

· 临床研究报道 ·

抗癫痫药物加重儿童癫痫发作的临床研究

黄铁栓, 朱金兰, 李冰, 胡雁, 廖建湘

(深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026)

〔摘要〕 目的 近年来抗癫痫药物导致癫痫症状加重已引起临床上的重视,但对儿童的研究较少。该文目的是研究抗癫痫药物加重儿童癫痫发作的特点及其处理方法。**方法** 总结45例服用抗癫痫药物后临床发作加重患儿的临床资料。**结果** 45例中服用卡马西平所致症状加重者最多(35.6%);次之为苯妥英钠(24.4%)、苯二氮䓬类(13.3%)、苯巴比妥(13.3%)、合并用药(8.9%)、丙戊酸(4.4%)。其中原发作类型发作频率增加36例,出现新发作类型9例。经换用其他抗癫痫药物或减少药物剂量后38例发作得以控制;7例未完全控制。**结论** 抗癫痫药物可致癫痫发作加重,应密切观察并及时调整药物剂量或换用其他药物。

〔中国当代儿科杂志,2004,6(5):401-402〕

〔关键词〕 癫痫;抗癫痫药物;不良反应;儿童

〔中图分类号〕 R742.1 **〔文献标识码〕** B **〔文章编号〕** 1008-8830(2004)05-0401-02

近年来抗癫痫药物(AEDs)加重癫痫发作已引起人们的注意。回顾总结我院自1998年10月至2003年7月5年来诊治的服抗癫痫药物后发作加重的儿童癫痫患者共45例,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男26例,女19例;男:女为1.37:1;年龄3个月至11岁,平均5.7岁。病程3个月至2年。所有病人均经详细询问病史和脑电图或视频脑电图检查确定发作形式,并根据发作形式选择药物。判断标准为给药后2个月内出现症状加重或出现新的发作形式,撤药后症状又消失。本组癫痫发作类型:全身强直阵挛发作(GTCS)17例;强直发作5例;肌阵挛发作7例;痉挛4例;典型或不典型失神5例;复杂部分性发作4例;发作形式难以确定者3例。伴有智力、语言或运动发育落后者18例。

1.2 药物及用法

卡马西平(CBZ)16例,剂量为每日10~20 mg/kg,用药7 d至3年;苯妥英钠(PHT)11例,剂量每日2~6 mg/kg,用药1月至2年;苯二氮䓬类(硝西泮或氯硝西泮)6例,剂量:氯硝西泮每日0.02~0.1 mg/kg,硝西泮每日0.2~0.6 mg/kg,用药20 d至6月;苯巴比妥(PB)6例,剂量每日3~5 mg/kg,

用药40 d至8月;合并用药4例,分别为卡马西平+苯妥英钠4例;苯巴比妥+卡马西平2例;丙戊酸(VPA)+卡马西平1例。丙戊酸2例,剂量为25~40 mg/kg,用药1月至5年。

2 结果

2.1 临床表现

用药后加重症状的时间:<7 d 8例;7~30 d 23例;1~2月14例。本组患儿因药物所致的症状加重表现为3个方面:①原发作形式频率增加;②原发作形式被控制,出现新的发作形式;③原发作形式未被控制或仅部分被控制而出现新的发作形式。卡马西平致原发作形式频率增加10例:GTCS 6例,单纯部分性发作2例,复杂部分性发作2例;诱发新的发作形式6例:肌阵挛发作2例,典型或不典型失神2例,复杂部分性发作1例,分类不明发作1例。其中有2例脑电图示睡眠期放电明显增加呈持续状态。苯妥英钠使原发作频率增加10例:GTCS 5例,复杂部分性发作3例,不典型失神2例;诱发肌阵挛发作1例。苯二氮䓬类加重发作6例,其中痉挛2例,肌阵挛发作2例,发作形式难以确定2例;苯巴比妥加重发作5例,其中典型或非典型失神3例,复杂部分性发作2例,诱发肌阵挛发作1例。合并用药增加发作频率4例,GTCS 1例,复杂部分性发

作2例,非惊厥性癫痫持续状态1例。丙戊酸引起强直发作增加1例,诱发强直发作1例。此外,患者还有不同程度的反应迟钝、精神恍惚、嗜睡、记忆力减低和智力下降。

2.2 实验室检查

脑电图检查29例有变化,主要表现为背景活动变慢,痫样放电增加、范围更加广泛,出现新的放电形式如全导多棘慢波、阵发性局部起源的高波幅 δ 波全导泛化、快波节律、高峰失律样脑电图表现等,睡眠期尤为突出。所有患者均做CBZ, PB, VPA, PHT血药浓度监测(正常值:CBZ 4~12 $\mu\text{g/ml}$; PB 15~40 $\mu\text{g/ml}$; VPA 50~100 $\mu\text{g/ml}$; PHT 10~20 $\mu\text{g/ml}$),有11例浓度过高,其中CBZ 3例;PHT 4例;PB 2例;VPA 2例。其余患者血药浓度均在正常值内。

