

神经内科疑难病 诊断与案例分析

(下)

陈晓辉等◎编著

第九章 癫痫

一、概述

癫痫是一组由大脑神经元异常放电所引起的突然、短暂、反复发作的脑部功能失常综合征。因异常放电的神经元涉及部位和放电扩散范围的不同,可引起运动、感觉、意识、自主神经等不同的功能障碍。每次神经元的阵发放电或短暂过程的脑功能异常称为癫痫发作。一个患者可有一种或数种形式的发作。癫痫是神经系统的常见病之一。国内流行病学调查,其患病率为3‰~8‰,年发病率约为37/100000,某些发展中国家可多达(100~190)/100000。

二、诊断步骤

(一)病史采集要点

临床上,首先根据发作的临床表现及有关资料做出发作类型的诊断,即症状学诊断。癫痫的诊断主要依靠3方面的资料:

- 1.发作时的临床表现:录像记录较客观,但有时仅能根据患者或目击者的描述。
- 2.发作期的脑电图改变。
- 3.发作间期脑电图改变。由于在许多患者发作中,患者事后不能回忆,故需要向目睹者了解整个发作过程,包括当时的环境、发作过程,有无肢体抽搐及其发作时的大致顺序,有无怪异行为和精神异常等。发作时有无意识丧失,有无咬舌、尿失禁,醒后有无头痛以及肌痛、疲乏等。另外,还要详细了解以下几个方面:发作的时间规律性及诱发因素、起病年龄、家族史、神经系统检查及影像学检查、脑电图特征及对药物的反应及转归。

(二)体格检查要点

强直阵挛发作时患者出现意识丧失,大小便失禁,瞳孔散大,光反应消失,深浅反射消失,呼吸暂停,跖反射阳性;发作后可有舌咬伤等体征;一般无神经系统定位体征,有时发作后可出现一过性偏瘫(Todd 瘫痪);在结节性硬化继发癫痫发作患者中,可发现皮肤叶状白斑、面部皮疹;而 Lennox-Gastaut 综合征患儿可出现智能低下;而在肌阵挛性癫痫患者中,多数患者不同程度地存在肌张力增高、病理反射阳性、共济失调、构音不清、吞咽困难等神经系统损害的症状及体征,少数患者有耳聋及视神经萎缩;在症状性癫痫患者则可出现原发病的体征。

(三)门诊诊断分析

在门诊患者诊断过程中,主要根据详细询问患者的起病情况、发作时的临床表现、发作频率、演变过程、持续时间及脑电图改变,判断患者的可能发作类型,从而确定如何选择合适的抗癫痫药物。

（四）进一步检查项目

1. 脑电图

脑电图检查对癫痫患者的诊断有很大的帮助。在发作间期有 50% 以上的患者借助脑电图可以发现各种痫样放电。失神发作患者可有双侧对称、同步发放的每秒 3Hz 棘-慢波放电,持续 5~20s,如仅 1~2s 则无临床表现;非典型失神发作可有 2.5Hz 以下的慢的尖-慢波放电;肌阵挛发作时可有多个棘波或多个棘-慢波。部分发作包括良性中央回-颞区癫痫和枕叶癫痫,可有局限的尖波、棘波和尖-慢波,或有局限性 θ 波和 δ 波。精神运动性发作表现为单侧或双侧颞叶前部的尖波或尖-慢波,有时为长段的 θ 波活动。West 综合征常有弥漫性高波幅慢活动,杂以散在的棘波,发作时则呈短促低平电位,即所谓的高峰节律紊乱。

若应用多种激发方法,例如过度换气、闪光刺激、剥夺睡眠等,则可使间歇期痫样放电的发生率提高到 80% 左右。在脑电图诊断困难的患者中,应用便携式 24h 动态脑电图和 24h 长程视频脑电监测,可提高检出的阳性率,有助于癫痫的诊断和/或鉴别诊断。但有少数癫痫患者的脑电图检查可始终正常,而有 1%~3% 的正常人也可记录到痫样放电。因此,应当指出的是,一次正常的脑电图并不能排除癫痫的诊断;反之,脑电图的轻度不正常,出现阵发性活动,亦不能诊断为癫痫。

2. 影像学检查

神经影像学检查可确定脑结构异常或病变,对癫痫及癫痫综合征诊断和分类颇有帮助,有时可以做出病因诊断,如颅内肿瘤、灰质异位等。MRI 较敏感,特别是冠状位和海马体积测量能较好地显示颞叶、海马病变。功能影像学检查如 SPECT、PET 等能从不同的角度反映脑局部代谢变化,辅助癫痫灶定位。

三、诊断对策

（一）诊断要点

癫痫的诊断必须回答下列数个问题:①是否癫痫?②何种发作形式的癫痫?③病因是什么?因为只有确诊,明确发作形式和明确可能的病因,才能正确地选择药物和制订治疗方案。

1. 确定是否癫痫

在大多数情况下,依据详细的病史,即向患者家属或目睹者了解整个发作过程,包括可能的诱发因素、起始情况、发作时程、发作时的姿态和面色、意识状况、发作后的表现,是否伴随咬舌、尿失禁及跌倒等,以及发作的次数、间歇期有无异常;了解家族史、生长发育史、有无热性惊厥、颅脑外伤、脑膜炎、脑炎史等;并进行详细的体检,可以初步诊断,必要时可做辅助检查。

2. 明确何种类型的癫痫

要根据发作形式的描述、医师或陪伴者目睹的第一手资料判断发作类型,亦可根据脑电图检查结果确定癫痫的临床类型。

3. 判断癫痫的病因

根据病史和神经系统检查,针对所怀疑的病因进行有关检查,如电解质、血糖、肝和肾功能,头颅 CT、MRI、SPECT、DSA 和 PET 等,了解有无脑结构的损害灶。皮肤、皮下结节的活检可为病因提供依据。

（二）鉴别诊断要点

临床上应与以下几类发作性疾病相鉴别:

1. 假性癫痫发作

又称心因性发作,多有情绪或心理诱发因素,发作形式不典型、非刻板,发作时间相当长,意识不丧失,一般不伴有自伤和尿失禁,脑电图正常。伴有过度换气的恐惧发作或焦虑发作可能出现感觉症状、抽

搐等。

2. 晕厥

为脑血流灌注短暂、全面不足所致的意识瞬间丧失,主要由血管运动失调或心血管疾病引起,多有明显的诱因,如疼痛、情绪激动、胸内压突然升高(咳嗽、发笑、用力、憋气等)、久站,以及用力、奔跑等。晕厥发生前一般先有头晕、胸闷等症状,发作时面色苍白、出汗,有时脉搏微弱。少数患者可伴短暂抽搐、尿失禁。有时需脑电图和心电图监测来鉴别。

3. 偏头痛

偏头痛的视觉先兆和偶然出现的肢体感觉异常要与部分发作相鉴别。偏头痛的先兆症状持续时程较长,随后都有头痛发作,常伴恶心和呕吐,有头痛发作史和偏头痛家族史。

4. 短暂性脑缺血发作(TIA)

为脑局部血流灌注不足所致的功能障碍,表现为功能抑制的现象,多见于中老年患者,常伴有高血压、高血脂及脑血管疾病史。此外,在儿童、成人中尚存在许多非癫痫性发作,如屏气发作、遗尿、磨牙、梦魇、腹痛、低血糖发作等。多数通过病史询问和必要的检查可以鉴别。

(三) 临床类型

1. 部分性发作

部分性发作是由于脑皮质某一区域的病灶造成,通常由于损害的区域不同而引起不同的表现类型。如一侧或两侧颞叶损害可造成精神运动性发作,嗅幻觉的发作可能病损在沟回前部,所以临床表现有一定的定位意义。发作时程较短,一般 1min 至数分钟。根据发作期间是否伴意识障碍,以及是否继发全身发作,又分为简单部分性发作、复杂部分性发作和部分发作继发全身发作 3 种类型。

