

文章编号: 1672-3384 (2004) -01-0017-04

癫痫的药物治疗

【作者】 吴 逊

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R742.1; R971.6

【文献标识码】 B

癫痫药物治疗看似简单,实际上并非如此。癫痫病人之间病因、症状有很大差别,他们大脑受损害的部位和程度各不相同,这些因素导致预后各不相同。人类有丰富的精神心理活动,病后的反应也千差万别,这些都会影响治疗效果。因此药物治疗应个体化,没有一个适用于所有病人的用药模式。从治疗开始病人就不应是被动服药的对象,应该争取病人及其家属主动参与治疗。只有医生、病人以及亲属都了解治疗计划的意义并积极参与,才能取得最佳疗效。

1 抗癫痫药物概述

1.1 抗癫痫药物(AEDs)的药代动力学

AEDs的吸收与药物的理化性质及人体的生物特性有关。年龄、性别、进食均可影响AEDs的生物利用度,主动吸收的药物如加巴喷丁在较高剂量时生物利用度下降。大多数AEDs在肝脏被肝细胞微粒体酶代谢,有两个代谢途径:一为氧化作用,分解或羟基化。大多数代谢产物无生物活性,但有少数例外,如扑米酮的代谢产物苯巴比妥及氯巴占的代谢产物去甲氯巴占。大多数氧化作用过程由细胞色素微粒酶P450系统完成。丙戊酸的氧化作用通过非微粒体酶的侧链脂肪酸酶系统(包括单胺氧化酶)。第二类与葡萄糖醛酸结合。大多数AEDs代谢后通过肾脏排出,严重肾病影响排出,造成AEDs在体内蓄积,少数AEDs不经代谢以原型从尿排出。

1.2 AEDs的血药浓度及其临床意义

口服AEDs后约5倍半衰期的时间可以达到稳态血浓度,此时血浓度与脑或其他组织内浓度之间形成稳定的关系。个体间稳态浓度有很大差异。

1.2.1 采血标本时间 一般应在稳态浓度时采血,即开始服药后5倍半衰期的时间以后,此时血浓度在1d之内波动很小。短半衰期的药物血浓度在1d之内有波动,所以每次采血应在同一时间,最好清晨服药前采血。长半衰期的药物血浓度在1d之内变化小,所以采血时间无重要意义。

1.2.2 AEDs血药浓度监测的价值 药物浓度监测的临床价值因药物不同而异。对于药物浓度与疗效尤其是不良反应间密切相关的药物(如苯妥英、卡马西平、乙琥胺及苯巴比妥)监测其血药浓度,有助于医生调整药物剂量。有些药物其疗效与血浓度之间关系较小(如氨己烯酸、托吡酯及加巴喷丁),监测血浓度对临床的指导意义较小。总之,血药浓度监测对非线性药代动力学的药物临床价值大。如苯妥英,当代谢酶饱和以后,再加极小剂量药物,血浓度就可以明显升高,以致产生中毒症状。对于线性药代动力学的药物血浓度监测意义不大,因为所给药物剂量与血浓度呈固定比例关系。

1.2.3 AEDs血药总浓度和游离浓度 常规血药浓度测定方法只能测定总浓度,包括与蛋白结合部分及未结合的游离部分,而只有游离部分能通过血脑屏障进入中枢神经系统发挥其抗癫痫作用。理论上测定游离浓度更有临床价值,但技术上较困难。因总浓度包括固定比例的游离浓度,所以测定总浓度即可以满足临床的需要。在某些情况下此比例关系可以有变化,如低蛋白血症、严重肾功能衰竭、严重肝脏疾病、妊娠、高龄、新生儿等,此时应测定AEDs的游离浓度。有些AEDs代谢物也有抗癫痫活性,同时测定原药浓度及代谢物活性对临床更有指

导意义,如卡马西平的代谢产物 10, 11 - 环氧化合物,扑米酮的代谢产物苯巴比妥,氯巴占的代谢产物去甲基氯巴占以及奥卡西平的代谢产物 MHD (10 - Monohydroxy)。

