 第 7 版. 西安: 世界图书出版公司, 2000: 428 ~ 468
- [2] Joel G. Hardman, Lee e. Limbird Goodman & Gilman's Pharmacological basis of therapeutics. Tenth Edition. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 521 ~ 547
- [3] Physicians' desk reference Medical Economics Company, 58 edition. 2004