

抗癫痫药物对情绪行为影响的研究进展

汪兰兰 综述 周农 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要:近年来,癫痫的治疗仍以药物治疗为主,抗癫痫治疗的目标已从单纯的控制发作转变为在发作控制的同时尽可能提高患者生活质量,使药物治疗的安全性受到更多的重视。目前,抗癫痫药物的不良反应日益受到关注,抗癫痫药物对情绪行为影响的研究报道越来越多。

关键词:抗癫痫药物;行为;情绪

癫痫是脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征。癫痫患者合并有情绪行为异常率显著高于一般人群,严重影响患者的生活质量。癫痫患者情绪异常主要有焦虑、抑郁、兴奋、愤怒等,而行为改变常表现为多动、冲动、易激惹、偏执、攻击行为、社会问题、适应行为障碍、违纪行为、注意力不集中、内化和外化行为问题等^[1]。导致癫痫患者情绪行为异常的因素很多,其中抗癫痫药物(AEDs)的影响尤其受到患者父母、照料者和临床医生的关注。本文就抗癫痫药物对情绪行为的影响和干预措施做一综述。

1 抗癫痫药物对癫痫患者情绪行为的影响

目前癫痫的治疗仍以药物治疗为主,且部分患者需长期终身服药。AEDs种类很多,不同的药物对情绪行为的影响亦不同。多数AEDs可引起情绪行为异常,但有部分药物却能治疗情绪行为异常。现就不同的AEDs对情绪行为的影响作一介绍。

1.1 丙戊酸钠

丙戊酸钠(valproate, VPA)是一种广谱AEDs,是全面强直阵挛性发作、失神发作和肌阵挛发作的首选用药。研究^[2]显示:胎儿期暴露于VPA的儿童容易出现适应行为障碍和注意缺陷多动障碍。Shehata等^[3]采用艾森克人格量表(EPQ)、贝克抑郁量表(BDI)、攻击行为量表评价VPA和卡马西平(CBZ)对成年男性癫痫患者情绪行为影响,结果显示,两组在BDI得分无明显差异,而VPA组患者攻击行为和EPQ之神经质因子得分明显高于CBZ组,并且药物剂量和用药持续时间与这些行为异常

程度显著相关。而Vining等^[4]的研究则显示VPA对儿童情绪行为的影响小。Muzina等^[5]采用随机、双盲、安慰剂对照研究VPA对于新诊断的双相抑郁患者的疗效发现,经过3周治疗后,与安慰剂相比,VPA组在蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)得分较前明显缓解,提示VPA可起到抗癫痫和稳定心境双重作用。

1.2 卡马西平

卡马西平(carbamazepine, CBZ)是部分性癫痫发作的首选用药,特别是对复杂部分性发作的疗效优于其他AEDs。目前认为CBZ对情绪行为负性影响很少,对某些行为如强迫行为、外化行为等还有改善作用。Shehata等^[3]研究显示:服用CBZ或VPA的癫痫患者在抑郁、攻击行为、神经质、外化行为、精神异常等方面与未服药者无明显差别,且CBZ较VPA更少出现攻击和神经质等行为异常。Eun等^[6]通过多中心非盲随机对照设计,采用康奈尔儿童行为量表和儿童行为量表(CBCL)评估单药CBZ或拉莫三嗪(LTG)对部分性发作癫痫儿童行为的影响(LTG组=32例,CBZ组=35例),经8周加量和24周维持治疗后,两组的发作完全缓解率无明显差别,但CBZ组儿童在外化行为得分明显低于LTG。认为CBZ和LTG对治疗儿童部分性癫痫发作疗效相当,但对于儿童外化行为的改善,CBZ可能更优于LTG。Lee等^[7]研究亦显示对新诊断或初治的癫痫患者,CBZ较LTG在强迫行为、偏执行为、总阳性症状得分等均有显著改善,且CBZ对长期的行为优化可能更有利。

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2012A175)

