

- bined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. Breast Cancer Res Treat, 2004, 88 (suppl. ):S7 (Abstr. 2)
- [20] Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B, et al. Zoledronic acid effectively counteracts cancer treatment induced bone loss (CT-IBL) in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant endocrine treatment with goserelin plus anastrozole versus goserelin plus tamoxifen - bone density subprotocol results of a

- randomized multicenter trial ( ABCSG - 12 ). Breast Cancer Res Treat. ,2004 ,88 ( suppl. ) :S8 ( Abstr. 6 )
- [21] U. S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendation and rational. Ann Intern Med, 2002, 137: 526 ~ 558
- [22] 江泽飞,宋三泰.乳腺癌内分泌治疗的新思路和新策略.中华肿瘤杂志,2003,25(4):410 ~ 411

文章编号:1672-3384(2005)-03-0027-04

## 癫痫患者的合理停药

【作者】 吴立文 卢强

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.6

【文献标识码】 B

癫痫是一种可治性疾病,多数癫痫病人的预后是好的,70%~80%的病人通过合理的药物治疗,癫痫发作可在最初的5年内缓解,其中50%可完全停药。抗癫痫药物(AEDs)的副作用和经济等原因常常造成癫痫患者停药,而不恰当的减药、停药会给病人带来严重的后果,包括癫痫复发、迁延不愈甚至癫痫持续状态等,癫痫患者停药应权衡停药引起癫痫复发的危险和不需要治疗而继续用药之间的利弊。临床医生应该正确把握癫痫的停药原则,如什么样的癫痫病人适合停药,何时停药,如何停药等等。同时,癫痫患者的依从性也是能否成功停药的重要因素,必须注重对病人和家属的教育。癫痫的停药应该注重个体化原则,没有一个适用于所有癫痫病人的停药模式。癫痫的停药远比癫痫的给药复杂。

### 1 哪些情况下考虑是否停药

#### 1.1 副作用

一直以来,AEDs的副作用备受关注,它常常是患者自行停药的原因。约31%服用传统AEDs的病人出现副作用,新型AEDs副作用发生率是安慰

剂的1.4~4.2倍。需要注意的是,有的患者把对发作的担心、社会偏见等因素所致的行为心理异常所伴随的不适症状也归咎于AEDs的副作用,因此,临床医生首先应判断患者的不良反应与所服用的AEDs的相关性。AEDs常见的副作用一般不影响患者生活和学习,比如头晕、疲乏、轻度认知功能下降、体重改变等,这些情况不需停药。多数不良反应发生于加量期,往往有自限性。例外的是有些副作用虽然不严重,但影响患者的心理和社会生活,例如女性患者的牙龈增生、多毛症、体重增加等,若患者不能耐受,也可以考虑停药或换药。若出现严重的副作用,如皮疹、造血功能抑制(白细胞、血小板降低等)、严重的认知功能障碍等,则须立即停药、换药。临床医生应该熟悉每种AEDs的副作用,以尽量避免因药物副作用影响患者坚持服药,比如,对于女性患者尽量避免使用苯妥英,以免牙龈增生影响美观;对肥胖有顾忌的患者应避免用丙戊酸而用妥泰,反之亦然,以免出现这些副作用时患者不接受而停药。

## 1.2 妊娠需求

妊娠与癫痫之间的关系复杂,妊娠可能影响到癫痫的发作,癫痫发作对妊娠妇女及胎儿有影响。AEDs 存在致畸风险,且到目前为止还没有肯定的预防措施,许多患者因担心 AEDs 对胎儿的致畸作用而减药或停药。资料显示,虽然母亲应用 AEDs 胎儿畸形发生率为 4%~6%,但是正常人群胎儿畸形的发生率也有 2%~3%,考虑到癫痫发作同样会对母体和胎儿造成严重影响,如胎儿宫内窘迫等,因此,不主张仅仅因为妊娠需要而停用 AEDs,只有在确定停药后癫痫复发的可能性较小的前提下,可以考虑在受孕之前停用 AEDs。

## 1.3 经济原因

近年来,随着新型 AEDs 的出现,传统 AEDs 的剂型改变,中药内添加传统抗癫痫西药等现象的出现,使得与癫痫治疗相关的费用越来越高,有不少患者因经济原因中途停药。其中有的是由于一些非正规医疗机构的宣传,使病人相信了“服用某某药物几个月就可以根治”,待知道需要长时间治疗时,经济上已经不能承受而被迫停药,这类患者中,服中药者居多。这就要求临床医生了解不同 AEDs 的价格,向患者和家属说明治疗的大概费用,解释清楚抗癫痫治疗需要长时间坚持用药的特殊性,在病人经济能力许可的范围内选择适合的 AEDs。

## 1.4 发作完全控制

癫痫发作完全控制,这个看似简单的终点,不一定能被临床医生精确把握,医生和病人常常重视明显的发作,如全身强直阵挛发作、复杂部分性发作等,而忽视了“小”的发作,如仍存在简单部分性发作,尤其是感觉性部分性发作(往往作为先兆出现),也会导致停药失败。所以,减药之前,必须反复仔细询问病人是否各种癫痫发作(尤其是简单部分性发作)确实完全消失,同时,也要注意鉴别非癫痫性发作,以避免患者不必要的长期服药。对于发作完全控制的患者,何时停用 AEDs,目前尚无“金标准”,以下几条可供参考:①完全

