

3.4 药物的不良反应 有些降压药物有某些不良反应。如钙离子拮抗药所致的双下肢水肿,血管紧张肽转换酶抑制药所致的干咳,使患者不能耐受,或因恐惧、担心发生其他相关危险,不能接受长期维持用药。服药后是否出现不良反应,对患者服药依从性具有显著意义^[2]。

3.5 经济能力不足 本次调查中,有 29 例患者因经济困难造成不遵医嘱,其服用药物的费用与其经济状况不相适应,超出其经济负担能力。其中 20 例为农民,9 例为城镇低保对象。医生在制订治疗方案时未能考虑到患者的实际经济状况,从而导致患者用药依从性下降。

3.6 受社会不良广告宣传影响 随着社会的发展,电视、网络等媒介已成为了人们生活中的一部分。每天都有各种广告充斥着人们的眼球,许多保健产品广告近乎神奇的功效,正好迎合了一些患者急于求成的心理,导致一些患者终止了正规的治疗,擅自改服所谓的“神药”“特药”或“秘方”。

3.7 智力衰退,记忆力、理解力下降等生理因素 部分老年人随年龄的增长,发生不同程度的脑萎缩,有的患有健忘症和痴呆症,或有的患有精神障碍等疾病,而致生活自理能力下降,出现误服、多服或漏服,导致服药依从性下降。

3.8 其他原因 如有的是工作时间比较长、比较忙;有的是儿女不在身边或是孤寡老人无人监护;有的是对医生的诊断不信任,从而导致对药物的抵触等。

原发性高血压知识的缺乏,用药方案或剂型,治疗效果,药物的不良反应,患者的经济承受能力,媒介不良广告,老年人智力衰退、记忆力、理解力下降等,是影响高血压患者服药依从性的主要因素。因此,加强疾病知识的宣传与健康教育,根据患者家庭经济状况合理选用降压药物,简化治疗方案,实施个体化用药,减少药物不良反应,以及根据老年人身体生理状况,促进家属做好老年高血压患者服药监督工作,是有效提高患者用药依从性的重要措施。调查结果同时说明了加强患者用药指导的必要性、紧迫性、艰巨性,如何提高患者的用药依从性仍是医务人员、尤其是医院药学工作者面临的复杂工程。依据原发性高血压的用药特点,药学服务必须考虑多方面的因素,拓展服务范围、深化服务内容、完善服务方式,对不同对象应进行不同侧重点的用药指导^[3,4],努力提高患者的用药依从性,以达最佳治疗目的,从而有效提高患者的生存质量。

[参考文献]

[1] 杨红晨. 高血压的治疗进展 [J]. 实用医技杂志,2006,6(5):11.
 [2] 贾公孚,李 涛. 药物毒副作用防治手册 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2004: 10.
 [3] 齐晓涟,王育琴. 老年不同人群用药依从性的调查分析 [J]. 中国药理学杂志,2002,37(2):142.
 [4] 王伟琴,姜丽丽,汪丽敏. 抗高血压药物的应用分析 [J]. 医药导报,2003,22(8):534-536.

对癫痫患者的药学服务

李 菁,郑 映,鲍仕慧

(温州医学院附属第二医院药剂科,325027)

[摘要] 癫痫目前最常用、最重要的治疗手段是药物治疗。对癫痫患者的药学服务包括不良反应防治、药物相互作用、治疗药物监测、减量停药原则、特殊人群的安全使用及对患者的用药教育等。

[关键词] 癫痫;药学服务

[中图分类号] R971.6;R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2008)12-1528-03

癫痫(EP)是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂性大脑功能障碍的一种慢性疾病,目前全国的癫痫患者达 900 万人。癫痫已经成为一种严重影响患者身心健康、生存质量及家庭幸福的神经系统常见病,药物治疗是目前最常用、最重要的治疗手段,怎样为癫痫患者提供正确合理的药学服务,是药学服务人员面对癫痫患者的首要任务。

1 药物分类及发作类型的单药选择

临床常用的传统抗癫痫药(AEDs)有苯妥英钠(PHT)、卡马西平(CBZ)、苯巴比妥(PB)、丙戊酸钠(VPA)、乙琥胺(ESM)、氯硝西洋(CZP)等,新型 AEDs 有非尔氨酯(FBM)、加巴喷丁(GBP)、托吡酯(TPM)、拉莫三嗪(LTG)、氨己烯酸(VGB)、奥卡西平(OXC)、左乙拉西坦(LEV)等。常见发作类

