

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

素的量应至少大于 $50\mu\text{g}$ 。应该尽量避免非计划怀孕,它可以对患者产生很多不利影响。另外育龄女性癫痫患者也存在抑郁和生活质量的改变。Ettore 等研究发现育龄癫痫女性患者抑郁的风险明显增加,在调查的 642 例中有 242 例患不同程度的抑郁,且伴发抑郁的患者生活质量明显下降^[1]。患者精神状态的改变是否会对妊娠以及后代产生不利影响还有待研究。

2 妊娠对癫痫发作频率的影响

妊娠期癫痫发病频率可能发生改变,有报道大约 15%~37% 的患者癫痫发作增加,13%~25% 发作减少,而 50%~80% 患者没有明显变化^[2],这可能与性激素水平、药物代谢改变等有关。Krishnamurthy 等观察了 23 例患者,她们都接受苯巴比妥、苯妥英钠或卡马西平单药治疗,其中有一半的患者在血药浓度低于治疗水平时出现了癫痫发作^[3]。这也显示了监测血药浓度的重要性,应根据血药浓度及癫痫控制情况调整药物剂量。另外,妊娠期患者生理和心理因素的改变以及服药依从性差也可能与此有关。在分娩或分娩后 24h 内只有 1%~2% 的患者有癫痫发作,产褥期压力和劳累等能增加发作的风险性,特别是少年型肌阵挛发作的患者^[4],因此患者及家属应该注意避免这些情形。

3 抗癫痫药物对胎儿的影响

3.1 抗癫痫药物的致畸性

在所有的孕妇中大约有 1% 是癫痫患者,孕期服用抗癫痫药物可以使发生胎儿畸形的风险性明显增高。最常见的畸形主要有唇或腭裂、心脏缺陷、神经管发育缺陷及泌尿生殖系统缺陷等。人们较为关注的是药物的致畸性,但现在的试验多为小样本单中心,而且报道的结果也不尽一致,还缺乏大样本系统性研究,尤其是关于新型抗癫痫药物,不过目前的妊娠登记计划在不久的将来可能为此提供有用的信息。Wide 等在瑞典进行的一个大样本调查研究发现,在 1 256 例单药治疗的患者中,后代发育异常的比率为 5.4%,比当地总水平略高,而单用丙戊酸钠高达 9.7%,卡马西平 4.0%^[5]。目前妊

娠登记机构主要有 NAREP (The North American AED Pregnancy Registry), the United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Registry 和 EURAP 等。EURAP 的最近研究结果显示,在 2 238 例前瞻性研究的病例(其中包括因为治疗方案不清或在孕期前 3 个月改变治疗方案而排除的 146 例)中有 126 例患者后代有出生缺陷(6%),包括 13 例人工流产、2 例死产、2 例围产期死亡的患儿存在的缺陷;其中与单药治疗相关的出生缺陷发生率为 5%,与联合用药相关的为 8%^[6]。NAREP 和英格兰登记中心已经发表了部分前期研究结果,前者^[7]最近报道孕期单用苯巴比妥的 77 例中有 5 例胎儿有先天异常,发生率在 6.5%,比当地普通人群的 1.62% 明显增高。后者^[8]报道单药治疗的主要畸形率卡马西平为 2.3% ($n=700$),丙戊酸钠为 5.9% ($n=572$) 而拉莫三嗪为 2.3% ($n=390$)。新一代抗癫痫药物奥卡西平、拉莫三嗪以及加巴喷丁等致畸率可能相对较低。Meischenguiser 等进行多中心临床试验观察了 114 例癫痫孕妇,16 例新生儿有先天性异常。其中 55 例孕妇接受奥卡西平单药或联合治疗,只有一例有异常,而且是和苯巴比妥联合治疗的^[9]。最近拉莫三嗪妊娠登记的 200 例单药治疗患者中,胎儿发生先天异常的为 4 例,致畸率为 2.0%^[10]。在整个孕期用加巴喷丁的单药治疗研究中也未发现患者后代有出生缺陷。目前较多研究均表明丙戊酸钠的致畸性相对较高,但目前大部分研究并没有充分考虑致畸可能的影响因素,例如癫痫发作的类型、发作的频率、婴儿出生缺陷的家族史等。在先天异常的报道中,也没有发现某种药物与特定的异常类型相关,但卡马西平和丙戊酸钠除外。已有报道卡马西平和丙戊酸钠与神经管发育缺陷明显相关^[11,12]。妊娠期服用低剂量叶酸有可能降低胎儿畸形的发生率。