(1) 简单部分性发作:痫性放电仅限于一侧大脑半球相对局限的区域,发作时癫痫无意识障碍,对发作经过能充分回忆,具体表现决定于痫性放电的部位。

运动性发作:指局部肢体抽搐。多见于一侧口角、眼睑、手指或足趾,也可涉及一侧面部或一个肢体。若发作自一处开始,按大脑皮质运动区的分布顺序缓慢移动,如自一侧拇指沿腕部、肘部、肩部扩展,称为杰克逊运动发作,病灶在对侧运动区;表现为头、眼、躯干向一侧偏转的发作,偶尔造成全身旋转,称为旋转性发作;一侧上肢外展、肘部半屈,伴有向该侧手部注视的发作,称为姿势性发作。较严重的部分运动性发作后,发作部位可遗留暂时性的瘫痪,成为 Todd 瘫痪。局部抽搐偶尔可持续数小时、数天,甚至数周,则形成持续性局限型癫痫,称为癫痫持续状态。

感觉性发作:可分为体感性发作和特殊感觉性发作。体感性发作:多为针刺感、麻木感、触电感等。大多发生在口角、舌部、手指或足趾,病灶在中央后回躯体感觉区。也有按皮质感觉代表区的分布扩散,犹如杰克逊发作。

特殊感觉性发作:表现为①视觉性:简单视幻觉如闪光,病灶在枕叶;②听觉性:简单幻听,如嗡嗡声,病灶在颞叶外侧或岛回;③嗅觉性:闻到焦臭味,病灶多在额叶眶部杏仁核或岛回;④眩晕性:眩晕感、漂浮感、下沉感,病灶在岛回或顶叶。特殊感觉性发作均可作为复杂部分性发作或全身强直阵挛发作的先兆。

自主神经发作:如烦渴、欲排尿感、出汗、面部及全身皮肤发红、呕吐、腹痛等,胃肠道症状很少单独出现。病灶在杏仁核、岛回或扣带回。

精神性发作:表现为①遗忘症:如似曾相识、似不相识、快速回顾往事、强迫思维等,病灶多在海马部;②情感异常:如无名恐惧、愤怒、抑郁和欣快等,病灶在扣带回;③错觉:如视物变大或变小、听声变强或变弱,以及感觉本人肢体变化等,病灶在海马后部或者颞枕部。精神症状虽可单独发作,但它常为复杂部分发作的先兆,有时为继发的全身强直阵挛发作的先兆。

(2)复杂部分性发作:多数自简单部分性发作开始,随后出现意识障碍、自动症和遗忘症,也有发作开始即有意识障碍。复杂部分性发作也称精神运动性发作;因其病灶在颞叶,故又称颞叶癫痫;也可见于额叶、嗅皮质等部位。以嗅觉先兆起始的复杂部分性发作又称为钩回发作。复杂部分发作在先兆之后,患者呈部分性或完全性对环境接触不良,做出一些无意义或似有目的的动作,即自动症,表现为患者突然瞪目不动,然后机械性地重复原来地动作,或出现反复吸吮、咀嚼、清喉、搓手、解扣、摸索等;甚至游走、奔跑、乘车上船,也可自动言语或叫喊、唱歌等。

(3)继发全身发作:任何类型地部分发作都有可能发展成全身强直阵挛发作、强直发作或阵挛发作,患者意识丧失、惊厥。

2.全身发作

痫性放电从一开始即同时涉及两侧大脑半球,常以意识丧失为首发症状,没有从脑局部起始地任何临床或脑电图表现。根据发作时的运动表现可分为以下6种亚型。

(1)全身强直阵挛发作:以意识丧失和对称性抽搐为特征。发作可分为3期:①强直期:患者突然意识丧失、跌倒、全身骨骼肌同时持续性抽搐、上睑抬起、眼球上翻、喉部痉挛、躯干和四肢紧张性伸直,持续20s左右。②阵挛期:全身间歇性阵挛,频率由快变慢,松弛期逐渐延长,最后一次强烈阵挛后抽搐突然停止,本期持续约1min。此期因患者伴有阵挛性呼吸,唾液和支气管分泌物增多,同时可能会造成舌咬伤,因此口中有白沫或血沫,还可能发生尿失禁。在以上两期中可见心率加快、血压升高、支气管分泌物增多、瞳孔散大和对光反射消失、呼吸暂时中断、皮肤发绀,病理反射征阳性。③惊厥后期:呼吸首先恢复,继而心率、血压、瞳孔等恢复正常,意识逐渐清醒。自发作开始至清醒历时5~10min。清醒后常感头晕、头痛、全身酸痛和乏力,对抽搐全无记忆。个别患者在完全清醒前有一短暂的自动症或情感异常。

(2)失神发作:典型失神发作发作时脑电图通常为规则而对称的3Hz棘-慢复合波及多棘-慢复合波,亦常为双侧性。发作间期脑电图往往正常,但可有阵发性活动(如棘波或棘-慢复合波),这种活动一般规则而对称。失神发作的特点是突然起病,中断正在进行的活动,茫然呆视,可能有双眼短暂上翻,如果患者正在说话,则可变慢且中断;如正在走路,可突然站立不动;如正在进食,则食物在送往口腔的途中突然停止。此时与之说话往往无反应。当和有些患者说话时,可使其发作中止。发作持续数秒至半分钟,然后和开始一样迅速消失。

可有以下几种类型:①仅有意识障碍的失神:发作表现如上所述,发作时无其他活动。②有轻微阵挛成分的失神:发作失神与上述单纯失神一样,但可出现眼睑、口角或其他肌群的阵挛性动作,其程度可由不易觉察的动作到全身肌阵挛性跳动;手中所持物品可以跌落。③有失张力成分的失神:发作时可有维持姿势和维持四肢的肌张力减低,导致头下垂,偶有躯干前倾、双臂下垂、紧握则可放松。偶尔张力减低到使患者跌倒。④有肌强直成分的失神:发作时肌肉可有强直性收缩,引起伸肌或屈肌张力对称性或非对称性增高。如患者正站立时,头可向后仰,躯干后弓,导致突然后退。头可强直性拉向一侧。⑤有自动症的失神:自动症表现如前述。在失神发作时,还可见似有目的的动作,如舔唇、吞咽、抚弄衣服或无目的行走等。如与之说话,则可咕哝作声或头转向说话声音处,当触碰或弄痒患者,则可以来抚摸。自动症可十分复杂,也可很简短,致使随便观察不易发现。常出现混合性癫痫失神。⑥有自主神经成分的失神。以上②~⑥条可单独或共同出现。

(3)非典型失神发作:发作时脑电图较杂乱,可包括不规则棘-慢复合波,快活动或其他阵发性活动。异常为两侧性,但常不规则和不对称。发作间期脑电图的背景往往不正常,发作性电活动常不规则和不对称。可有:①有肌张力改变,更明显;②起病和/或停止均非突然。

(4)肌阵挛发作:呈突然、短暂的快速肌肉或肌群收缩,可能遍及全身,也可能局限于面部、躯干或肢

体。可单独出现,亦可有规律地重复,晨醒和刚入睡时最易发生。脑电图示多棘-慢波。

(5)强直发作:表现为全身肌肉强烈的强直性痉挛,肢体直伸、头和眼偏向一侧、颜面青紫、呼吸暂停和瞳孔散大。躯干的强直发作造成角弓反张。脑电图示低电位的 10Hz 波,振幅逐渐升高。

(6)阵挛发作:表现为全身肌肉反复阵挛性抽搐,恢复较强直阵挛发作为快。脑电图示快活动、慢波及不规则棘-慢波。

(7)失张力发作:表现为肌张力的突然丧失,造成垂颈、张口、肢体下垂或全身跌倒,持续 1~3s,可有或无意识障碍。脑电图示多棘-慢波或低电位快活动。

3. 癫痫综合征

根据癫痫发作的起病年龄、发作类型、有无脑损害、脑电图改变、家族史等因素确定癫痫综合征的类型。现将较常见的癫痫综合征分述如下。

(1)儿童良性中央回-颞区棘波灶癫痫:又称良性中央回癫痫。占儿童期癫痫的 15%~25%。于 3~13 岁起病,表现为一侧面、舌抽动,常伴舌部僵滞感、言语困难、吞咽困难、唾液增多,可涉及同侧肢体,偶尔扩展成全身强直阵挛发作。常在睡眠时发作。频率较稀疏,一般数月或更长时间发作一次。脑电图可见一侧或两侧交替出现的中央回-颞区高波幅棘波。预后良好,易于药物控制,大多在青春期前完全缓解。