控制发作后再按原剂量服用 2 年、3 年甚至 5 年。

②观点比较一致的是,儿童患者完全无发作 2 年后,以下类型癫痫可以停药:具有中央颞区棘波的儿童良性癫痫(BECCT),儿童失神癫痫和良性新生儿惊厥,不属于以上类型但综合评估无复发风险者也可以停药。③成人癫痫的停药则比较复杂,没有统一的标准,一般认为,完全无发作至少 2 年以上,经过综合评价预测停药后癫痫复发的风险较小,在脑电图无癫痫样放电的情况下,可以考虑停药,停药成功率 34%~77%。

## 1.5 职业环境

决定是否停药也要考虑病人的职业环境,某些病人的工作需要经常熬夜、饮酒、长时间操作电脑等,这些情况常常容易诱使癫痫发作,对于这部分病人,停药须慎重。而一些特殊职业,如司机,若停药后复发可能造成严重后果,停药亦须慎重。

## 1.6 药物无效

确认所服的 AED 无效,应换用另一种 AED。

## 2 预测 AEDs 停药成功与否的因素

目前,关于癫痫的病因、病理生理机制、自然病程还不十分清楚,因此,没有一个独立的因素能预测癫痫的预后,对于一个足够长时间完全无发作的癫痫病人,是否能成功停药需要考虑多方面的因素。

### 2.1 病因

癫痫的病因是评价能否成功停药的有意义的起点。在过去的 20 年中,随着神经影像学 and 分子生物学的飞速发展,越来越多的癫痫和癫痫综合征的病因不断被阐明,但是大部分癫痫和癫痫综合征的病因仍未明了。国际抗癫痫联盟(ILAE)1989 年发表的癫痫及癫痫综合征的国际分类法,按病因将癫痫分为特发性、症状性和隐源性 3 类。特发性癫痫的主要特点为:①发病与年龄相关性强,儿童及青少年期发病;②发作相对稀少(儿童失神发作例外);③脑电图检查背景活动正常;④一般无神经系统阳性体征,精神运动发育及智力正常;⑤神经放射检查无异常;⑥有自愈的倾向,一般于青春

前后痊愈。症状性癫痫有如下特点：①年龄相关性不如原发性强；②较为明确的病因；③发作相对较多，甚至癫痫持续状态；④脑电图检查背景活动欠正常；⑤可有神经系统阳性体征及影像学异常；⑥部分病人有精神运动障碍及智力异常；⑦部分病人难治。隐源性癫痫是指推测是症状性的，但病因不明确，临床上具有症状性癫痫的特点。一般来讲，特发性癫痫停药成功率高，症状性和隐源性癫痫停药成功率低，减药停药须谨慎，一项研究显示，后者停药复发率为45%，明显高于前者（25%）。

## 2.2 癫痫综合征

ILAE根据癫痫患者的发病年龄、脑电图改变、发作类型、病因等将癫痫分为不同的癫痫综合征，可以用来预测停药后复发的风险。有些癫痫综合征停药成功率高，如BECCT，以局灶运动发作为主要发作类型，脑电图具有典型中央颞区棘波放电，占所有儿童癫痫的5.4%，多于4~7岁间起病，青春期缓解，停药成功率大于90%。而某些癫痫综合征则停药复发率高，例如青少年肌阵挛癫痫，占癫痫人群的3%~11%，多于青少年期起病，表现为肌阵挛，常有全身强直阵挛发作，有时合并失神，脑电图为双侧性不规则快棘慢复合波及多棘慢复合波，86%的病人首次治疗用丙戊酸后发作即完全消失，但是停药后癫痫发作反复者高达90%以上。

## 2.3 癫痫发作类型和频率

癫痫发作是癫痫病学的核心内容，目前临床普遍应用的是1981年的ILAE国际分类方案，主要是根据临床症状和脑电图表现进行分类，将癫痫发作分为全面性（全身性）发作和部分性（局灶性、局限性）发作。全身发作自一开始就是两侧对称的，如失神、肌阵挛、全身强直阵挛发作等，发作起始的脑电图改变即为双侧性。部分性发作是指最初的临床表现和脑电图提示开始的神经元激活限于一侧大脑半球的某个部分的发作，并且根据有无意识障碍分为简单部分性发作、复杂部分性发作和部分发作继发全面性发作。癫痫发作类型对判断预后亦有重要的意义。总体上全面性发作停药成功率高