收稿日期:2014-1-16;修回日期:2014-04-06

作者简介:汪兰兰(1990-),女,在读硕士研究生。

通讯作者:周农(1960-),男,教授、主任医师,硕士生导师,主要从事癫痫病学研究。

1.3 苯巴比妥

苯巴比妥 (Phenobarbital, PB) 对全身强直阵挛性发作有效, 可用于单纯及复杂部分性发作, 还对发热惊厥有预防作用。1987年, Vining等^[4]采用双盲、平衡、交叉设计对21名6~14.5岁癫痫儿童分别服用PB和VPA治疗前和治疗6个月后 (PB平均血药浓度: 21.2 μg/ml; VPA平均血药浓度: 94.1 μg/ml), 采用康奈尔儿童行为量表 (父母教师问卷) 进行情绪和行为测查, 结果发现, PB组儿童在如违抗、兴奋、多动、情绪不愉快等多个因子得分均明显高于VPA组, 且服用PB的儿童有显著的多动表现。由此认为, 与VPA相比, 儿童服用PB更容易出现行为异常。Banu等^[8]对85例服用PB和CBZ的孟加拉国癫痫儿童治疗前及治疗1年后采用行为评定量表 (不同年龄段采用包括贝利婴幼儿发展量表、康奈尔儿童行为量表等) 测试其行为变化, 仅10例儿童 (PB组4例, CBZ组6例) 出现过度兴奋不安和多动表现, 其中4例因难以耐受而撤药 (PB组1例, CBZ组3例), 但两种药物致情绪行为异常的差别无统计学意义。因而, 尽管PB对癫痫儿童的情绪和行为有害, 儿童服用PB有过度兴奋、多动的风险, 在发达国家PB已不作为癫痫治疗的首选用药, 但因其价格低廉, 且在资源有限的国家中癫痫儿童服用PB对其情绪行为并无过度损害, 仍作为一线治疗药物。

1.4 苯妥英钠

苯妥英钠 (phenytoin, PHT) 作为一种经典AEDs, 对全身强直阵挛性发作和部分性发作有效。目前文献报道PHT对情绪行为的影响较小。Mason等^[9]采用马特森社会功能评价量表 (MESSIER) 对65名伴有智力障碍的癫痫患者单药服用PHT、CBZ或VPA进行社会功能评估, 并与年龄、性别、智商相匹配的对照组对比, 结果显示, 与对照组相比, 服用PHT的患者出现社会功能下降, 而VPA和CBZ与对照组无明显差异。而Heller^[10]的研究发现, 服用PHT的患者中仅有1.6%出现激惹行为。

1.5 拉莫三嗪

拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG) 主要用于部分性发作和全身性发作的单药或添加治疗。有关服用LTG对癫痫患者情绪行为的影响研究很多, 但负性报道较少。Cardenas等^[11]报道了9例癫痫儿童在LTG初始使用或加量治疗过程中均出现明显多动表现, 7例出现攻击行为, 1例有听幻觉, 1例有视

听幻觉, 所有病例在LTG减量或停药后症状好转甚至消失。然而, 多数研究结果显示拉莫三嗪可以显著改善患者抑郁情绪、双相情感障碍和攻击行为。Ettinger等^[12]采用随机、双盲、安慰剂对照对70名伴有抑郁症状的全面性癫痫患者进行7周缓慢加量、12周维持治疗后, 发现LTG组患者抑郁症状较前显著改善, 这种改善独立于发作控制的影响, 由此得出结论: LTG可用于癫痫共患抑郁的治疗。Kato等^[13]采用Buss-Perry攻击行为量表 (BAQ) (包括躯体攻击、言语攻击、愤怒和敌意4个因子) 对21例颞叶癫痫患者进行评估, 并与正常对照组相比, 发现病例组在BAQ量表各因子得分和总分均显著高于对照组; 病例组经10周LTG治疗后, 愤怒因子得分和总分较前明显下降。提示LTG可明显缓解癫痫患者的攻击行为和愤怒情绪。Bootsma等^[14]对分别接受LTG、左乙拉西坦 (LEV)、托吡酯 (TPM) 治疗的1066名癫痫患者 (LTG = 336, LEV = 301, TPM = 429) 随访两年, 服用LTG的病例中表现为激越、激惹、攻击等阳性症状占11.7%, 明显低于LEV组 (26.9%) 和TPM组 (18.9%)。有趣的是, 在这项研究中还发现服用LTG可显著改善癫痫患者阳性症状如减少激惹、稳定情绪、提高警觉等, 而这一现象在服用LEV组仅在随访6个月时有一过性出现, 且未发现应用TPM的患者有类似作用。提示与LEV和TPM相比, LTG是一种不良反应少, 安全、耐受性好的情绪稳定剂。