1.2.4 “有效浓度范围” 此范围是统计学概念,在此浓度范围内大部分病人(并非全部病人)疗效较好。临床上有些病人 AEDs 血浓度低于“有效浓度”范围下限已完全控制发作(如苯妥英钠治疗至少有 1/3 病人),另外一些病人稍高于“有效浓度”范围上限才能控制发作。因此“有效浓度”一词可能产生误导作用。很多学者建议改称“目标范围(target range)”或“最佳范围(optimal range)”,见表 1。

表 1 AEDs 的血浓度及其监测意义

药物	“有效浓度范围” ($\mu\text{g/mL}$)	浓度监测的 临床应用
卡马西平	4 ~ 12	用
氯巴占	—	不用
氯硝安定	—	不用
乙琥胺	40 ~ 100	不用
非氨酯	200 ~ 460	未确定
加巴喷丁	—	不用
拉莫三嗪	2 ~ 20 (代谢物 MHD 推荐值 50 ~ 130 $\mu\text{mol/L}$)	不明
左乙拉西坦	—	不明
奥卡西平	10 ~ 35	不明
苯巴比妥	15 ~ 40	用
苯妥英	10 ~ 20	用
扑米酮	5 ~ 12	扑米酮, 不用
	11 ~ 40 (代谢物苯巴比妥)	苯巴比妥, 用
赛加宾	—	不用
托吡酯	9 ~ 12	不用
丙戊酸	50 ~ 100	一般不用
胺己烯酸	—	不用

1.3 AEDs 的药物间相互作用

AEDs 的相互作用指两种以上合用时,或 AEDs 与其他药物合用时,相互影响药物血浓度,最终影响疗效。AEDs 与血浆蛋白较高的结合率以及通过肝脏代谢两个环节是出现相互作用的两个主要方面。有些药物可以抑制肝脏代谢酶 P450 的活性,在与 AEDs 合用时可能会导致 AEDs 血药浓度的升高,应加以注意。同时,大多数 AEDs 可以诱导肝脏代谢酶的活性,使原用药物的代谢加快,血药浓度下降。

卡马西平有自身诱导作用,即可以诱导肝脏代谢酶使自身代谢加快,血浓度下降。

1.4 抗癫痫药的不良反应

AEDs 的不良反应以中枢神经系统症状为主,主要表现为:①特异性不良反应:与病人体质有关,不可预测。如卡马西平和拉莫三嗪的皮疹,苯妥英的齿龈增生,丙戊酸的肝损害、胰腺炎,托吡酯的少汗、无汗,非氨酯的肝损害和再生障碍性贫血,氨己烯酸的视野缺损等。②慢性中枢神经不良反应:与剂量无关的慢性不良反应表现为认知功能下降,脑病,锥体外系症状,小脑症状及周围神经病变和肌肉病变。③致畸作用:妊娠妇女服用 AEDs 胎儿畸型率为 2.3% ~ 18.6%,高于健康妇女的 2% ~ 3%。④导致发作次数增加:这是一种较少见的现象,其确切机制尚不清楚,主要有:a. 矛盾反应:出现于 AEDs 浓度在有效范围内,无任何不良反应的症状,无任何诱因的发作次数增加,如卡马西平使肌阵挛发作增多,乙琥胺使强直阵挛发作增多;b. 中毒:有时 AEDs 中毒的唯一症状为发作次数增加;c. 脑病:AEDs 脑病的症状之一是发作次数增多;d. 有些 AEDs 尚可诱发过去没有的其他发作类型,如乙琥胺诱发强直阵挛发作,卡马西平诱发肌阵挛。

2 癫痫的药物治疗

2.1 选择抗癫痫药时应考虑的因素

2.1.1 疗效 这是首要因素。绝大多数抗癫痫药对某一类型发作或某几种类型发作有效。因此,明确发作类型或综合征十分重要。

2.1.2 不良反应 应选择不良反应少而轻的 AEDs。还应详细了解病人过去用药情况,如过去服某种 AEDs 已出现过不良反应就不应选用这种药物;如病人已有肝功能不良就应慎用可以导致肝损害的 AEDs。还应注意 AEDs 的交叉反应,如曾经因服用 CBZ 出现皮疹而停药,选用奥卡西平就应慎重。扑米酮的主要代谢物为苯巴比妥,因此对苯巴比妥过敏或有严重不良反应者就不应选用扑米酮。

