专家述评　文章编号:0253-3626(2008)s1-0008-02

加强抗癫痫药物治疗中重症不良反应的监测

王学峰

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆　400016)

【中国图书分类法分类号】R742.1　　【文献标识码】C　　【收稿日期】2007-09-25

抗癫痫药物(Cantiepileptic drugs,AEDs)的副作用是与抗痫效应共存而有害的药理反应，有时它们仅在剂量过大，血药浓度超过治疗范围时出现，有时不论用什么剂量都出现,轻者不需处理,数日后可自行消退,重者则可引起病人死亡。在国际抗癫痫联盟癫痫药物治疗新目标中最引人注目的就是将改善患者的生活质量作为药物治疗的最要指标之一，强调有疗效但也有副作用的药物并不比没有疗效,也没有副作用的药更好，将加强AEDs治疗中的不良反应放到了一个重要的位置[1]。

1　如何评价抗癫痫药物的重症副作用

按照国家药品食品监督管理局有关药物严重不良反应的相关规定,AEDs重症副作用是指可能引起患者死亡、致残、延长住院时间等的药物不良反应。重症副作用是影响癫痫患者生活质量最为重要的因素,但由于AEDs引起的重症副作用发生率很低,有些医务在人员长期的医疗实践中几乎没有见到过这样的副作用,因而,多数人都认为AEDs是安全的,很少有人关注到AEDs重症副作用。但国外最近进行的流行病学调查却发现癫痫患者的死亡率是普通人群的2~5倍，而用抗AEDs的患者死亡率是没用AEDs患者的5倍;在加拿大萨克其万对163例死亡的癫痫患者进行的研究发现,多种AEDs联合应用是患者死亡的主要危险因素之一。1964~2000年在英国331例重症药源性损伤死亡的患者中,由AEDs引起的死亡最多(65例)。因此,Clarkson等人认为AEDs的致死性副作用是癫痫患者的死亡率远高于正常人群的重要原因之一。去年,美国食品药品监督管理局又向全球通报了拉莫三嗪(利必通)等多种AEDs引起癫痫患者自杀、自伤、自责现象增多的趋势,向医务界重新提出了关注AEDs重症副作用的要求,将监测AEDs重症副作用放到了一个新的位置。

AEDs能增加患者的死亡率，并严重影响患者的生活质量,但仍需要继续使用其来阻止癫痫患者的发作,这是因为国外进行的流行病学调查发现在癫痫患者的死亡中最多的是癫痫患者的猝死,即不明原因的突然死亡;国内进行的流行病学调查发现其死亡的主要原因是发作时产生的意外,如跌伤、溺水等,而这两种情况都与癫痫的反复发作有关。AEDs的使用能有效减少癫痫患者这种情况下的死亡率,并抵消其重症副作用的影响。

作者介绍：王学峰(1952-)，男，教授，博士生导师，
研究方向：癫痫的诊治与机制研究。

2　需要对哪些药物进行重点监测

如何评价AEDs的重症副作用国内仍有争论。不主张者认为AEDs引起的重症不良反应在临床上很少见，有些医生在一生的医疗实践中都很难见到，过多的强调AEDs的重症副作用将使这些医生心存恐怖,不能正确的使用AEDs,从而延误了对患者的治疗。但积极主张者则认为忽略它的存在不如将其重要性告诉医务人员,以合理的避开这些药物的重症副作用。

229篇国外发表的有关AEDs重症副作用论文中共提出了以下几种可能引起患者死亡的副作用:(1)致死性肝功能损伤;(2)致死性心律紊乱;(3)癫痫持续状态;(4)高敏综合征;(5)抗利尿激素不恰当分泌综合征;(6)包括DIC在内的血液系统损伤;(7)急性胰腺炎;(8)自杀。其中涉及到的药物包括:(1)丙戊酸;(2)非氨酯;(3)噻加宾;(4)苯妥英钠;(5)苯巴比妥;(6)卡马西平;(7)加巴喷丁;(8)拉莫三嗪;(9)唑尼沙胺。

肝功能损伤是AEDs最常见的副作用。在英国对16岁以上，排除药物过量和疫苗接种外的重症药物副作用死亡的331例患者进行的调查显示AEDs是引起死亡最常见原因(65例),其中丙戊酸占首位(31/65例),死亡的主要原因是暴发性肝坏死。

传统认为AEDs引起的肝功能损伤主要见于儿童，但临床实践的结果表明各种年龄的患者都有肝功能损伤的报道(表1)。

表1　不同药物引起的肝功能损害比较

药物	年龄	出现的时间	预后
丙戊酸盐	2~62岁	1月~7年	差
卡马西平	1~81岁	4~50d	较好
拉莫三嗪	各种年龄	不等	不定
苯妥英钠	不定	不定	较好
苯巴比妥	儿童	不定	较好

心律异常是癫痫患者致死性因素之一[1-4]。致死性心律异常主要见于作用机制为离子通道阻滞的AEDs。该类AEDs通过阻滞钠离子或钙离子通道而稳定突触前、后膜发挥其抗癫痫作用,但其同时对心脏快速酸活延迟整流钾通道(Rapidly activating delayed rectifier potassium channel,Ikr)Ikr亦有阻滞作用。Ikr延迟在心肌复极化和病理状态下心交感活动增强中有重要作用,是长QT综合征的病理基础,阻滞Ikr离子流可导致QT间期延长而致死。