1.6 左乙拉西坦

左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 是一种吡咯烷酮衍生物, 抗癫痫作用的确切机制尚不清楚, 可用于部分性发作、肌阵挛发作、全身性发作的单药或添加治疗。目前, 一些研究认为LEV对癫痫患者的情绪行为有影响, 但也有不少研究显示LEV有改善异常情绪行为的作用。Bootsma等^[14]对1066例癫痫患者分别应用LEV、LTG和TPM治疗, 发现与服用LTG和TPM相比, 服用LEV癫痫患者因行为异常停药者较多, 其中阳性症状 (激越、激惹、攻击) 占13.8%, 阴性症状 (抑郁、淡漠) 占13.1%。Delgado等^[15]应用CBCL对103例服用LEV添加治疗的4~16岁部分性发作的癫痫儿童治疗前后进行行为评定发现, 服药中短期内出现与LEV相关的行为异常有攻击、激惹和不正常行为。但经LEV治疗24周和48周后, 患儿在焦虑/抑郁、社会问题、攻击行为、体诉、外化行为等多个因子得分均

较前明显下降,提示 LEV 对癫痫患儿的情绪和行为有改善作用。LEV 引起一过性情绪行为异常的机制不清,症状性癫痫、有精神疾病史、药物加量速度过快等与服用 LEV 所致的情绪行为异常相关^[16]。最近, Helmstaedter 等^[17]首次报道了 LEV 致攻击和愤怒等精神异常的原因可能与基因多态性在多巴胺能活动中作用有关,提示应用 LEV 相关的情绪行为异常可能与遗传易感性有关。

1.7 托吡酯

托吡酯 (topiramate, TPM) 对难治性部分性发作、Lennox-Gastaut 综合征和婴儿痉挛症均有一定疗效。有关 TPM 对情绪行为影响的研究结果不一致。Kerr 等^[18]采用随机双盲安慰剂对照设计,观察 TPM 添加治疗对 12 岁以上的癫痫合并智能障碍的患者 (体重 > 45 kg) 疗效和行为影响,包括基线期 4 周、加量期 18 周 (成人 200 ~ 400 mg/d, 儿童 5 ~ 9 mg/kg/d)、维持期 12 周,比较 3 个治疗期的异常行为量表 (ABC) 和生活质量量表 (EL-DQOL) 的得分,结果显示,患者治疗后发作减少,体重和收缩压均下降,同时 ABC 量表得分和 EL-DQOL 之情绪和行为两分量表的得分差别均无统计学意义,提示 TPM 不增加情绪和行为损害的风险。Martin 等^[19]采用 MESS-IER 和 ABC 量表,评价 21 名诊断为癫痫合并智能障碍的患者服用 TPM 前后社会问题和异常行为的变化,结果显示治疗后 MESS-IER 和 ABC 量表中绝大多数因子得分较前无明显变化,其中 ABC 之多动因子得分和 ABC 总分较前明显下降,表明服用 TPM 并不会使患者行为恶化,甚至还有改善多动行为的作用。然而 Coppola 等^[20]通过添加 TPM 治疗 29 名合并有轻中度智能障碍的 3 ~ 19 岁癫痫患者,经过 3 个月治疗,70% 病例在兴奋/嗜睡、抑郁、攻击、多动等方面较前恶化,且这种损害在治疗 6 月和 12 月仍持续存在,认为 TPM 对癫痫患者情绪行为有明显的不良影响,尤其是对伴有智能障碍的患者。曾有学者对服用 TPM 出现精神行为异常的危险因素进行研究,起始剂量大、药物加量速度过快、有精神病或癫痫家族史、有精神病或热性惊厥个人史、表现为强直阵挛性发作等与 TPM 相关的情绪行为异常有关^[21]。

1.8 奥卡西平

奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 是卡马西平的 10-酮基衍生物,其作用可能在于阻断神经细胞的

电压依赖性钠通道,从而阻止病灶放电的扩布,常用于局灶性及全身性癫痫发作的单药或添加治疗。Eun 等^[22]观察 108 名 (智力正常组 93 名,智力损害组 15 名) 新诊断的部分性发作的癫痫儿童口服 OXC 对其行为的影响,经过 24 周治疗后,智力正常组患儿在焦虑/抑郁、违纪行为、总行为问题等因子得分较前显著改善,智力损害组则在焦虑/抑郁、社会问题、内化行为等因子得分较前明显好转,提示 OXC 能改善部分性发作的癫痫儿童的焦虑/抑郁、社会问题、内化行为等情绪行为异常。Mattes 等^[23]将 45 名有冲动型攻击行为的病例随机进入 OXC 和安慰剂组,进行 10 周双盲治疗,采用全面外显冲动量表、病人评定全面改善量表 (OAS-M) 进行评估,结果显示 OXC 对冲动型攻击行为有改善作用。