(2)儿童枕叶放电灶癫痫:发病年龄自 15 个月~17 岁(平均 7 岁)。常为发作性的视觉症状如黑蒙、视幻觉(移动的光点)或错觉(视物变小等),随后可有偏侧阵挛性抽搐,偶可有大发作。发作后有头痛。闭眼时脑电图示枕叶有高波幅棘波或尖波,睁眼时消失,此为与其他癫痫的鉴别点。它是良性癫痫,预后良好。

(3)婴儿痉挛症:出生后 1 年内发病,表现为快速点头样痉挛,常呈突然的屈颈、弯腰动作,也可涉及四肢。每次痉挛 1~15s,常连续数次至数十次,以睡前和睡后最频繁,常伴有精神运动发育迟滞。脑电图呈特征性的弥漫高电位不规则慢活动,杂有棘波和尖波,称为高峰节律紊乱。预后不良,有半数以上转为 Lennox-Gastaut 综合征。

(4)Lennox-Gastaut 综合征:起病于学龄前。患者多伴有智能发育障碍,可有多种发作形式,以强直发作最常见,其次有失张力发作、肌阵挛发作、全身强直阵挛发作等,每天发作达数次。脑电图背景活动异常,伴有 1.5~2.5Hz 棘-慢波或尖慢波。抗癫痫药物较难控制发作,预后不佳。

4. 癫痫持续状态

癫痫持续状态系指一次癫痫发作持续 30min 以上,或连续多次发作,而发作间期意识未恢复至清醒的一种状态。任何类型的癫痫发作均可出现癫痫持续状态,以全身强直阵挛发作的持续状态为多见。停药不当或不规范的抗癫痫药治疗是最常见的原因。诱发因素包括感染、过度疲劳、孕产和饮酒等。在成人的症状性癫痫中,部分以癫痫持续状态为首发表现。癫痫持续状态是一种危重状况,惊厥性全身性抽搐一次接连一次,意识始终不清,如不及时控制,可引起高热、感染、电解质紊乱、酸中毒,心、肺、肝和肾等多脏器衰竭,肌红蛋白尿等,并可导致死亡。非惊厥性失神性发作持续状态,也可导致数小时意识障碍、精神错乱等。

癫痫持续状态可分为以下 6 类:

(1)全身惊厥性癫痫持续状态:包括 GTCS 癫痫持续状态、强直性癫痫持续状态、肌阵挛性癫痫持续状态等。最常见的是 GTCS 癫痫持续状态。临床表现为反复的全身强直-阵挛发作,或两次发作间意识不清,或一次发作持续 30min 以上。开始时一般呈大发作相,以后症状加重,发作时强直期持续时间延长,而阵挛期持续时间减少,两次发作之间间隔时间缩短,昏迷不断加深,出现严重的自主神经症状,如发热、心动过速或心律紊乱,呼吸加快或呼吸不稳,血压在开始时升高,后期血压下降,腺体分泌增加,唾液增多,气管、支气管分泌物阻塞,以致呼吸道梗阻,发生青紫缺氧症状。此外,常有瞳孔散大,对光反射、角膜反射消

失,并出现病理反射。多数患者一开始就是全身性发作,约45%的患者可能由局限性发作发展而来,后者常提示病灶所在,说明为继发性癫痫。发作可持续数小时至数日,发作可以突然停止或逐渐延长时间,发作减轻,然后缓解。

(2)简单部分性发作持续状态:主要有简单部分性运动性发作持续状态,又称 Koiewnikow 癫痫。表现为身体的某一部分持续不停的抽搐达数小时或数天,但无意识障碍,可扩展为继发性全身性癫痫,是第二种常见的癫痫持续状态形式,可以出现在有阵挛性发作的患者或作为急性神经系统损害的症状。局灶性运动性癫痫持续状态易累及面、眼或上肢,在面部倾向于阵挛性发作,在肢体则倾向于强直-阵挛性发作,有时可累及对侧肢体,偏身痉挛性发作间隙常有神经系统体征,抽搐的一侧肢体常有短暂的轻偏瘫,称为 Todd 麻痹,有时出现巴氏征阳性等锥体束损害的体征,患者可以伴有某种程度的意识障碍及自主神经症状。常规脑电图显示额叶、中央区、前颞,常可发现发作性棘波、慢波及 8~15Hz 节律活动,少数患者脑电图也可无异常改变。

(3)复杂部分性发作持续状态:又称精神运动性发作持续状态,此种发作临床上罕见。常表现为2种形式:①患者长时间处于朦胧状态,并有反应迟钝,部分性语言及似有目的的自动症。②患者有一连串的发作性部分性发作,并伴有凝视、无反应、语言障碍、固定不变的自动症,两次发作期间意识呈朦胧状态。脑电图上常显示持续的慢波,以意识朦胧状态时尤为明显,或者在弥散性慢波的背景上出现额叶的棘-慢波放电。

(4)全身性非惊厥性癫痫持续状态:主要有失神状态或小发作状态,表现为发作时意识混浊,精神错乱,轻度意识障碍时,只有思维及反应变慢,不易被发现,当有严重意识混浊时,则缄默不语或语言单调、少动、定向力丧失,也可发展为木僵昏睡状态,所有的精神活动都丧失,患者仅对较强烈的刺激有反应,部分患者发作时有面、脸及手的自动症,发作可持续 3min~12h 或更长。失神性癫痫状态以儿童为多见,但有相当一部分出现在成人。脑电图在鉴别诊断中有决定意义,其表现为持续的或间断的棘-慢波放电,可以是规则的 3Hz 的棘-慢波,但更多见的是 2~3Hz 的不规则的棘~慢波或多棘-慢波放电。

(5)偏侧性癫痫持续状态:多见于婴幼儿,表现为半侧阵挛性抽搐,常伴有同侧偏瘫,称为半身一偏瘫综合征(HH 综合征)。

(6)新生几期癫痫持续状态:表现多样而不典型,多为轻微抽动,肢体奇异的强直动作,常由一肢体转移至另一肢体,或为半身抽搐发作。发作时呼吸暂停,意识不清,具有特征性 EEG 异常,1~3Hz 慢波夹杂棘波。或 2~6Hz 节律性棘-慢波综合,阵挛性发作有棘、尖波放电。

四、治疗对策

癫痫治疗有3个方面:①患者的教育和社会照料;②病因和诱发因素的治疗;③癫痫症状的控制,即药物和手术治疗。

(一)教育和社会照料

患者对于本病要有正确的认识,要解除精神上的负担,要有良好的生活规律和饮食习惯,避免过劳、睡眠不足和情感冲动,不宜驾车、游泳、夜间独自外出,以防意外发作。不食辛辣食物,戒酒戒烟。不可担任高空作业和在转动的机器旁工作。既要注意身体安全,又要尽可能地与常人一样生活、学习和工作,不要因自卑而脱离社会。学校、家庭与社会不应歧视癫痫患者;社区、学校应注意关心癫痫患者的生活、婚姻、就业问题。

(二)明确病因

明确病因者应积极治疗,如纠正代谢紊乱、颅内炎症的抗感染治疗、寄生虫的药物驱虫和颅内占位病变的手术切除等。

(三)药物治疗

癫痫不论是原发性还是继发性,其最重要的治疗是控制发作,给予患者恰当的治疗不仅基于医生能正确区分癫痫和其他非癫痫发作,而且需要确定发作类型及不同类型的癫痫综合征。目前控制发作的主要手段是药物治疗。用近代的有效的抗癫痫药物,约80%的癫痫患者发作可以控制,另一部分患者,特别是那些复杂部分性发作或症状性癫痫,可因反复发作而成为难治性癫痫。还有一些患者,由于无法忍受抗癫痫药物的急性或慢性毒副作用,而不能继续用这些药物维持。因此,新抗癫痫药物的问世,为癫痫患者的治疗增加了更多的选择。采用手术治疗,可以使药物治疗无效的患者中50%以上的患者得到改善。随着现代医学技术的发展,尤其电生理检查和微创手术的开展,手术造成的病残及病死率进一步降低。成功的手术治疗,可以完全控制癫痫发作,或者可以将药物减少至单药治疗,减少及避免了药物治疗的急慢性毒副作用和提高患者依从性。