于部分性发作，但是需要结合发作起源的部位、病因、病理生理机制等综合判断，如BECCT的局灶运动性发作停药后很少有复发，青少年肌阵挛癫痫的全面性发作则很容易复发。2001年ILAE提出的新的癫痫发作分类，较好地体现了发作现象、发作类型、解剖部位之间的密切联系，比1981年的发作分类方法更有利于判断预后。同一种类型的癫痫发作，治疗前发作频率越高，停药后复发的风险越大。病人的发作类型越多，停药成功率越低，例如Lennox-Gastaut综合征（即小运动发作或变形小发作）停药成功率很低，又例如仅有失神发作或仅有全身强直阵挛发作1种发作类型的病人，停药成功率达70%~80%，而有失神发作和全身强直阵挛发作2种发作类型的病人，停药成功率只有35%。

## 2.4 脑电图

脑电图对癫痫停药有重要的指导作用，准备停药前必须行脑电图检查。对于大多数病人，脑电图无癫痫放电时方可考虑停药。有研究显示，脑电图有癫痫放电组停药复发率是脑电图无癫痫放电组的2倍。另外有学者认为，停药之前脑电图正常可能由于正在服用的AEDs抑制了癫痫脑电活动，不能用来预测预后，需要在减药过程中定期查脑电图。一项研究显示，减药过程中脑电图出现癫痫放电组，癫痫复发者达83%，明显高于脑电图无癫痫放电组（54%）。

## 2.5 其他因素

2.5.1 对治疗的反应 一般来讲，对初始治疗反应好，服用第一种AEDs发作即控制者，停药成功率高。单药治疗无效，经多种AEDs联合治疗才控制发作者，停药后复发率高。

2.5.2 发病年龄 10~12岁以前发病者，停药后较少复发，而大于此年龄起病者，停药后复发率高。

2.5.3 有精神发育迟滞等神经缺陷者，停药成功率低，需要说明的是，停药成功率低，并不意味着这部分病人不能停药，文献和笔者都有在这类病人成功停用AEDs方面的经验。

2.5.4 服用安定类药物(硝基安定、氯硝安定等)和苯巴比妥的患者减药时易发生反复。

2.5.5 诱发因素 有诱发因素的病人,停药后复发率高,常见的诱发因素包括熬夜、发热、饮酒、疲劳、服用中枢神经兴奋性药物等。

### 3 减量速度

#### 3.1 特殊情况

如发生过敏等严重不良反应时,应立即停药。

#### 3.2 换药

增减药物必须逐一进行,切忌同时增加两种或同时减少两种药物,一增一减也不宜同时进行,以利于确切了解药物的临床效果和毒副作用。在患者已服用一种或多种药物而临床发作未能控制的情况下,治疗原则是:暂服用原有药物不变,添加上认为可能有效的 AEDs,待达到血中稳态浓度(至少 3~7d)及(或)临床发作控制时,再考虑逐一渐

减其他认为无效的药物,一种药物可以在 1~3 个月中减完。

#### 3.3 停药

对于已多年无临床发作、考虑停药的患者,减药停药的过程必须缓慢,一种药物从减量至完全停药,至少需要 6 个月以上的时间;多药治疗者,逐一减量停药,即减完一种 AED 后再减另一种。一旦减量过程中出现发作,应立即恢复减量前用药。

### 4 小结

总之,癫痫患者的停药是一个长时间的实践过程,医生必须有充分的耐心和爱心,经过细致的临床观察,辅以脑电图检查来进行,权衡停药引起癫痫复发的危险和已不需要治疗而继续用药之间的利弊,对于有停药复发危险因素者以及从事特殊职业(如司机)等的患者,停药须慎重,经过综合评价确实可以停药者,需要逐一缓慢减量直至停药。

文章编号:1672-3384(2005)-03-0030-05

## 孕期癫痫的药物治疗

【作者】 杨天华 周东

四川大学华西医院 (成都 610041)

【中图分类号】 R971.6;R714.1

【文献标识码】 B

癫痫是很常见的神经系统疾病,其患病率约 5‰,除脑外伤所致癫痫外,男女的患病率基本相同。癫痫发作及服用抗癫痫药物(AEDs)可以对育龄妇女产生很多不利影响,并进而影响到患者妊娠。在妊娠期患者,生理代谢改变,癫痫发作频率可能改变,而癫痫发作和抗癫痫药物可以导致胎儿出生缺陷及后天发育障碍等。因此孕前、孕期及产后癫痫的治疗是连贯性的,尽管治疗方面目前还缺乏定论,作为医生应该根据现有的资料,为患者选择最佳治疗方案。

### 1 癫痫发作及抗癫痫药物对育龄妇女妊娠的影响

癫痫发作及抗癫痫药物可能干扰下丘脑-垂体-性腺轴,导致患者月经周期紊乱、无排卵性月经周期以及性激素分泌异常等。而服用丙戊酸钠等药物的患者多卵巢综合征的发生率也明显增高。这些都有可能导致患者不孕。在孕期还可以导致胎盘早剥,引起子宫大出血、胎膜早破、宫内感染等,此外孕妇发生妊高征的比率也可能升高,约为健康人的两倍。而具有 CYP450 诱导作用的 AEDs 能够增加避孕药物中激素的代谢率,可使患者意外妊娠。如果口服避孕药物同时服用有肝酶诱导作用的抗癫痫药物,避孕药物要注意加量,避孕药含雌激