3.2 抗癫痫药物对后代精神智能发育的影响

近几年人们注意到抗癫痫药物不仅和胎儿出生缺陷相关,还可能影响胎儿出生后的精神运动性发育。近来一个回顾性问卷调查显示,孕期接受丙戊酸钠治疗的患者比接受卡马西平患者的后代更容易

发生学习障碍^[13]。Parisi 等在爱尔兰进行了一个前瞻性的研究,通过在胎儿出生后的30个月内不同时期分别评定运动功能、传统神经检查以及 Brunet - Lezine (B - L) 评分等,发现孕期服用抗癫痫药物的孕妇后代存在精神运动性发育迟滞^[14]。此外还调查发现,单用卡马西平且孕妇血药浓度在推荐的范围之内不会影响后代的智力发育,但孕期联合药物治疗或用丙戊酸钠治疗与后代言语功能减低明显相关^[15]。目前这方面研究还不多,因此有待于进一步的研究证实。

4 妊娠期癫痫的治疗策略

4.1 孕前咨询

相对于普通人群,女性癫痫患者后代先天畸形以及后天发育障碍的风险较高,因此孕前咨询是很重要的,而且咨询最好是神经科、儿科及妇产科医生联合进行。对于年轻女性,特别是打算近期怀孕的,我们应该重新评估其诊断,明确诊断后根据其发作类型及所选药物对怀孕的影响等,选择最佳药物治疗。如果患者经过治疗后有一段时间没有发作,可以考虑停药后妊娠。如果治疗是必须的,最佳目标是单药治疗控制癫痫发作^[16]。应用缓释制剂或者分次口服以减低血浆药物浓度峰值也是值得推荐的。此外患者应该接受日常生活的健康教育,知道在怀孕的不同时期进行哪些相关检查等。因此孕前咨询的意义在于根据目前的证据,选择最佳的治疗方案,使患者最大受益。

4.2 孕期抗癫痫药物的应用及剂量的调整

尽管抗癫痫药物有致畸风险性,但孕期停药并不是现实的选择。应该尽力避免癫痫全身性发作,尤其是在妊娠晚期,因为可导致胎儿缺氧及酸中毒甚至流产等。目前的治疗策略即基于这样的论断:癫痫发作尤其是全身性发作给母亲和胎儿带来的损害要大于药物。因此药物的应用是很重要的问题,目前的原则是:①孕前达到最佳治疗;②如果需要服用药物,应单药治疗;③根据发作类型或综合征选择最佳药物;④用最低有效剂量,大部分指南也建议孕期监测血药浓度。作为专科医生,我们应该

根据病人情况选择合适的药物,给患者针对性的建议。我们应该注意,尽管目前的试验表明丙戊酸钠致畸性较大,但如果患者需要丙戊酸钠控制癫痫发作,尤其是在孕期,应该防止贸然停药或换药,我们应该时刻记住控制癫痫发作对患者和胎儿的重要性。另外,目前发现卡马西平和丙戊酸钠与神经管发育缺陷明显相关,这也提示有神经管缺陷家族史的患者应避免使用这两种药物。孕期药代动力学和血药浓度会发生改变,这和患者血容量增加、肝代谢和肾清除增快有关。一些药物的代谢受很多因素的影响,其中可能与妊娠相关的差动效应对 CYP450 的影响有关^[17]。尽管有些药物的总血药浓度降低了,但由于患者血浆白蛋白减少,因而游离血药浓度可能增加,尤其是那些高蛋白结合率的药,如卡马西平、苯巴比妥、丙戊酸钠等。因而剂量的调整在于维持稳定的游离血药浓度,以最低浓度有效控制癫痫发作。

4.3 产前检查

妊娠癫痫患者都应该接受产前检查,以发现胎儿严重的畸形。在孕15~22周查患者血清 α -胎蛋白和18~22周行超声检查,可以使神经管发育缺陷的发现率达95%^[18],若通过羊水穿刺检测 α -胎蛋白和乙酰胆碱酯酶,可以使敏感性高达99%。在孕18~22周行超声心动图检查可以发现胎儿心脏的异常,而同期仔细的影像检查也可能发现唇裂等。因此如果孕妇体重等出现异常,应行超声波等检查,评价胎儿形体和羊水有无异常。