1. 药物治疗的基本原则

(1)抗癫痫治疗的决定:癫痫诊断一旦确定,原则上均应积极进行药物治疗。但是,有些每年仅发作1次或数年才发作1次或此次为初发的患者,应当平衡药物疗效与不良反应的关系,选择观察、随访。据统计,首次发作后有30%~70%会再发,2次发作后有80%~90%会再发,因此可以考虑药物治疗,但仍需视发作间歇期的长短而定。2次以上的发作,如果间隔期不长,应开始治疗。有明确促发因素,如热性惊厥、酒精或药物戒断发作,一般不主张开始治疗。

(2)按癫痫的发作类型选择合适的抗癫痫药物:药物选择不当,不仅治疗无效,还会增加发作频度与严重性。一旦开始服药,必须坚持规律服用:从小剂量开始,逐步达到有效浓度,当一个药物达到最大治疗浓度仍不能控制时,选用另一个药物或加用其他药物进行联合治疗。加用其他抗癫痫药物时应注意药物的相互作用,或是增加血浓度,或是降低血浓度的影响,例如每天口服0.4~0.6g卡马西平,血浓度可达4μg/ml,但每天加服0.2~0.3g苯妥英钠后,卡马西平的血浓度可降至1μg/ml。

(3)药物剂量及给药方法:给药方案应以血药浓度监测为依据,许多药物血药浓度与药效的相关程度明显大于剂量与药效的相关程度。血药浓度监测可以充分发挥抗癫痫药物的治疗作用,减少药物过量中毒的发生,并能知道特殊人群的用药,了解患者的依从性。应清晨空腹取血检查,以了解患者真正的药物稳态。用药应从小剂量开始,逐渐调整到既能控制发作,又不产生中毒反应的剂量。抗癫痫药物至少每个半衰期给药1次。一些药物需要更频繁地投药,以减少峰剂量副作用。

(4)换药及减停药:更换药物要缓慢,应逐步进行,要在原药基础上加用新药,然后逐步撤除老药。一般根据药物半衰期及达到稳态浓度的时间(为药物半衰期的5~10倍,半衰期越长,达到稳态浓度所需时间越长),因此,在替换药物时,为避免新药未达稳态浓度,而1日药突然停用所致的发作频繁,至少有3~7d的过渡时间。同时,在临床发作未减少而服药不足半月者,一般不宜频繁换药。一旦开始服药,必须坚持长期服药,一直到癫痫完全控制,并仍继续服药3~5年后才可能停药。减药过程通常需1年左右。停药时应根据脑损害的体征、癫痫的病程、发作类型、频率、脑电图及患者的工作性质等因素综合判断。不能随意减量或停药,以免出现癫痫持续状态。也有人认为单纯失神发作治疗2年即可停药。但即使达到减停药时间,仍无法预测是否会复发。而且服药应该严格按照医嘱,定时定量,不自行减量,避免突然停药导致癫痫持续状态。

2. 药物治疗计划

药物治疗的目标是,用单药每天 1~2 次服用,能控制发作而不产生副作用。合理的治疗可使 70%~80% 患者的发作得到控制。

第一步:去除和避免诸如幼儿的发热、过度疲劳、酒及药物滥用、医源性低血糖及光敏等诱发因素。

第二步:告诉患者及其家属关于着手抗癫痫药物治疗的理由、预期的结果、限制因素、可能的时间、需要规律的服用等。并说明抗癫痫药物不能治愈癫痫,通常需要长达数年的服药,可使 70%~80% 的患者发作得到控制,必须坚持每日按规定服药,漏服可使癫痫发作。

第三步:根据发作类型给予一种第一线抗癫痫药物,从小剂量开始,如仍发作但服药未出现副反应则逐步加量,直至最大耐受量。

第四步:尽管用最大耐受量的第一线药物,发作仍然继续,应重新考虑癫痫的诊断及其病因,可能患者的发作为非癫痫性,或可能是脑部潜在结构性改变的结果,应给予影像学检查。还要确定患者是否按医嘱服药,即患者的依从性如何。

第五步:确定第一种药物效果不佳时,换用适合于患者发作类型的另一种第一线抗癫痫药,逐步加至合适剂量,然后渐停初始用的抗癫痫药物,仍用单药治疗。替换需根据药物的半衰期及达稳态血药浓度所需的时间,一般为药物半衰期的 5~7 倍。

第六步:单用第二种抗癫痫药物时,也应调节至合适剂量。

第七步:如果单用所有第一线药物且达到最大耐受量而发作仍然依旧,则宜并用两种第一线药物。联合治疗可获得 10%~15% 控制发作率。

第八步:如合用两种第一线药物仍无效,则保留其中可能较有效的、副作用少的一种,并以第二线药物取代另一种第一线药。

第九步:如所加的第二线药物证实有效,应考虑撤停原第一线药物。如第二线药物也未显效,则不要继续使用。

第十步:如控制仍不理想,此时应考虑用新抗癫痫药,一般应使用疗效比较肯定的一种。

3. 药物治疗方案的选择

4. 药物剂量的调整和使用

在急诊情况下,需要迅速而充分的抗癫痫作用时,开始就应给足量,如苯妥英钠及苯巴比妥可以给负荷量。在非紧急情况下,一般开始剂量宜小,然后逐步调整到既能控制发作又不产生毒副作用为宜,也即达到最小的有效量。调整剂量时除临床观察外,血药浓度测定可作为重要依据。由于个体差异,应根据不同对象采用不同剂量。儿童一般按体重计算药量,婴幼儿由于代谢较快,用量比年长儿童为大。

癫痫患者在发作间期应坚持不间断和有规律地服药,使药物浓度一直保持在有效范围,以维持疗效,不规律用药往往是不能控制发作的主要原因。

合理安排服药次数,既要保证疗效,又要简化患者服药次数,保证不漏服药。为此,应根据药物的半衰期来简化服药方法,半衰期长者如苯妥英钠及苯巴比妥可每日 1 次。

在控制发作的基础上,应注意以下几点:

(1)严密观察生命体征,并作特护记录,有变化时随时处理。

(2)外伤的防护:避免摔伤、唇舌咬伤,检查有无骨折、颅内血肿、脑挫裂伤等。

(3)防止呼吸道阻塞及窒息。

(4)积极处理颅内压升高,避免脑疝发生,可给予 20% 甘露醇 250ml 快速静滴,或地塞米松 10~20mg 静脉滴注。

(5)对精神运动性癫痫持续状态应该防止伤人和自伤。

(6)高热可用物理降温。

控制发作可用下列药物:

地西泮是成人或儿童各型癫痫状态有效的首选药。成人剂量 10~20mg, 单次最大剂量不超过 20mg; 儿童 0.3~0.5mg/kg。以每分钟 3~5mg 速度静脉推注。如 15min 后复发可重复给药, 或用地西泮 100~200mg 溶于 5%葡萄糖盐水中, 于 12h 内缓慢静脉滴注。地西泮偶可抑制呼吸, 需停药。

10%水合氯醛成人 25~30ml, &JL 0.5~0.8mg/kg, 加等量植物油保留灌肠。

氯硝西泮药效是地西泮的 5 倍, 半衰期 22~32h, 成人首次剂量 3mg 静脉注射, 对各型癫痫状态疗效俱佳, 以后 5~10mg/d, 静脉滴注或过渡至口服药。须注意对呼吸及心脏抑制较强。

异戊巴比妥钠成人 0.5g 溶于注射用水 10ml 静脉注射, 儿童 1~4 岁 0.1g/次, 5 岁以上 0.2g/次, 速度不超过每分钟 0.05g, 至控制发作为止; 0.5g 以内多可控制发作, 剩余未注完的药物可肌肉注射。

利多卡因 2~4mg/kg 加入 10%葡萄糖液内, 以 50mg/h 速度静脉滴注, 有效或复发时均可重复应用。心脏传导阻滞及心动过缓者慎用。

(2)控制发作后应使用长效 AEDs 过渡和维持, 早期常用苯巴比妥钠, 成人 0.2g 肌注, 3~4 次/d, 儿童酌减, 连续 3~4d。同时应根据癫痫类型选择有效的口服药(早期可鼻饲), 过渡到长期维持治疗。