型的单药选择见表 1。

2 药物不良反应及防治

癫痫需要进行长达 3~5 a,甚至更长时间的抗癫痫药物治疗,出现的药物不良反应有神经系统异常、胃肠系统反应、药疹等常见不良反应,也会出现认知功能障碍、骨损害、致畸及 AEDs 致发作频率增加等特殊不良反应。

2.1 神经系统异常 包括嗜睡、疲乏、共济失调、行为障碍、思维障碍、兴奋、自主神经功能失调等,通常发生在治疗开始阶段,而且与剂量相关,大多于 2 周内减轻或自行消失,亦可由小剂量开始逐渐增加剂量而减少不良反应。

2.2 胃肠系统反应 AEDs 引起胃肠系统刺激症状常常出现在开始治疗时,可表现为恶心、呕吐、纳差、腹泻等,饭中或饭后服药或改服肠溶衣剂型是较好的解决办法。

2.3 药疹 传统 AEDs 以 CBZ 为最常见,在新型 AEDs 中以 LTG 为常见。一般药疹的潜伏期多为 8~10 d,AEDs 所致的重

[收稿日期] 2007-11-30

[修回日期] 2008-04-17

[作者简介] 李 菁(1977-),女,浙江温州人,药师,从事医院药学工作。电话:0577-88879067,013757718157。

表 1 常见发作类型与抗癫痫药的单药选择

发作类型	常用药物	二线药物	可能加重发作的药物
全身性发作			
强直阵挛	VPA, CBZ, TPM, LTG	OXC, PB, PHT, LEV	
失神	VPA, ESM, LTG	TPM, FBM, CZP	CBZ, OXC, GBP, PHT
肌阵挛	VPA	TPM, CZP, LEV,	CBZ, OXC, GBP, LTG
失张力	VPA, LTG	TPM, FBM, LEV	CBZ, OXC
部分性发作(伴有/不伴有继发全身发作)	CBZ, OXC, TPM, VPA, LTG	GBP, LEV, PHT, VGB	
综合征			
良性外侧裂癫痫	VPA, CBZ	GBP, PHT	
青少年肌阵挛癫痫	VPA	TPM, LEV, CZP	CBZ, OXC, PHT
婴儿痉挛	VPA, ACTH, VGB	CZP, TPM, 类固醇	CBZ, OXC
Lennox-Gastaut	VPA, TPM, LTG	CZP, FBM, LEV	CBZ, OXC

型药疹多发生于服药后的 2 个月内,在多药合用或骤然加量时易发生。由 AEDs 引起的药疹大多为轻型药疹,主要表现为麻疹样药疹和多型红斑型药疹,重型药疹的发生均因发生药疹后未及时停药,由轻型进展为重型,包括大疱性表皮松懈型药疹和重型多型红斑型药疹,因病情凶险且进展迅速,可累及其他脏器,甚至危及生命。处置:①立刻停用可疑致敏 AEDs,及时更换 AEDs 的类型;②常规给予抗组胺类药物等;③要防止继发感染,注重皮肤的消毒护理。要减少 AEDs 药疹的发生,尽可能采用单药治疗,较小的起始浓度和缓慢的药物加量速度,同时需要详细了解患者以往的躯体情况、有无 AEDs 过敏史。

2.4 影响认知功能 主要集中在神经运动速度、注意力、知觉、记忆力几个方面。传统 AEDs 中 VPA 影响最轻,新型 AEDs 较传统 AEDs 对认知功能的损害轻,但有关 TPM 影响认知功能的报道较多,多集中在语言障碍、找词困难、记忆障碍、精神运动速度减慢等几方面。患有癫痫的孕妇、老人、儿童及从事某些领域工作的相关人群及敏感个体,对其认知功能的不良反应不容忽视。目前建议应用 AEDs 同样要缓慢加量,减少不必要的多药治疗,并有条件地进行血药浓度监测,以尽量减少认知功能的损害。

2.5 骨损害 据报道,患者长期服用 AEDs(如 PHT, PB, CBZ)可致骨密度降低及继发性骨折危险增加。有大量研究表明, AEDs 引起骨损害的主要机制可能是诱导肝酶,引起维生素 D₃ 的分解代谢加速。在长期服用 AEDs 时应定期检测骨代谢相关指标,必要时加用钙制剂及维生素 D 剂辅助治疗,接受充分日晒,增加户外运动。