4.4 新生儿出血的预防

一些抗癫痫药物与新生儿出血风险增高相关,可能是因为药物导致维生素K缺乏进而使维生素K依赖的凝血因子减少。有研究认为,新生儿维生素K的缺乏与服用卡马西平、苯巴比妥等药物患者新生儿体内的 PIVKAs (proteins induced by vitamin K absence) 缺乏有关。这种缺乏可以通过母亲口服补充维生素K来纠正,因此美国神经学会建议孕妇在怀孕的最后一个月口服维生素K 10mg/d。

4.5 母乳喂养

大多数健康组织建议母乳喂养,因为这样可以增进母婴关系,减少婴儿感染及以后免疫性疾病的发生,而且大部分母乳喂养的婴儿也未发现相关副作用。抗癫痫药物一般以简单扩散的方式进入乳汁,这与药物的分子量、pKa 值、脂溶性以及蛋白结合率有关。婴儿血药浓度与母乳中药物的量和新生儿体内该药的半衰期有关。苯巴比妥、卡马西平及丙戊酸钠等的蛋白结合率很高,因而乳汁中的浓度一般可以忽略。Liporace 等研究发现,拉莫三嗪在新生儿血浆浓度为母血的 30%,而且有的长时间不下降,这与婴儿缺乏糖脂化作用有关^[19]。Ohman 等研究发现托吡酯可以自由透过胎盘,而且在分娩后 2~3 周时乳汁中的浓度约为母亲血浆浓度的 0.86,但喂养的婴儿的血药浓度很低,而且没有发现副作用^[20]。

4.6 补充叶酸

叶酸是红细胞及白细胞发育和中枢神经系统功能正常所必需的辅酶。一部分抗癫痫药物如卡马西平等能干扰叶酸的吸收,而丙戊酸钠可以抑制甲硫氨酸合成酶,该酶促进同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸,而该转化过程需要叶酸作为辅助因子^[21]。而高同型半胱氨酸血症也与神经管畸形发生相关^[22]。补充叶酸能否减少癫痫患者后代的先天异常发生率,目前还不确定(报道不一),但在普通人群,补充叶酸降低发生神经管发育缺陷的风险是很明确的。而且神经管发育缺陷一般在怀孕后的 28d 形成,很多女性直到一个月经周期过去(15d)才知道自己怀孕。在美国超过一半的妊娠是非计划的,有近一半的人在妊娠之前不会去健康咨询^[23]。因而很多组织(包括美国神经学会)建议所有服用抗癫痫药物的育龄妇女每天补充叶酸 0.4~5mg^[24]。

5 结语

女性癫痫尤其是孕期癫痫的治疗是个棘手的问题,但如果患者能够在孕前、孕期及产后各个环咨询医生及接受建议,完善地规划治疗,那么大部分患者仍能获得满意的结果。另外,随着大规模临床试验的进行和临床新药的开发,孕期癫痫的治疗将更科学,更理性。

【参考文献】

- [1] Ettore Beghi, Maurizio Roncolato, and Giovanni Visonà. Depression and Altered Quality of Life in Women with Epilepsy of Childbearing Age. *Epilepsia*, 2004, 45(1): 64
- [2] Pennell, Page B. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurolog*, 2003, 61(6 Suppl. 2): S35~S42
- [3] Krishnamurthy K, Sundstrom D, Beaudoin J, et al. Pregnant women with epilepsy taking older anticonvulsants must have drug levels checked frequently to avoid seizures. *Epilepsia*, 2002, 43(suppl. 7): S232~S233
- [4] Tomson T, Gram L, Sillanpää M, et al. *Epilepsy and pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1997
- [5] Wide K, Winblad B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta - Paediatr*, 2004 Feb, 93(2): 174~176
- [6] EURAP. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Interim Report. May 2004 Available at <http://www.eurap-germany.de>. Accessed July 28, 2004
- [7] Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch - Neurol*, 2004 May, 61(5): 673~678
- [8] Morrow J. Which antiepileptic drug is safest in pregnancy? *Epilepsia*, 2003, 44(suppl. 8): S60
- [9] Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy - Behav*, 2004 Apr, 5(2): 163~167
- [10] Montouris G. Safety of gabapentin treatment during pregnancy. *Epilepsia*, 2002, 43(suppl. 7): S234(Abstr.)
- [11] Kallen B. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol*, 1994, 8: 203~205
- [12] Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 1992, 42(4 suppl. 5): S111~S118
- [13] Adab N, Jacoby A, Smith D, et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70: 15~21
- [14] Parisi P, Francia A, Vanacore N, et al. Psychomotor development and general movements in off spring of women with epilepsy and anticonvulsant therapy. *Early Hum Dev*, 2003, 74(2): 97~108
- [15] Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*,