1.9 其他

除上述 AEDs 外,其他 AEDs 对情绪行为影响的报道较少。有研究表明^[24],儿童服用加巴喷丁 (GBP) 可出现多动、违抗、暴怒、攻击等,但这些情绪行为异常为可逆性改变,在药物减量或停药后可消失。而一项替加宾 (TGB) 对部分性发作的癫痫患者情绪影响的研究显示^[25]:低剂量 (6 mg/d) TGB 对焦虑、抑郁、敌意等情绪有改善作用,而高剂量 (36 mg/d) TGB 则未见类似作用。White 等^[26]研究发现唑尼沙胺 (ZNS) 可致抑郁、攻击、激惹行为、精神异常等,有精神病史、症状性癫痫和较低的血清 ZNS 峰浓度等增加了 ZNS 相关的情绪行为异常的风险。

2 癫痫患者情绪行为异常的干预

癫痫患者共患情绪行为异常的发生率高,处理不当可能严重影响患者远期预后,尤其是儿童期的心理健康和成年后的人格成熟。因而,癫痫的治疗既要控制发作,同时要关注合并的情绪行为异常的处理。为避免 AEDs 影响,临床治疗中尽量选用对情绪行为影响较小的药物,以最小剂量开始,缓慢加量,尽量减少多药联合治疗。对于已出现情绪行为异常的癫痫患者,应首先选用对情绪行为有改善作用的抗癫痫药物治疗,如拉莫三嗪^[12]可用于抑郁症的治疗,奥卡西平^[23]对改善攻击行为有效等。如应用抗癫痫药物不能改善患者的情绪行为异常,可慎重选用 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SSNI) 等精神科药物^[27]。近年来,认知行为疗法 (CBT) 对于缓解癫痫患者的

临床发作,改善患者的焦虑、抑郁等情绪显示出明显的疗效。Macrodimitris 等^[28]对 18 名有抑郁、焦虑症状的癫痫患者进行 10 周 CBT 治疗,发现除 1 例脱落外,17 例在抑郁、焦虑、负性自动想法等方面均有改善。此外,由于疾病和药物影响,癫痫患儿学习成绩常不理想,成年患者在社会中常遭受歧视和工作受限,所以来自于家庭和社会的支持和关心对癫痫患者的情绪行为的干预非常重要^[29]。

总之,对新诊断的癫痫患者应进行情绪和行为评估,在控制癫痫发作同时对患者存在的情绪行为异常及时干预,使之身心健康,回归正常的日常生活。

参 考 文 献

- [1] Freilinger M, Reisel B, Reiter E, et al. Behavioral and emotional problems in children with epilepsy. *J Child Neurol*, 2006, 21(11): 939-945.
- [2] Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 308-315.
- [3] Shehata GA, Bateh Ael A, Hamed SA, et al. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5: 527.
- [4] Vining EP, Mellitis ED, Dorsen MM, et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics*, 1987, 80(2): 165-174.
- [5] Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, et al. Acute Efficacy of Divalproex Sodium Versus Placebo in Mood Stabilizer — Naive Bipolar I or II Depression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(6): 813-819.
- [6] Eun SH, Eun BL, Lee JS, et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain Dev*, 2012, 34(10): 818-823.
- [7] Lee SA, Lee HW, Heo K, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*, 2011, 20(1): 49-54.
- [8] Banu SH, Jahan M, Koli UK, et al. Side effects of phenobarbital and carbamazepine in childhood epilepsy: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334(7605): 1207.
- [9] Matson JL, Luke MA, Mayville SB. The effects of antiepileptic medications on the social skills of individuals with mental retardation. *Res Dev Disabil*, 2004, 25(2): 219-228.
- [10] Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, et al. Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58(1): 44-50.
- [11] Cardenas JF, Rho JM, Ng YT. Reversible lamotrigine-induced neurobehavioral disturbances in children with epilepsy. *J Child Neurol*, 2010, 25(2): 182-187.
- [12] Ettinger AB, Kustra RP, Hammer AE. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(1): 148-154.
- [13] Kato H, Fukatsu N, Noguchi T, et al. Lamotrigine improves aggression in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(2): 173-176.
- [14] Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, et al. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2009, 18(5): 327-331.
- [15] Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge Cde L, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol*, 2012, 27(1): 80-89.
- [16] White JR, Walczak TS, Leppik IE, et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects A case-control study. *Neurology*, 2003, 61(9): 1218-1221.
- [17] Helmstaedter C, Mihov Y, Tolia MR, et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 36-44.
- [18] Kerr MP, Baker GA, Brodie MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topiramate in adults with epilepsy and intellectual disability: impact on seizures, severity, and quality of life. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(3): 472-480.
- [19] Martin P, Schreiner A, Rettig K, et al. Topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(3): 496-502.
- [20] Coppola G, Verrotti A, Resicato G, et al. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(2): 253-256.
- [21] Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(5): 659-663.
- [22] Eun SH, Kim HD, Chung HJ, et al. A multicenter trial of oxcarbazepine oral suspension monotherapy in children newly diagnosed with partial seizures: A clinical and cognitive evaluation.