2.6 致畸 研究结果显示,孕期特别是妊娠前 3 个月服用 AEDs 后致畸率为 9.3%^[1],服用 VPA 后的致畸率明显高于其他药物,服用 VPA 致后代神经管缺陷(NTDs)是一般孕妇的 5~10 倍。目前认为主要是由于干扰叶酸代谢,造成叶酸缺乏,从而影响了胚胎组织的正常发育引起后代畸形。癫痫妇女如计划怀孕最好在孕前 6 个月停用 AEDs,必需继续 AEDs 治疗的患者应尽可能找到最有效、最小剂量、最少不良反应的药物,做到单药治疗,孕前、孕期每个月监测血浆 AEDs 浓度,避免服用致畸作用大的药物如 VPA, CBZ, PHT 等药物。加拿大疾病控制和预防中心推荐育龄妇女每天补充叶酸 0.4 mg 用于 NTDs 的一级预防, 5 mg · d⁻¹用于二级预防^[2]。

2.7 可加重癫痫发作 少数患者服用 AEDs 后可引起原有疾

病的加重或引发新的癫痫类型,具体的机制尚不清楚。据文献报道,现将部分药物导致的发作频率增加总结如表 1。发作加重的危险与发作类型及癫痫综合征有关,所以正确诊断非常重要,根据发作类型正确选用适当的药物。有些患者的发作频率增加是 AEDs 过量的唯一表现,减量或停用不必要的多药治疗可以缓解。

2.8 其他 PHT 常引起齿龈增生、多毛、粉刺和面部丑陋,对儿童和青春患者最好不用。CBZ, OXC 可引起低钠血症,多见于老年人,限制液体的摄入是一条重要的治疗办法。VPA 可出现肝功能受损,甚至包括致死性的肝功能衰竭,其中儿童的风险最大,尤其是 <3 岁的儿童;也常导致体质量增加,呈现进行性。TPM 对伴有潜在肾结石的患者可能有增加肾结石形成的危险,足够的饮水可以减少肾结石发生的风险;还可出现体质量下降、少汗或无汗、低热等,有报道 TPM 对癫痫患儿糖代谢可产生影响^[3]。同时也要警惕 AEDs 引起的造血功能抑制等。

3 AEDs 之间相互作用

AEDs 的相互作用主要基于其药动力学作用机制,最为突出的是酶诱导和酶抑制。大多数传统 AEDs 药物相互作用较大,主要是由于能够妨碍肝脏代谢,其中 CBZ, PB, PHT 干扰潜能最大,新型 AEDs 药物相互作用较小。在临床联合用药时,发现添加药物对初始用药的血药浓度的影响如下,见表 2。

表 2 添加药物对初始用药的影响

初始用药	添加药物							
	PB	PHT	CBZ	VPA	LTG	FBM	TPM	OXC
PB	-	N	N	↑	N	↑	N	↑
PHT	N	-	N	↓	N	↑	↑	↑
CBZ	↓	↓	-	↓	N	↓	N	↓
VPA	↓	↓	↓	-	↓	↑	N	↑
LTG	↓	↓	↓	↑	-	N	N	↓
FBM	↓	↓	↓	↑	N	-	N	N
TPM	N	↓	↓	N	N	N	-	N
OXC(MHD)	↓	↓	↓	↓	N	N	N	-

“↑”表示血药浓度升高,“↓”表示血药浓度降低,“N”表示尚未证实,“MHD”表示 OXC 的药理活性代谢产物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平

4 治疗药物监测(TDM)

抗癫痫药物的 TDM 已经成为重要的常规临床检测手段,用来调整用药剂量,避免毒副作用的发生。

4.1 下列情况应监测药物血浓度 ①治疗开始后达到稳态浓

度时,作为基础血浓度;②确定患者的依从性;③确定剂量相关的不良反应(峰浓度),特别在多药治疗时;④停用或加用有相互作用的药物时;⑤未能控制发作的患者;⑥换用不同厂家药品时;⑦患者并发肝、肾及消化道疾病时;⑧处于生长发育阶段的患儿。

4.2 采血时间的确定 ①若要了解药物的毒副作用,则在患者服药后峰浓度或出现中毒症状时采血为宜;②调整剂量后为了观察临床效应,宜在谷浓度(清晨服药前)时采血为宜,③判断患者依从性则在稳态后任意时刻采血。

4.3 测定血游离药物浓度 未与蛋白结合的 AEDs 才可以出入血脑屏障,起到抗癫痫作用。因此,从理论上讲,测定血游离药物浓度更有价值。唾液采集有无痛、经济、简便等优点使之成为 TDM 的研究热点,而且唾液中蛋白含量极少,唾液药物质量浓度亦可代表血浆中的游离药物质量浓度。研究表明,对于那些唾液药物质量浓度与血药质量浓度比值恒定,且呈良好线性关系的抗癫痫药物,可以用唾液替代血液进行治疗药物监测^[4,5]。