(3)常用抗癫痫药物: 苯妥英钠对全身性强直-阵挛性、复杂部分性和简单部分性发作有效, 常被首先选用, 特别对成人。因为苯妥英钠有潜在的不良反应(毛发增多、齿龈增生、面部皮肤粗糙), 对婴儿和幼儿不作为首选。考虑对面容方面的不良影响时, 卡马西平是苯妥英钠的主要替代药物。当单药治疗无效时, 常将苯妥英钠和苯巴比妥、扑痫酮、卡马西平或丙戊酸钠其中之一合用。它对失神、肌阵挛性和失张力性发作无效, 也不主张用它来治疗伴有失神发作和肌阵挛的婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut 综合征和大龄儿童及青少年的癫痫综合征。苯妥英钠静脉给药治疗癫痫持续状态有效, 如果原发性癫痫发作间隔期较长, 可首先选用此药来治疗。因为给全负荷剂量所需时间较长, 需要用地西泮或氯羟去甲西泮控制发作。此药也可预防正在进行酒精戒断综合征治疗的高危患者和某些颅脑创伤患者的发作。苯妥英钠为零级药代学, 有效浓度范围为 10~20mg/ml, 常见中毒症状有眩晕、共济失调、语言不清、眼球震颤、复视、昏迷, 不良反应有齿龈增生、多毛症, 很少发生很严重的特异质反应, 包括肝炎、骨髓抑制、系统性红斑狼疮、Stevens-Johnson 综合征和类似于恶性淋巴瘤的淋巴结病。可能发生叶酸缺乏, 引起巨幼细胞性贫血, 对维生素 D 代谢的干扰可引起骨软化。剂量必须个体化, 开始时分几次给药, 成人一旦达稳态, 每日给药 1 次足以维持血药浓度, 开始每日 300mg 分 2 次服用, 常用维持量为 300~400mg 或 3~5mg/kg, 最大剂量通常为 600mg。

卡马西平有很强的抗癫痫效能, 单用或与其他抗癫痫药物合用治疗部分性发作、特别是复杂部分性发作, 全身强直-阵挛发作, 以及这些发作类型同时存在的癫痫有效。卡马西平对失神、肌阵挛和失张力发作一般无效。在患有症状性全身性癫痫和持续棘-慢波放电的儿童中, 这些类型的发作可随卡马西平的应用而发作频率增加。有可比性的临床试验资料表明简单和复杂部分性发作, 卡马西平比苯巴比妥和扑痫酮的耐受性好, 但每个人的反应不同。很多医师把卡马西平看作是特发性和症状性局灶性癫痫初次治疗的首选药物, 特别对儿童和妇女。对儿科患者, 此药越来越比苯巴比妥受欢迎, 因为它对认知和行为的影响比较小。据报告它具有促精神活性, 对抑郁的癫痫患者可增加活跃性和提高情绪, 但对精神状态正常的其他患者则无此作用。精神方面的改善可能是由于用卡马西平代替了镇静药, 发作得到控制, 或者是由于直接的促精神作用的结果。卡马西平单一用药时的有效药浓度范围是 6~12mg/L 或 4~12mg/L; 与其他抗癫痫药物合并使用时的有效药浓度范围为 4~10mg/L。血浆浓度升高或中毒时的常见体征和症状有眼球

震颤、视物模糊、复视、共济失调、眩晕、嗜睡、精神错乱、木僵等,长期用药有可能发生血清钙下降而碱性磷酸酶升高,但临床很少有发生软骨病样者。其变态反应和特异质反应与血药浓度不相关,白细胞、红细胞或血小板减少属特异质反应,一时性的发生率为10%,持续性发生率约为2%,停药后多能恢复正常。用法及用量为6~12岁儿童,第1日100mg分2次服,然后以适当的间隔(通常为1~2周)每日增加100mg,每日的总药量分3次或4次服用,直至获得预期的疗效(常用每日最大剂量为1g)。常用维持量为每日400~800mg(15~20mg/kg);给药的次数必须因人而异。4~6岁儿童,10~20mg/kg分2次或3次服,根据需求和耐受情况以1周的间隔每日可增加多达100mg的剂量。常用维持量是每日250~350mg(常用最大剂量为400mg)。4岁以下儿童,主张一开始用20~60mg。成人和青少年刚开始应用时,第1日400mg分2次服,然后以适当的间隔(通常为1~2周)每日增加200mg,每日的总药量分3次或4次服用。当用作单一药物治疗时,每日2次给药方案比较合适。单用时常维持量为每日600mg~1.2g,但与其他药物合用时可高达1.6g,常用最大剂量在12~15岁儿童为每日1g,在15岁以上患者为1.2g,必要时成人每日可用至2g。

氯硝西泮单用或与其他药物合用有助于控制肌阵挛或失张力发作和光敏性癫痫。在青少年肌阵挛癫痫患者中,肌阵挛发作可被控制,但不能控制全身强直-阵挛发作。虽然此药对失神发作也有效,但可产生耐药性,而且用药1个月或2个月后常发生失神发作的突然发作。因为这个原因,用乙琥胺或丙戊酸钠更为可取。长期用氯硝西泮时,嗜睡和共济失调的发生率高于乙琥胺。同其他苯二氮草类一样,镇静和耐药性限制了它的应用。如果长期用药后产生耐药性,常常因为戒断症状和癫痫发作而难以停药。氯硝西泮对全身性强直阵挛发作或部分性发作很少有效,但有助于癫痫持续状态的治疗。

地西泮静脉内应用地西泮是强直-阵挛性癫痫持续状态的极有效急救药,是发作初期的首选药物,因为它在给药后2~6min内达到治疗血浆浓度,几乎是立即奏效。由于迅速由脑转移分布于其他组织,起作用持续时间短,为了维持其抗癫痫活性,应该同时或在发作控制后立刻静脉内给予负荷量的苯妥英钠。地西泮及其代谢产物去甲羟地西泮均有药理活性,因其半衰期长,可每日服用,但由于一次大剂量使用可使血药浓度突然升高,易引起不良反应,所以仍以多次服用为佳。通过胃肠外应用地西泮,尤其在与其他抗癫痫药物合用时,可以引起呼吸和中枢神经系统的抑制和低血压的发生,年轻患者和老年患者更易发生此类问题。静脉应用地西泮,成人常用剂量为5~10mg,常用药速度为2mg/min,最大剂量20mg;儿童常用剂量为0.15~0.3mg/kg,时间大于2min,最大剂量为5~10mg,如果发作持续,可在10~15min内重复给予开始所用剂量。

乙琥胺是不伴有其他类型发作的失神发作的首选药物,它的应用避免了丙戊酸钠的潜在肝脏毒性。此药可使60%的患者发作消失,80%~90%新诊断患者的发作得到有效控制,并且较少引起倦睡和胃肠障碍。对单用乙琥胺或丙戊酸钠有抗药性的失神发作的患者,将两药合用常可奏效。乙琥胺对肌阵挛性发作和运动不能性癫痫也可能有效,但对复杂部分性发作或全身强直阵挛发作无效。失神发作和强直阵挛性发作并存的患者,应用乙琥胺必须与苯妥英钠或卡马西平合用,但不如单一应用丙戊酸钠更为可取。口服吸收好,1~4h达到血浆高峰浓度,在40~100μg/ml即可控制失神发作。常见不良反应是胃肠症状,呕吐、恶心、厌食等。倦睡、共济失调、头痛、荨麻疹和行为改变偶有发生。血药浓度过高者虽有报道,但临床上罕见。口服,成人和6岁以上儿童,每日500mg,如果需要,每4~7d增加250mg,直至发作控制或出现不良反应。常用维持量为每日15~40mg/kg。3~6岁儿童,开始每日250mg,其后剂量增加同成人和6岁以上儿童,维持量15~40mg/kg,最大剂量为每日1g。

苯巴比妥是一种长效巴比妥酸盐,对全身性强直-阵挛性发作和简单部分性发作有效。而控制后者可能需要较高的血药浓度,对复杂部分性发作不完全有效,失神发作不能被减轻反而有可能加重。它常用于

