

临床药师参与预防药源性癫痫的体会[△]

孙楠^{1,2*}, 庄伟^{1#}, 林晓兰¹, 黄胜男³ (1.首都医科大学宣武医院药学部, 北京 100053; 2.北京市门头沟区医院药剂科, 北京 102300; 3.中国中医科学院广安门医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)11-1564-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.29

摘要 目的:总结临床药师在预防药源性癫痫中的作用和临床常见易引发癫痫的药物。方法:通过分析临床药师在某例癫痫患者的全程药学监护中的作用,协助临床降低药源性癫痫的风险。在监护的全过程中通过查阅文献,总结能诱发癫痫的药物,并分析作用机制,探索临床药师在预防药源性疾病中的作用。结果:临床药师在癫痫患者诊疗工作中的作用,主要包括询问患者用药史分析药源性癫痫风险、指导患者逐步停用风险药物、参与临床用药方案的制订和诊疗环节的用药风险并协助临床医师调整用药方案、监护患者服药后症状的改变、对患者进行“癫痫患者特殊用药告知”等。常见诱发癫痫的药物包括抗菌药物(氟喹诺酮类、β-内酰胺类等)、中枢神经系统药(镇静催眠和抗癫痫药、治疗精神障碍药等)、中草药和中成药以及解热镇痛抗炎药、循环系统药等其他药物。药物的作用机制包括透过血-脑脊液屏障进入脑组织、抑制γ-氨基丁酸与受体部位结合、生成氨基或自由基影响大脑皮层一部分神经元等。结论:临床药师在癫痫患者的用药安全中的作用十分重要,其对诱发癫痫的药物的关注对临床用药具有极大的参考价值。

关键词 药源性癫痫;临床药师;药学监护;合理用药;安全用药

Experience of Clinical Pharmacists Participate in the Prevention of Drug-induced Epilepsy

SUN Nan^{1, 2}, ZHUANG Wei¹, LIN Xiaolan¹, HUANG Shengnan³ (1.Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2.Dept. of Pharmacy, Beijing Mentougou District Hospital, Beijing 102300, China; 3.Dept. of Pharmacy, Guang'anmen Hospital, China Academy of Medical Sciences, Beijing 100053, China)

- [11] 李亦恒.瑞格列奈联合二甲双胍对2型糖尿病的治疗效果观察[J].中国社区医师,2016,32(13):41-43.
- [12] 李艳卿,朱冰,刘泽权.格列美脲或瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2009,8(12):75.
- [13] 王慧娟,张秉戟.格列美脲或瑞格列奈与二甲双胍联合治疗初发2型糖尿病58例临床观察[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(13):45.
- [14] 田爽.瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床观察[J].中国临床研究,2012,25(2):136-137.
- [15] 程志刚.格列美脲或瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床观察[J].浙江中医药大学学报,2006,30(5):490-491.
- [16] 赵华玉.不同药物联合二甲双胍治疗除发2型糖尿病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(25):2785-2787.
- [17] 刘晓丹,李焱.格列奈类药物的疗效与安全性综合评价[J].药品评价,2015,12(13):16-18.
- [18] 王庆美,季虹,荣海钦,等.不同胰岛促分泌剂对胰岛β细胞凋亡的影响[J].医学研究杂志,2010,39(3):97-101.
- [19] 王煜.二甲双胍对胰岛β细胞胰岛素抵抗的作用[J].华西医学,2009,24(5):1318-1319.
- [20] DECODE STUDY GROUP, EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(3):397-405.
- [21] SCHRAMM TK, GISLASON GH, VAAG A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15):1900-1908.
- [22] 李莎,王芳,马兰,等.丹红注射液对冠心病心绞痛患者血液流变学影响的系统评价[J].中国药房,2015,26(30):4236-4239.

△ 基金项目:北京市科学技术委员会十病十药研发课题(No.Z171100001717006);北京市卫生和计划生育委员会课题(No.PXM2017_026283_000002);2016年北京中医药科技发展资金项目(No.JJ2016-10)

* 药师,硕士。研究方向:中药临床药学。电话:010-83198354。E-mail:nan_sun07@126.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:中药临床药学。电话:010-83198354。E-mail:13522406044@163.com