AEDs引起致死性心律紊乱主要发生在卡马西平(Carbamazepine,CBZ)。卡马西平有致心律失常的副作用。Jacome(1987年)首次报道CBZ引起癫痫患者的晕厥和死亡;随后,Tmmings等人研究了14例猝死的癫痫患者,发现其中11例是用CBZ,认为CBZ所致的致死性心律紊乱是引起癫痫患者死亡的主要原因;Persson等人研究了15例新诊断的癫痫病人用CBZ前后的心律变化,发现用药以后,癫痫患者RR间期明显延长,证实CBZ能通过影响患者的交感和副交感神经改变睡眠中的心律,引起患者的突然死亡。近期一项临床调查显示,经CBZ治疗的患者发生猝死者占猝死患者中的85%,死亡原因与心肌功能异常有关。发生机制可能是CBZ减慢房室间传导,增加自主神经的交感节律而抑制副交感有关[1-4]。

高敏综合征的患者表现为皮肤损伤、内脏损伤、血液系统的损伤。其中内脏损伤是引起患者死亡的主要原因。芳香族的药物都有可能引起高敏综合征的发生,国外报道1 228例高敏综合征中由苯妥英钠引起者为415例,卡马西平引起者为356例,奥卡西平13例,拉莫三嗪118例。

癫痫患者可出现两种不同形式的低钠血症,即失钠性低钠和稀释性低钠血症,后者的产生与抗利尿激素不恰当分泌有关。Kloster等人对2例死亡癫痫患者尸解发现抗利尿激素不恰当分泌是引起患者死亡的主要原因,而卡马西平、卡奥西平是引起抗利尿激素不恰当分泌综合征最常见的药物。

Wong于2001年曾对英国5个癫痫中心使用拉莫三嗪的患者进行过长期观察,并与加巴喷丁和氨已烯酸进行比较,在随访的2 710例癫痫患者病中,拉莫三嗪致死性副作用是皮肤反应、肝功能损伤、重症溃性结肠炎、DIC及肾功能损伤。

AEDs的副作用中,急性坏死性出血性胰腺炎少见报道,发病机制不详。患者年龄小,多种AEDs联合应用是急性胰腺炎的危险因素。Mileusnic报道1例4岁半的癫痫患儿用丙戊酸后出现急性出血性胰腺炎而死亡。

新型AEDs临床应用时间相对较短,缺乏对其未知的、可能致死性副作用临床资料的评价。但非氨酯有较高的致死率,美国FDA调查36例接受非氨酯治疗的癫痫患者,5例死亡。1例全身强直阵挛发作死亡病例在非氨酯治疗后40d内即发生急性广泛性肝坏死。

3 加强抗癫痫药物重症副作用的监测

AEDs重症副作用在临床上较为少见,同时由于大多数AEDs重症副作用的产生都有明显的规律性,针对不同AEDs引起重症副作用产生的规律进行预防能减少重症副作用的发生。(1)合理用药。Nilsson(2001年)研究了6 880例癫痫患者,对其中57例猝死,171例对照进行了研究,发现多药治疗、CBZ浓度超高、剂量变化太频是猝死发生的三大危险因素;Mise2005年研究了血浓度与CBZ引起致死性心律失常的关系,发现血浓度达到170mmol/L时常有致死性心律失常发生。Hennessy2001年用视频心、脑电图对癫痫患者进行的研究发现,在停用CBZ前后癫痫患者最高和最低心率发生了明显变化(19%),认为CBZ的停用可使癫痫患者睡眠中的交感神经兴奋性增加,引起致死性心律紊乱的发生。因此,应避免过量用药、过频换药。(2) 重视对易感年龄和诱发因素的监测。Dreifuss(1989年)及其助手总结了1978～1984年间与VPA治疗有关的致死性肝坏死的危险因素,发现2岁以下儿童、多种AEDs合用、伴有神经系统疾病或发育迟缓者,尤其是有遗传疾病者最易发生药源性重症肝功能损伤。也有报道干扰线粒体代谢的药物(如四环素类)可加重丙戊酸的肝毒性。(3)注意AEDs重症副作用的早期判断。暴发性肝功能坏死易发生在用药开始的前3个月,首发症状主要为乏力、食欲下降、呕吐、继之有黄疸、发热,以后可出现全身广泛性出血,部分病人有皮疹,多数病人有浮肿,后期有意识障碍,出现上述症状后,常在数天内死亡;普通型肝功能损伤多出现在用药开始的前6个月, 约有15%～30%的患者出现轻度谷丙转氨酶、谷草转氨酶增高等肝功能异常,伴或不伴临床症状,其产生可能与用药剂量有关,在同时服用其它酶诱导药物,如与苯巴比妥合用时更易出现。(4)注意药物特殊的禁忌症。少年型遗传性共济失调、肝性脑病中的癫痫发作、线粒体脑肌病中的癫痫发作、肝移植中癫痫发作、肝硬化、乙肝、丙肝等慢性肝病者都需慎用丙戊酸[4]。

参 考 文 献

[1] 王学峰.抗癫痫药物的临床实践:热点与思考[J].中华神经科杂志,2007;40(3):145-148.

[2] Clarkson A,Choonara I.Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK[J]. Arch Dis Child,2003;88(4):366.

[3] 中华医学会癫痫与脑电图学组. 成人癫痫诊断和药物治疗规范(草案)[J].中华内科杂志,2006;10:875-879.

[4] 孙纪军,王学峰.抗癫痫药引起的肝损伤[J]. 中华神经科杂志;2006;39(1):66-68.