新生儿及幼儿发作的治疗,但由于对镇静催眠性抗癫痫药神经心理方面不良反应的担忧,许多神经科医生喜欢镇静作用比较弱的抗癫痫药,而且其对患有热性惊厥发作的患儿的预防作用已受到质疑。苯巴比妥除了有轻微的认知障碍外,在所有抗癫痫药物中,其全身毒副反应最少。

扑痫酮为去氧巴比妥,其化学结构与巴比妥类极为相似,主要用于全身性强直-阵挛性发作和复杂部分性发作。一些临床医师认为此药对复杂部分性发作有特殊功效。在控制部分性或全身性强直-阵挛性发作方面,它同卡马西平或苯妥英钠一样有效,但较高的不良反应发生率限制了它的应用。扑痫酮常与苯妥英钠合用,但单用更可取。当扑痫酮与其他抗癫痫药物合用时,向苯巴比妥的转换明显增加。它对失神发作无效。不良反应以镇静常见,持续用药可使之减少,神经中毒副作用与用药剂量有关,偶可见皮疹,以斑丘疹或麻疹样疹多见。巨幼红细胞性贫血也有报道,叶酸治疗有效。口服给药后吸收迅速而完全,4h 达血浆高峰浓度。扑痫酮被代谢为苯巴比妥和苯乙基丙二酰胺(PEMA),但有很大一部分以原型排出。一些医师认为,以苯巴比妥和扑痫酮二者的浓度为依据调整扑痫酮的剂量是重要的。当扑痫酮浓度急剧超过 $12\mu\text{g/ml}$ (有效浓度一般为 $5\sim 12\mu\text{g/ml}$)时常发生明显的共济失调和嗜睡。当苯巴比妥浓度为 $15\mu\text{g/ml}$ 时,扑痫酮血浆浓度在 $12\mu\text{g/ml}$ 可能最为适宜。不过如果苯巴比妥的浓度低,则扑痫酮浓度超过 $20\mu\text{g/ml}$ 也可以被很好耐受。扑痫酮浓度对其他的抗癫痫药的酶诱导敏感,衍化为苯巴比妥。在这种情况下,苯巴比妥和 PEMA 的浓度都可相对于扑痫酮的浓度而升高。成人和大龄儿童,开始在睡前服 125mg ,连续 3d,然后每 3d 增加 125mg ,第 10 日为 250mg ,1d 3 次,以此为维持量。根据临床反应,最大剂量可调整至每日 2g ,分 3 次或 4 次服,或者每日 $10\sim 25\text{mg/kg}$,分 2~3 次服用。8 岁以下儿童,开始用成人剂量的 $1/2$ 。维持量为 $125\sim 250\text{mg}$,1d3 次,或者每日 $10\sim 25\text{mg/kg}$,分 2 或 3 次服用。

乙琥胺是一种碳酸酐酶抑制剂,在临床上有多种用途。通过抑制脑组织胶质细胞和脉络丛的碳酸酐酶使细胞内二氧化碳含量增高,细胞内钠离子减少。从而使细胞膜稳定性增加而产生抗癫痫作用。临床上用于治疗小发作,也可在其他类型发作中作为辅助性治疗药物,还用于月经期癫痫发作。常用量 $10\sim 20\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,有效血浆浓度 $10\sim 14\text{ng/ml}$ 。因为能很快产生耐药性,有人主张间歇用药。副作用有乏力、头痛、多尿、皮疹等,均较轻微。

丙戊酸钠又名二丙基乙酸钠。1964 年开始用于临床,它与其他抗癫痫药物不同之处是它的分子中不含有氮原子。本品吸收快,口服后不到 4h 血浓度即达到高峰。半衰期 $8\sim 15\text{h}$,儿童半衰期比成人短。有效血浆浓度为 $50\sim 100\mu\text{g/ml}$ 。丙戊酸钠为广谱抗癫痫药,它的抗癫痫机制与 7-氨基丁酸的(GABA)代谢有关,因为丙戊酸钠是 GABA 转氨酶的竞争性抑制剂,它能抑制 GABA 向琥珀半缩醛的转化,从而提高了脑内 GABA 的浓度,作为重要的神经抑制剂,其浓度增高可起到抗癫痫作用。本药对 90% 失神发作有效,对 80% 的大发作有效,对肌阵挛发作也有效果。儿童常用量是 $30\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,成人为 1200mg/d ,给药途径多为口服,也可直肠给药。其副作用轻微,对患者认知能力和反应敏捷性的影响较苯妥英钠和苯巴比妥小。长期使用可出现嗜睡、脱发、食欲亢进、震颤、体重增加等副作用。与其他抗癫痫药合用时副作用增加。

副醛对癫痫持续状态用其他药物无效时可经直肠用药,直肠给药常用于儿童,用这种方法给药剂量难于控制,而且吸收很慢。已有应用副醛死亡的报道,支气管肺病为相对禁忌证。在肝病患者中,镇静作用可被延长和增强。过期药可能有毒,必须避免用塑料容器,只能用玻璃注射器和玻璃容器以及橡胶管。儿童直肠给药, 0.3ml/kg 溶于 1 份或 2 份橄榄油或棉子油中,每 4~6h 给药一次。

(4)新型抗癫痫药物:20 世纪 80 年代以来,随着抗癫痫药物机制的深入研究,在细胞水平和分子水平上设计了一些新的抗癫痫药,主要通过调节钠通道,增强抑制性神经递质 GABA 的活性或阻滞兴奋性神经递质受体的活性起作用。近几年来,有 9 种新的抗癫痫药物上市,即氨己烯酸、拉莫三嗪、加巴喷丁、奥卡

西平、托吡酯、非氨酯、噻加宾、唑尼沙胺和左乙拉西坦。这些新药抗癫痫谱广,可与其他抗癫痫药合用,治疗指数增加,无不良反应,具有多剂型、多种给药途径、不诱导肝代谢酶的特点。

氨己烯酸:其结构与 GABA 相似,不可逆的抑制 T-氨基酸转氨酶使脑内 GABA 增加。可以通过血脑屏障,对部分性发作有或无继发性全身发作的疗效最佳,30%~67%的患者发作减少 50%以上,22%~90%的患者可以长期维持疗效,仅 4.4%的患者长期应用疗效下降。对 Lennox-Gastaut 综合征、West 综合征及 Landau-Kleffner 综合征也有较好的疗效,成人用量 3g/d 疗效最佳,儿童为 87mg/(kg·d),最大量为 600mg/(kg·d)。由于它不可逆的抑制 γ -氨基酸转氨酶,它的血浆半衰期(4~8h)与它的作用时间关系不像其他抗癫痫药那么明显,在氨己烯酸停药 3d 后, γ -氨基酸转氨酶才能再生。其不良反应多与中枢神经系统有关,如嗜睡、乏力、头晕、头痛、记忆力减退、抑郁等,个别患者可引起体重增加。反应大多为轻度,治疗过程中症状可逐渐减轻。有精神病史者用氨己烯酸治疗可以导致精神病复发,可能因为氨己烯酸使基底节多巴胺 D₂ 受体结合力下降之故。

拉莫三嗪:拉莫三嗪为电压门控性钠通道阻滞剂,通过减少钠离子内流增加神经元膜稳定性。主要抑制兴奋性氨基酸神经递质特别是谷氨酸的释放。在癫痫、缺氧或者缺血时可抑制病理性谷氨酸释放,起到保护神经元作用。其代谢为一级药代动力学,给药剂量和血药浓度之间为线性关系。不与蛋白高度结合,不会从血浆中置换其他药物。由肝脏代谢为无活性代谢产物,从肾脏排出。同时应用具有肝酶诱导作用的抗癫痫药物,会降低拉莫三嗪的半衰期,而 VPA 则会延长它的半衰期。对部分性发作有或无继发全身发作者有效,其抗癫痫谱广,使用卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英钠无效的患者,加用拉莫三嗪后 81%可成功地停用原有的抗癫痫药。对 Lennox-Gastaut 综合征及婴儿痉挛症也有较好的疗效。应用时应逐渐增加剂量,从 25mg/d 开始,每 1~2 周增加 50~100mg,维持量 100~200mg/d,合用酶诱导的抗癫痫药物时维持量为 200~400mg/d;与丙戊酸钠合用时应从 12.5mg/d 开始,每 1~2 周增加 25~50mg,维持量为 100~200mg/d。