2.1.3 易于应用 这样才能保证可以长期、规则

服药。每日仅服二次比需服三次者依从性好。

2.1.4 价格 对癫痫病人来说不能不考虑价格。就经济地位而言,除个别例外,癫痫病人均处于低收入水平。

2.2 首次发作的治疗

2.2.1 首次无诱因的发作,如脑电图正常,没有可能的原因者不用 AEDs,应密切随访。这是因为:①目前公认的标准,仅一次发作不能诊断为癫痫;②癫痫患病率为 5‰(WHO),而人群中 3.5% 一生中有一次惊厥发作。如有第二次发作,与第一次的间隔在一年以上,还可以继续观察,不用 AEDs;如间隔不到 1 年就可以开始用 AEDs 治疗。

2.2.2 首次无诱因的发作,如脑电图有癫痫样异常或可以找到病因,如产伤、颅脑外伤或脑炎史等,应立即用 AEDs 治疗。

2.2.3 首次症状性发作,应立即用 AEDs 治疗。

2.2.4 首先用单药治疗,如证实无效(需观察 5 倍平均发作间隔)换用第二种单药治疗。证实 2 种 AEDs 单药治疗均无效时,可以合理进行多药治疗。

2.3 抗癫痫药的选择

治疗癫痫的首要原则就是根据发作类型用药,目前公认的选用 AEDs 的标准见表 2。

表 2 不同类型癫痫发作时选用的 AEDs

发作类型	首先单药治疗	其他对此型发作有效的药物
全面性		
强直阵挛	VPA、PHT、CBZ	CLB、GBP、LTG、PB、PRM、TGM、TPM、VGB
失神	VPA、ESM	AZM、CLB、FBM、LTG、TPM
肌阵挛	VPA	AZM、CLB、CZP、FBM、LTG、TPM
失张力	VPA	CLB、FBM、LTG、TPM
部分性		
单纯或复杂 有或无继发 全面发作	CBZ、VPA、PHT	CLB、GBP、LTG、PB、PRM、TGB、TPM、VGB
综合性		
良性外侧裂	VPA	CBZ、CLB、GBP、PHT
癫痫		
JME	VPA	CLB、LTG、TPM
LGS	VPA	CLB、CZP、FBM、LTG、TPM、VGB
West	ACTH、VPA、TPM	CLB、CZP、LTG、VGB

注:ACTH:促肾上腺皮质激素;AZM:乙酰唑胺;CBZ:卡马西平;

CLB:氯巴占;CZP:氯硝西泮;ESM:乙琥胺;FBM:非胺酯;GBP:加巴喷丁;JME:青少年肌阵挛;West:婴儿痉挛;LGS:Lennox - Gastaut 综合征;LTG:拉莫三嗪;PB:苯巴比妥;PHT:苯妥英;PRM:扑米酮;TGB:噻加宾;TPM:托吡酯;VGB:氨己烯酸;VPA:丙戊酸。

2.3.1 单药治疗的优点 过去国内外均曾提倡多种 AEDs 联合治疗癫痫。20 世纪 70 年代测定 AEDs 浓度,发现两种以上 AEDs 联用时因药物间相互作用使浓度下降而导致疗效下降,故目前均主张单药治疗。单药治疗的优点如下:①可以提高疗效;②不良反应少;③价格低;④患者依从性好。

2.3.2 合理地联合用药 在依次应用两种单药治疗确实认定无效的情况下,可以两种以上 AEDs 合用,以不超过 3 种为宜。只有合理的多药治疗才能提高疗效。联合用药应遵循的原则:①两种不同作用机理的药物合用:如果用某种抗癫痫机制的药物治疗无效,再加用具有相同机制的药物很难提高疗效。②两种药物在药代动力学上应有互补作用。③两种药物在药效学上应有相加作用。④两种药物在不良反应方面应有可能互相抵消或减弱。