4.4 科学对待 TDM 不可过度看重血药浓度测定结果,尤其不能只重视血药浓度是否达到有效水平而忽视实际的临床效应。如疗效好,AEDs 血浓度低于或高于有效浓度范围而不良反应少,则不需调整剂量,因为有效浓度个体差别明显。

5 换药原则

在患者已服用一种或多种药物而临床发作未能控制的情况下,暂服用原有药物不变,添加认为可能有效的 AEDs,共同应用一段时间待达到血中稳态浓度(需要 3~7 d)及(或)临床发作控制时,再考虑逐一渐减其他认为无效的药物,一种药物可以在 1~3 个月中减完。通常增药可适当快,减药一定要慢。

6 停药原则

癫痫的停药应注重个体化原则,没有一个适用于所有癫痫患者的停药模式。癫痫的停药远比癫痫的给药复杂。需要停药的主要见于儿童和要求妊娠的妇女及抗癫痫药引起难以接受的不良反应者。突然停用 AEDs 可致癫痫频发或呈持续状态。药物减量以及停药的原则:完全控制发作后再按原剂量服用 2~3 a,甚至 5 a 可逐渐减量;减量期应该足够长,一般需要 0.5~1.0 a 的时间;多药治疗者,逐一减量停药;在 2~5 a 内临床无发作,脑电图恢复正常者可考虑停药。

7 特殊人群 AEDs 的安全使用

6 个月以内的婴儿与成人相比药物清除率大大降低,应当减少剂量。<6 岁(不含 6 个月以内)的小儿,清除率最快,半

衰期最短,儿童和成人在药物与蛋白结合方面也存在差异,而随着年龄的增长其药动学参数渐与成人相似^[6]。育龄妇女使用具有酶诱导作用的抗癫痫药时,建议增加口服避孕药的剂量或其他避孕方法。绝大多数抗癫痫药能分泌入乳汁,一般主张服用抗癫痫药的女性患者避免母乳喂养。老年患者尽可能用一种新型抗癫痫药并以最低有效剂量控制其发作为宜。

8 对患者的用药教育

①于儿童患者服药时,家长在监督患儿服药依从性的同时,应观察患儿用药后的反应,尤其在刚调整给药方案后。应该督促做血药浓度定期监测,避免因年龄增长体质量增加导致血药浓度下降致使疾病的复发。②慎用药物:注意大剂量应用 β -内酰胺类抗生素和甲硝唑容易诱发癫痫,氟喹诺酮类药物静脉滴注过快可致脑组织内浓度升高过快,也会诱发癫痫,其他如过量服用三环类抗抑郁药、氯胺酮、氯氮平、异烟肼等也可引起药源性癫痫。③家庭备药:一般应备足经常服用的药物,除此之外应备一些临时可以很快发挥作用,又使用方便的 AEDs,以备癫痫持续状态发作时之用,如地西洋注射剂及灌肠剂,以及苯巴比妥注射剂等。④有些抗癫痫药如 PHT、CBZ 的生物利用度十分易变,CBZ 在受潮的情况下其生物利用度可减低 50%。PHT、CBZ、TPM 等都需遮光密封保存,其他 AEDs 也都要在室温干燥处储藏。⑤治疗期间罹患其他病,在服用其他药物时,要注意这些药物对抗痫药的吸收、代谢、排泄有无影响,及时测定抗痫药血浓度,酌情临时增加或稍减 AEDs。

[参考文献]

- [1] LEWIS B H, ELIZABETH A H, BRENT A C, *et al.* The teratogenicity of anticonvulsant drugs[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(15):1132.
- [2] ZAHN C. Neurologic care of pregnant woman with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1998, 39(Suppl 8):26.
- [3] 王克玲, 施荣富, 田杰, 等. 托吡酯对癫痫患儿糖代谢的影响[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(3):148-150.
- [4] HUA L, MAURICIO R D. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples focus on anticonvulsants[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36(6):453-470.
- [5] GORODISCHER R, BURTIN P, HWANG P, *et al.* Saliva versus blood sampling for therapeutic drug monitoring in children: patient and parental preferences and an economic analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 1994, 16(5):437-443.
- [6] 赵汉成. 实用治疗药物监测手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:61.