加巴喷丁:在结构上为 GABA 类似物,水溶性化合物,口服吸收迅速,1~2d 达到稳态浓度,迅速停药不会引起癫痫发作增加。在血浆浓度 $\geq 2\mu\text{g/ml}$ 时,有抗癫痫作用。不与血浆蛋白结合,无酶诱导作用。加巴喷丁对难治性部分发作有效,剂量为 600~1800mg/d。在 $>600\text{mg/d}$ 或在每日剂量之上,随剂量的增加吸收减少,如过量服用,不会引起药物中毒。无自身诱导作用,因此单一剂量的药代动力学可以预知多剂量的血浆水平及药代学。与 PHT、CBZ、VPA、PB 之间无相互影响,可以联合用药而不需要调整剂量。由于加巴喷丁为添加治疗,其与不良反应的因果关系尚不明确,不良反应多为轻至中度,且为一过性,多在 2 周内消失,与剂量无关。表现为嗜睡、头晕、疲乏、恶心和/或呕吐、共济失调、头痛、复视、震颤等。

奥卡西平:为卡马西平的衍生物,与其活性代谢产物单羟基衍生物 10,11-氢-羟基卡马西平(MHD)均为中性亲脂类化合物,在水中溶解慢,体内扩散快,可以通过血脑屏障。奥卡西平阻滞电压敏感性钠通道,在治疗浓度时阻滞神经元持续性钠依赖性动作电位的高频电位发放,防止癫痫灶的扩散,口服吸收完全,肝脏迅速代谢为 MHD,MHD 的半衰期为 8~24h。主要以代谢物形式由肾脏排出。加用奥卡西平治疗难治性癫痫,效果良好。单药治疗时约 80%的患者发作减少 50%,合用时有 52%的患者发作消失。同时对部分性发作、全身强直-阵挛性发作疗效与卡马西平相似,应用时应逐渐加量,以避免剂量相关性不良反应。成人从 150mg 每日 2 次开始,每 2d 增加 150mg,1 周加至维持量 900mg/d,900~1200mg/d 在临床上有效。主要不良反应有变态反应、头晕、视力障碍、腹泻、脱皮、白细胞减少、肝功能异常等,但对卡马西平过敏者应用奥卡西平,副反应消失。仅有个案报道发生 Stevens-Johnson 综合征。

托吡酯:其结构与现在的抗癫痫药完全不同,是一种由 Johnson 实验室首先合成的一种可以替代的单糖类抗癫痫药。主要通过阻滞电压激活钠通道,在某种 GABA 受体上增强 GABA 的活性,或者阻滞红藻

氨酸 AMPA 型谷氨酸受体起作用,其碳酸酐酶的弱抑制作用与某些副作用有关。托吡酯口服吸收快而完全,1~4h 达到高峰浓度,100mg 口服生物利用度 81%~95%,不受进食影响。多剂服用后血药浓度呈线性动力学,血浆浓度随剂量增加而成比例地增加。血浆蛋白结合率为 15%,无肝酶诱导作用,亦无自身诱导。60%~80%以原型形式经肾脏排泄,清除半衰期为 20~30h,可以口服 1~2 次。托吡酯对其他抗癫痫药无影响,PHT、PB、CBZ 均有酶诱导作用,可使托吡酯血药水平明显下降,清除率较单药治疗增加 2~3 倍。VPA 增加托吡酯清除不到 13%,无临床意义。主要用于顽固性部分性发作的添加治疗,部分性发作继发全面强直-阵挛性发作的治疗,也可单药治疗。一般用量为 200~600mg/d,首次剂量 50mg/d,以后每周增加 50mg/d,直到 200mg/d。如果仍未控制发作,则每周增加剂量 100mg/d,直到临床有效或达到最大耐受量,但超过 600mg/d,疗效并不增加,副作用却明显增加。达到最大耐受量仍然无效或产生不能耐受的副作用则停药,但仍需以 100~200mg/d 的速度递减。主要毒副作用为眩晕、感觉异常、失语等中枢神经反应,久用后可自行消失。有发生肾结石的报道,发生率为 1.5%。因副作用停药率为 19.6%,毒副作用单药治疗低于多药治疗。

非氨酯:1993 年被批准用于添加治疗或单药治疗部分性发作或部分性发作继发全面性发作的成人,或 Lennox-Gastaut 有失张力发作的儿童。在动物实验中,它有效地控制多种类型的发作。其有效剂量明显低于中毒剂量。作用机制目前不太清楚,可能与以下因素有关:①与 PHT 和 CBZ-样,减少钠内流;②增强 GABA 的抑制作用,阻断 N-甲基-D-天冬氨酸受体。口服给药吸收良好,半衰期为 20~30h,可以每日 2 次给药。在治疗大约 10 万人后,发现 2 个严重副作用,36 人(1/3600)发生再生障碍性贫血,10 人死亡,19 人(1/2.4 万)发生严重的肝脏毒副作用,5 人死亡(1/34 万)。因此 FDA 规定非氨酯仅用于其他抗癫痫药物不能控制发作的患者。要权衡利弊,而且定期查血常规和肝功能。PHT、CBZ 能够增加非氨酯的清除,需要适当调整用药剂量。

噻加宾:结构上与六氢烟酸有关,可以通过血脑屏障,与 GABA 载体 GAT-1 有高度亲和力,通过抑制神经元和胶质细胞对 GABA 的再吸收,使之不能进入突触前神经元及星型细胞,但不影响其他中枢神经递质的再吸收。噻加宾可使脑内 GABA 增加,活体微透析表明噻加宾可以增加细胞外 GABA 浓度,且与剂量有关。口服 30~90min 达到血药浓度,生物利用度 100%,血浆蛋白结合率 96%,通过细胞色素 P450 在肝脏代谢,儿童清除率快于成人,严重肝病者代谢减慢,老年人与肾功能不全者清除率与正常人无区别。治疗剂量呈线性吸收及清除,无肝酶诱导剂时半衰期 7~9h,有肝酶诱导剂时 2~4h,不诱导或抑制肝代谢酶。开放、长期、多中心研究表明,对部分性发作,应用噻加宾 12 个月不会产生耐药性,可以用作单药治疗,对失神、肌阵挛及其他原发性发作也有效。推荐剂量为 30~50mg/d,开始用 5mg,每日 2 次,以后每 1~2 周增加 5mg,最大可达 70mg/d。不良反应主要为意外伤害、疲乏、头晕、头痛。注意力不集中、精神错乱、抑郁少见,大多数出现在加量期,对记忆力、认知能力无影响。

唑尼沙胺:唑尼沙胺主要用于肌阵挛癫痫及其他继发性全身性癫痫,口服很快吸收,2.4~6h 达到高峰,半衰期平均为 60h。与其他抗癫痫药物合用时,半衰期缩短。主要经肾脏排出,有效血浆浓度为 20~40 μ g/ml。其不良反应为困倦、共济失调、厌食、胃肠道不适、反应迟钝,个别患者有白细胞减少及肝功能损害。与其他抗癫痫药物 PHT、PB 等合用时,可缩短其半衰期。常用剂量为 6~11mg/(kg·d)。成人开始 100mg,1d 2 次,最大剂量为 600~800mg/d。

左乙拉西坦:在美国 1999 年 12 月正式批准使用,真正作用机制不明,但其对超强电休克及戊四氮模型无效提示其机制异于其他抗癫痫药,因此,它对别的抗癫痫药难治的癫痫或许有效。口服吸收快,半衰期 6~8h,日用多剂后 2d 即可达到稳态,与血浆蛋白结合率很低(<10%),不被细胞色素 P450 代谢,与其他抗癫痫药相互作用少,主要用于成人部分性癫痫的添加治疗。开始用 500mg/d,每日 2 次,2 周后根据病情加