3 抗癫痫药物治疗中应注意的问题

3.1 抗癫痫药物治疗过程中的监测

癫痫药物治疗的时间长,为减少和防止不良反应,在治疗过程中应作有关的监测。

3.1.1 药物血浓度 应用非线性药代动力学的药物在必要时应作药物血浓度监测。而线性药代动力学的药物不需要做药物血浓度检测,因线性药代动力学的药物所用剂量与血浓度呈比例。目前认为,即使是非线性药代动力学的药物也不需要定期做药物血浓度检测。下列情况应做药物血浓度检查:①在开始用药后,预期已达到稳态血浓度时做药物血浓度检查,作为基础值;②治疗过程中如无明显诱因发作次数增加;③出现不良反应;④合用与 AEDs 有相互作用的其他药物;⑤合并肝、肾疾病;⑥妊娠;⑦加用其他 AEDs 后;⑧婴幼儿及老年人因药代动力学与成人不同而且变化大;⑨药物应用合理,剂量恰当而疗效不佳;⑩怀疑病人依从性差。

3.1.2 应用可能引起肝损害的 AEDs 时应定期做肝

功能检查。

3.1.3 应用可能引起骨髓功能障碍的 AEDs 时应定期做血液学检查。

3.1.4 癫痫发作频率的变化是判断治疗效果最有效的指标。在整个治疗过程中病人都应准确详尽记录发作频率及发作形式的变化,供医生参考,作为调整药物剂量的根据。药物血浓度及不良反应也是有价值的资料。

3.1.5 脑电图检查 用药前应做脑电图检查。在治疗过程中如发作频率增加、发作形式有任何变化、出现可能的不良反应,应复查脑电图。在治疗无效的情况下应定期(2~3个月)复查一次脑电图。发作控制后考虑减药或停药时也应做脑电图检查。

3.1.6 在治疗过程中出现任何症状,医生都应判断与所用 AEDs 的关系是明确相关、可能相关还是完全无关。如果相关,还应判断是特异性(过敏)反应、与剂量相关的不良反应还是慢性不良反应。

3.2 何时停用抗癫痫药

3.2.1 在治疗过程中出现较为严重的不良反应或特异性反应时应停药,并换用其他 AEDs。换药的原则

是“先加后减”,即先加一种新 AEDs,至少重叠一种新 AEDs 5 倍半衰期的时间或加用有效后,再逐渐停用原有 AEDs。如为较严重的特异性不良反应,应立即停用原有 AEDs。

3.2.3 一旦发作完全控制,何时停用 AEDs 目前尚无“金标准”。现在有 3 个标准,即完全控制发作后再按原剂量服用两年、3 年甚至 5 年。即使如此仍不能保证没有复发。据统计,停药后约 40% 病人复发,其中 80% 于停药后两年内复发。考虑停药时应注意下列问题:①发作类型:有的发作类型预后好,停药后复发可能性小,如儿童失神癫痫及儿童良性癫痫;复杂部分性发作停药后复发的可能性较大;婴儿痉挛及 Lennox - Gastaut 综合征发作难以控制,停药困难。强直阵挛发作预后较复杂部分性发作好,但不如失神发作。②病因:原发性癫痫预后好,症状性癫痫停药后复发的可能性大。③发作频率:控制前发作频率高者预后差,但失神发作为例外。④脑电图:发作控制后脑电图转变为正常者预后好。⑤从开始停药到完全停用,应逐渐减量。减药至停用的时间应在半年以上。

文章编号:1672-3384(2004)-01-0020-04

心率与心血管疾病的危险性

【作者】 刘国树

解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 B

大量的前瞻性研究结果显示,心率增快与高血压发展、动脉硬化和心血管事件发生有关。

1 心率与血压

临床观察发现静息心率增快与血压水平升高有密切关系,如果一个人血压正常或处于正常高值并伴有心率增快,常预示着有发展成持续性高血压的可能。早在 1954 年 Levy 等便指出,“一过性”心动

过速组高血压病发生率较正常心率、正常血压组高 2~3 倍。临床上也发现,有一过性高血压并一过性心动过速的人,发展成持续性高血压的几率更大些,而一过性高血压组中心率正常者发展成持续性高血压的几率相对较小。

对于心率与血压的线性相关性报道较少。1982 年 Read 等人在调查中发现,心率在 70~90 次/min