2.3 治疗

34例血药浓度正常者经停药并换用其他药物2周至3月后有29例发作得到控制,精神状态、意识和智力水平也均有好转。11例血药浓度过高者经减量或停药并换用其他药物1~2月后9例被控制。其余7例发作虽有减少但未能完全控制。随访时间1~5年。

3 讨论

儿童的大脑正处于发育期,其癫痫发作形式及发作频率常常随着脑的发育而发生变化,起病年龄越早,变化的可能性越大,而且这种变化有时仅表现为发作形式的改变。目前针对儿童癫痫患者AEDs引起的症状加重尚无明确时间规定。我们将本组患儿的入选标准定为2个月内出现症状且其症状的起伏与相应药物的应用、减量或停用密切相关,可以认为其为药物所致。本组原发作频率增加36例(80.0%),出现新的发作形式9例(20.0%)。11例(24.4%)因血药浓度过高引起,大部分患者(75.6%)血药浓度正常。说明药物过量并不是导致症状加重的主要原因,常规药物剂量即可发生。多数(68.9%)于用药后1个月内出现症状加重。本组资料还显示,几乎所有AEDs均有致病的作用,在本组中前3位分别是CBZ、PHT和苯二氮 $\square$ 类。其中CBZ最多(35.6%);PHT次之(24.4%);苯二氮 $\square$ 类占13.3%;3者合计占总数的73.3%。其它分别为PB 13.3%;合并用药8.9%;VPA 4.4%。同时发作间期脑电图也有痫样放电增加的表现,形式则多种多样。

本组中AEDs加重发作的原因有:①药物的矛盾反应,即AEDs的选择和剂量均适当的情况下出现反常的发作增加^[1];②起始剂量偏大或虽用药剂量正常但血药浓度过高;③药物间的相互作用;④睡眠的影响,部分儿童癫痫的发作与睡眠有很大关系,常在困倦时、睡眠中或刚睡醒时发作,此类患儿如用苯二氮 $\square$ 类药物有时会因患儿困倦或睡眠增多而加重发作,以婴幼儿较为常见^[2]。AEDs引起原发形式加重的机制目前还不十分清楚,据文献报道^[3~5]可能有以下几种可能:①药物中毒表现,如PB中毒时可以阻止抑制性中间神经元,使癫痫发作易化。药物诱发的嗜睡可能是中毒患者癫痫发作的重要激活因素之一。CBZ可通过抗利尿作用所致的低钠血症促使癫痫发作,通过阻滞电压依从性钠通道作用于丘脑皮质网络引起全身性癫痫易化;②AEDs破坏了兴奋抑制环路间的平衡,激活了发作启动途径。

本组资料显示,AEDs所致的发作加重有以下特点:①发作加重与药物有密切关系;即用药后症状加重,停药或减量后症状消失;②临床表现为原发作频率增加或出现新的发作类型,可伴有不同程度的精神或意识障碍;③脑电图的改变;④不伴有相关的药物副作用。据文献报道和我们的观察,采取以下措施可避免或减少AEDs所致的症状加重^[2,6,7]:针对各种发作类型正确选择药物,避免使用多种AEDs,联合用药应少于3种;定期监测血药浓度;发作类型难以判断时,用广谱抗癫痫药如丙戊酸治疗。一旦出现症状加重,减量或停用相应药物并换用其他药物后多数(本组为84.4%)患者症状可获控制。

[参 考 文 献]

[1] 黄绍平. 何谓抗癫痫药物的矛盾反应? [J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(4): 251.

[2] 戴启麟. 抗癫痫药物加重癫痫发作及对策 [J]. 实用医学杂志, 2001, 17(12): 1138—1139.

[3] Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac D. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures [J]. Epilepsia, 1998, 39(1): 5—17.

[4] Loiseau P. Do antiepileptic drugs exacerbate seizures? [J]. Epilepsia, 1998, 39(1): 2—4.

[5] Asconape J, Lancman M, Oles K. Carbamazepine-related hyponatremia: risk factors and clinical consequences [J]. Epilepsia, 1996, 37(Suppl 5): S152—S156.

[6] 邱鹏玲, 孙道开. 抗癫痫药物致癫痫恶化 [J]. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(1): 48—50.

[7] 王艺, 孙道开. 小儿癫痫的诊断与治疗进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(4): 341—344.

(本文编辑:吉耕中)