量,最大量为 3000mg/d,不能突然停药,不良反应主要是嗜睡、无力、头晕及上呼吸道感染。

(四)外科治疗

由于近代癫痫诊断技术的提高和有效抗癫痫药物的广泛应用,大部分癫痫患者的发作都可以应用合理的药物治疗而得到完全或基本控制,但有些患者经 2 年以上正规的抗癫痫治疗,尽管试用所有主要的抗癫痫药物单独或联合应用,且已达到患者所能耐受的最大剂量,但每月仍有 4 次以上发作称为难治性癫痫。其中包括 20%~30% 的复杂部分性发作患者用各种 AEDs 治疗难以控制发作,即所谓“顽固性癫痫”或称“难治性癫痫”。由于脑外科技术的进步,这部分患者中有 25%~50% 可通过手术使癫痫症状得到明显改善。

近 20 年来,采用外科手术治疗难治性癫痫已成为癫痫治疗的一种重要手段。癫痫灶手术切除的适应证:

1. 难治性癫痫。
2. MRI 或 CT 已显示可被切除的异常结构。
3. 已证实发作起源于可见的单一病灶。
4. 智商 > 70。
5. 年龄 < 45 岁。
6. 无严重的精神异常和其他手术禁忌。

癫痫病灶的切除手术必须有特定的条件:

1. 癫痫灶定位必须十分明确。
2. 切除病灶应非常局限。
3. 术后不会留下严重的功能障碍。因为手术治疗毕竟有一定的风险,因此除了明确的病灶切除外,只有药物治疗确实无效的难治性癫痫患者才考虑手术治疗。

常用手术方法包括:

1. 前颞叶切除术:是难治性复杂部分性发作最常用的经典手术。
2. 颞叶以外脑皮质切除术:是治疗部分性发作的基本方法。
3. 癫痫病灶切除术。
4. 大脑半球切除术。
5. 胼胝体部分切除术。
6. 多处软脑膜下横切术:适用于部分性发作致癫痫灶位于脑重要功能区,如中央前回、中央后回、优势半球、Broca 区、Wernicke 区、角回和缘上回等不能行皮质切除术。
7. 迷走神经电刺激术:主要针对不适宜作切除手术的顽固性癫痫,有复杂部分和/或继发性全身发作者。
8. 立体定向放射外科治疗:优点是不需要开颅,对脑组织损伤小,操作简单,但对于定位的精确度要求较高。目前临床使用 X-刀较为普遍,但临床疗效不肯定。基本用于开颅术不易切除的脑深部小病灶,而极少用于癫痫。

9. 深部脑刺激:包括丘脑前核、丘脑中央中核、尾状核、丘脑后部和海马已经被尝试减少痫性发作的频率。仅仅有一个随机对照研究还没有肯定它的效果。评估丘脑前核和丘脑底核深部脑刺激的多中心对照研究正在进行中。

目前,国际癫痫外科手术疗效判断分为 5 级:Ⅰ级不服抗癫痫药,无发作;Ⅱ级服抗癫痫药,无发作;m 级发作频率减少 50% 以上;Ⅳ级发作频率减少 10%~50%;Ⅴ级同术前。

五、病程观察及处理

(一)病情观察要点

密切观察病情变化,及时发现发作先兆,尽早采取防范措施。发作时要密切观察发作情况并作记录,包括生命体征、意识状态、瞳孔反应、神经系统反射;癫痫发作的形态、类型、抽搐部位、程度,有无大小便失禁等;发作起止时间,清醒时间;发作时有无受伤及发作后患者的感觉等。准确地记录癫痫患者的病情,对于癫痫诊断及治疗来说是至关重要的。

(二)疗效判断与处理

抗癫痫药物疗效的判断很重要,如果判断不客观可能影响药物的正确使用,因为一些药物要从小剂量开始用,以避免明显的副作用,让患者有很好的耐受性。因此第一要达到稳态血药浓度才可判断药物的疗效;第二要维持有效剂量足够的时间才能判断疗效。一般来讲要维持这种药物代谢的5个半衰期以上,通常1~2周才能初步判断药物是否有效,否则可能造成错误的判断。临床上还可以采用血药浓度检查来进行判断,如果给予足够剂量,经过足够疗程效果不好,可给予血药浓度测定,如果血药浓度达到有效血药浓度时,应考虑换药。另外,还可以根据脑电图来判断,如果脑电图有所改善,临床状况也常常有改善。

六、预后评估

癫痫是可治性疾病,大多数患者预后较好。但不同类型癫痫预后差异很大,可自发缓解、治疗后痊愈、长期服药控制或发展为难治性癫痫。特发性癫痫自行缓解率较高;绝大多数症状性或隐源性癫痫患者需药物或其他方式治疗,部分患者需终生服药。判断与癫痫预后相关的因素,其大小顺序依次为:

- 1.癫痫类型。
- 2.有无合并神经精神障碍。
- 3.发病年龄。
- 4.初期治疗效果。
- 5.有无器质性病变。

6.发病至开始治疗的时间。典型失神发作在各型癫痫中预后最好,儿童期失神癫痫药物治疗2年可中止发作,青年期失神癫痫易发展为全面性发作。需要更长时间治疗;外伤性癫痫预后相对较好,器质性脑损伤或有神经系统体征的大发作预后差,病程较长、发作频繁、伴精神症状者预后差,肌阵挛性癫痫伴脑部病变者常难以控制。近年来长期追踪结果显示67%~75%的患者可完全控制发作,其中约半数患者治疗一段时间后可停药。研究发现,早期、合理的治疗有助于改善预后和预防发生难治性癫痫。

七、预防

癫痫发作及癫痫综合征的病因及发病机制复杂,目前约70%的癫痫患者病因不明;此外,对脑肿瘤、动静脉畸形等特殊病因预防很困难。但从病因角度,对产期护理不当、颅内感染、新生儿和婴幼儿传染病、婴儿脱水、高热和头外伤等导致的癫痫,可采取相应预防措施。对癫痫患者及时合理的治疗可防止难治性癫痫及出现一系列躯体和社会心理障碍,对患者同样具有重要的意义。对有明显诱因者,通过仔细寻找和避免诱因可预防癫痫发作。

1.非特异性诱发因素如睡眠剥夺、疲劳、饥饿、脱水或过度饮水、饮酒、感冒、发热、精神刺激及各种代谢紊乱等,一般通过降低癫痫阈起作用,可诱发癫痫患者的癫痫发作或导致状态相关性癫痫发作;如作用超过一定限度也可导致正常人癫痫发作。特定患者可能对某一因素较敏感,在生活中应注意避免。医生应指导患者建立良好的生活习惯,避免过度疲劳或缺睡,避免烟酒、毒品等。

2.反射性癫痫患者只对某一特殊活动的诱发方式起反应,应查找特殊诱发因素,如电视性(光敏性)癫痫、乐源性(听觉反射性)癫痫、触觉性癫痫(如掏外耳道、挤压睾丸)、进餐性癫痫和精神反射性癫痫(如计算性、弈棋性、纸牌性癫痫等),如仔细询问病史不难发现。

八、出院随访

1.对于癫痫患者及其家人来说,应详细记录发作情况,发作频率、发作时间、有无诱因、发作时的临床表现、持续时间、伴发症状、发作后有无肢体瘫痪、舌咬伤、小便失禁等,最好有专门的记录本予以详细记录,就诊时向医生做详细描述。

2.用药过程中,应注意药物副反应,包括恶心、呕吐、食欲不振、消化不良、腹泻或便秘、毛发脱落、震颤、皮疹、体重增加或降低、有无头痛、头晕、视力模糊及复视、共济失调等,也应详细记录,以便医生及时了解药物疗效及副反应情况,予以调整药物剂量或停药,特别需要指出的是,有些药物如卡马西平,开始服用时大约有5%发生皮疹,主要是剂量太大。多发生在用药早期,大多皮疹为斑丘疹、麻疹样、荨麻疹样或疱状疹,严重者可出现剥脱性皮炎或 Stevens-Johnson 综合征,应予以重视,如有出现及时停药。

3.对于准备怀孕的妇女来说,有些药物存在致畸性。例如,有研究报道,服丙戊酸钠有动物致畸及癫痫妇女的子女发生异常的报道,特别是脊柱裂的发生与服用丙戊酸钠有关。因此,有生育意向的癫痫患者,特别是癫痫妇女,在怀孕之前应咨询医生。

(李建波)