- 2004,62(1):28~32
- [16] Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*, 1998, 51 (suppl. 4): S21~S27
- [17] Tomson T, Lindbom U, Ekvist B, et al. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. *Epilepsia*, 1994, 35: 131~135
- [18] Pschirrer E, Monga M. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001, 28: 601~611
- [19] Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breastfeeding. *Epilepsy - Behav*, 2004, 5(1): 102~105
- [20] Inger Ohman, Sigurd Vitols, Gerhard Luef, et al. Topiramate Kinetics during Delivery, Lactation, and in the Neonate; Preliminary Observations. *Epilepsia*, 2002, 43(10): 1157
- [21] Steegers - Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Neural - tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med*, 1991, 324: 199~200
- [22] Mills JL, Mc Partlin JM, Kirke PN, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet*. 1995, 345: 149~151
- [23] Grimes DA. Unplanned pregnancies in the U. S. *Obstet Gynecol*, 1986, 67: 438~442
- [24] American Academy of Neurology. Quality Standards Subcommittee. Practice Parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology*, 1998, 51: 944~948

文章编号: 1672-3384(2005)-03-0034-04

对新的自身免疫病治疗药物的认识

【作者】 郑毅

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R593.2; R453

【文献标识码】 B

20 世纪的最后 3~4 年, 北美和欧洲先后批准多种新的抗风湿药物上市, 包括生物制剂和新型免疫抑制剂等。这些药物的出现是自身免疫性疾病治疗史上的一次突破性革命, 使自身免疫病的治疗进入新阶段。2002 年, 美国风湿病学会 (ACR) 对 1996 年制定的类风湿关节炎 (RA) 治疗指南进行了修订^[1], 其中明显的变化是增加了新的治疗药物, 如英利昔单抗 (infliximab, 商品名 remicade)、依那西普 (etanercept, 商品名 enbrel)、来氟米特 (leflunomide) 等生物制剂和免疫抑制剂。这些药物有的已在我国上市, 有的正在进行上市前临床试验。因此, 有必要对这些新的治疗药物有所认识。

1 肿瘤坏死因子 α (TNF α) 阻滞剂

1.1 TNF α 阻滞剂作用机制

TNF α 在免疫反应中具有介导炎症和免疫调节作用, 其效应包括激活淋巴细胞, 释放其他细胞因子、前列腺素和金属蛋白酶, 也可促进血管形成和调节

黏附分子作用。越来越多的证据表明, TNF α 在 RA 的发病过程中具有重要的作用: ①RA 患者滑膜、软骨及滑液中 TNF α 表达增加; ②一些治疗 RA 的慢作用药物的作用机制可能与抑制 TNF α 的作用有关; ③过度表达 TNF α 的转基因小鼠可发生侵蚀性、炎症性关节炎, 在应用 TNF α 阻滞剂治疗后病情好转; ④用 TNF α 阻滞剂治疗 RA 多种动物模型的关节炎, 可明显减轻关节炎症和破坏。由此, TNF α 阻滞剂开始用于治疗 RA。

TNF α 阻滞剂包括抗 TNF α 生物制剂和 TNF α 靶点阻滞剂。美国食品与药品管理局 (FDA) 已批准 infliximab 和 etanercept 等抗 TNF α 的生物制剂用于中度至重度 RA 的治疗^[2], 并将 etanercept 的适应证扩大至幼年 RA 的治疗。

1.2 infliximab

它是一种人鼠 IgG1 型嵌和性抗 TNF α 单克隆抗体, 由人体恒定区和鼠类可变区组成。可与人 TNF α