- ation. *Seizure*, 2012, 21(9): 679-684.
- [23] Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(6): 575-579.
- [24] Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, et al. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia*, 1996, 37(1): 87-90.
- [25] Dodrill CB, Arnett JL, Shu V, et al. Effects of tiagabine monotherapy on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsia*, 1998, 39(1): 33-42.
- [26] White JR, Walczak TS, Marino SE, et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events A case-control study. *Neurology*, 2010, 75(6): 513-518.
- [27] Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013, 54(s1): 3-12.
- [28] Macrodimitris S, Wershler J, Hatfield M, et al. Group cognitive-behavioral therapy for patients with epilepsy and comorbid depression and anxiety. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 83-88.
- [29] Rodenburg R, Wagner JL, Austin JK, et al. Psychosocial issues for children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(1): 47-54.

醒后缺血性卒中的研究和治疗进展

唐艳 综述 王健 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆市 400010

摘要:醒后缺血性卒中(WUIS)由于其发病时间难以确定的特点,在治疗策略的选择以及溶栓时间窗的判断上均具有一定的特殊性,逐渐成为临床上卒中治疗的重点和难点。随着相关临床研究的深入及相关影像学技术的进步,目前对于这类患者而言,在治疗策略的制定和选择方面均有了一些新的进展,本文将就目前关于WUIS的研究和治疗现状做一综述。

关键词:醒后缺血性卒中;诊断;治疗;影像学;溶栓

醒后缺血性卒中(wake-up ischemic strokes, WUIS),又称觉醒型卒中,是临床上较多见的卒中类型,按不同人群划分,其发病率约占新发缺血性卒中患者的8%~28%^[1-3]。WUIS的定义为患者睡眠时无新发卒中症状,但在醒后患者本人或目击者发现其出现卒中表现的急性脑梗死患者。

1 WUIS的发病特点

WUIS的发病高峰大多在觉醒后的清晨^[4],18.6%的卒中发生于睡眠时,且症状比清醒时发生卒中的患者要重^[5],其机制可能在于睡眠结构与缺血性卒中存在一定的关系。Levin等^[6]的研究表明,入睡延长、睡眠中清醒次数增多、心率和血压的显著波动可能是缺血性卒中的诱因;而睡眠期间的血压周期性变化,与脑卒中存在显著地相关性,老年人夜间血压下降较为明显,更易造成脑缺血致

使卒中的发生。

近期研究表明未被识别的心房颤动(atrial fibrillation, AF)可能是部分WUIS的病因^[7]。Luciano等^[7]发现,WUIS的患者与其他卒中的患者相比,新发房颤的机率增加3.6倍。这种相关性与年龄、高血压、卒中严重程度、左室射血分数,和糖尿病等因素无关。在患者WUIS发作之前,新诊断的AF可能是夜间不被重视的阵发性AF发作的表现,并且阵发性AF频率的昼夜变化在夜间和清晨是发生的高峰期。然而,也有研究人员指出,这其中可能还有一些相反的因果关系,WUIS患者严重程度越重可能引起新的房颤,因为梗死组织可能与引发心律失常的潜在中枢自主神经网状结构有直接相关。

2 WUIS的治疗策略

溶栓治疗是急性缺血性卒中治疗的首选方式,

收稿日期:2014-02-10;修回日期:2014-05-25

作者简介:唐艳(1986-),女,硕士研究生在读,医师,主要从事脑血管疾病的诊断和治疗的研究。E-mail:312499631@qq.com。