(收稿日期:2018-01-22 修回日期:2018-04-04)
(编辑:刘明伟)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summarize the role of clinical pharmacists on the prevention of medicine-induced epilepsy and common epilepsy-inducing drugs in clinic. METHODS: The role of clinical pharmacists in whole process of pharmaceutical care for an epilepsy patient was introduced, and clinical pharmacists assisted physicians to reduce the risk of drug-induced epilepsy. The role of clinical pharmacists on the prevention of epilepsy-inducing medicine during pharmaceutical care was explored through reviewing literature, summarizing epilepsy-inducing drug and analyzing mechanism. RESULTS: The role of clinical pharmacists in diagnosis and treatment of epilepsy included that analyzing the risk of medicine-induced epilepsy by inquiring about the history of drug use, guiding patients to gradually stop taking risk drugs, participating in the formulation of clinical medication plan and drug risk during diagnosis and treatment, assisting physicians to adjust medication plan, monitoring the change of patient's symptoms after drug, "special medication notification for epilepsy patient", etc. The types of common epilepsy-inducing medicine included antibiotics (fluoroquinolone, β -lactam, etc.), drugs for central nervous system (sedative and antiepileptic drug, mental disorders drug, etc.), Chinese herbal drug, Chinese patent drug, antipyretic- analgesic and anti-inflammatory drug, circulatory system drug and other drugs. The mechanisms of drug effect included entering the brain through the blood cerebrospinal fluid barrier, inhibiting the binding of γ -aminobutyric acid to the receptor site, producing amino or free radicals and affecting a part of the cerebral cortex. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists play an irreplaceable role in the safety of drug use in epilepsy patient. Their focuses to epilepsy-inducing drug are of significance to clinical practice.

KEYWORDS Drug-induced epilepsy; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care; Rational drug; Safe use of drug

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征,具有发作性、短暂性、重复性和刻板性等特点。按发作程度分为全面性发作和部分性发作,按发作类型可简单分为原发性癫痫、症状性癫痫和其他无法分类的癫痫。药源性癫痫^[1]是指由药物直接或间接引起的癫痫,属继发性癫痫,又称症状性癫痫,其机制目前尚未完全阐明,初步认为其可能使脑内兴奋性递质过多或抑制性递质过少,导致兴奋与抑制失衡,过量或中毒可引起神经系统反应的药物均可引起癫痫发作。据报道,每年美国医院患者发生的药源性损害死亡病例约为10万人^[2],这说明,药源性疾病已对人类健康构成威胁,成为全球性问题,应引起人们广泛关注。

癫痫发作的危害极大,严重影响患者的日常生活,且药源性癫痫一般不易与其他类型的癫痫发作区分,属于隐源性发作,临床上容易忽视药源性癫痫的危害。临床药师在癫痫患者的用药监护中,不仅需要关注抗癫痫药物的监护要点,更需要关注药源性癫痫以及诱发药源性癫痫的药物,以便协助医师制订更加安全有效的治疗方案,降低癫痫患者的用药风险,有效改善癫痫患者的治疗预后。因此笔者在本文中,通过分析临床药师在某例癫痫患者的全程药学监护中的作用,协助临床降低药源性癫痫的风险。在监护的全过程中通过查阅文献,总结能诱发癫痫的药物,并分析作用机制,探索临床药师参与预防药源性疾病中的作用。

1 药学监护案例

1.1 临床资料

1.1.1 一般状况 患者,男,46岁,因“5个月期间间断性发作肢体抽搐、意识不清”入院。患者5个月前无明显诱因突然出现意识丧失、呼之不应,头后仰,双眼上翻,双上肢屈曲,双下肢伸直抽搐,伴口吐白沫、舌咬伤、小便

失禁等症状,持续约20 min缓解。经当地医院就诊,脑电图提示广泛轻度异常,诊断为“癫痫”,给予丙戊酸钠(德巴金)早晚各0.5 g进行治疗。3个月前患者再次发作上述症状,在北京市某医院监测丙戊酸钠血药浓度后,调整药物剂量:丙戊酸钠(德巴金)改为0.5 g/早,0.75 g/晚(间隔约12 h)。于入院前11天再次发作上述症状,小便失禁,发作约2 min症状缓解。入院查体:体温36.5℃,脉搏85次/min,心率20次/min,血压147/96 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),患者入院后神志清晰,自主体位,面容无异常,查体无阳性指标。

1.1.2 既往病史和用药史 患者既往病史和用药史见表1。

表1 既往病史和用药史

Tab 1 Disease and drug history of patients

| 病史 | 用药情况 | 用法用量 |
|----------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 高血压(20年) | 硝苯地平控释片(拜新同) | 30 mg, qd, 晨起服用 |
| 痛风(8年) | 别嘌醇、秋水仙碱、苯溴马隆 | 间断服用 |
| 高血糖(8年) | 阿卡波糖、瑞格列奈 | 8年前曾短期服用 |
| 阵发性房颤(8个月) | 利伐沙班 阿托伐他汀(立普妥) | 15 mg, qd, 晨起服用 20 mg, qn, 睡前服用 |
| 脑梗死(8个月) | 无特殊用药 | |
| 高同型半胱氨酸血症(8个月) | 叶酸 维生素B ₆ | 5 mg, qd, 中午服用 10 mg, qd, 中午服用 |
| 阵发性癫痫(5个月) | 丙戊酸钠缓释片 | 0.5 g, qd, 晨起服用 0.75 g, qd, 睡前服用 |
| 精神疾病(3个月) | 喹硫平 | 1片, bid, 中午、晚上服用 |

1.1.3 监护过程 入院后经过检查,排除了原发性癫痫的可能,结合患者8个月前的脑梗死病史,梗死部位近皮层,可能导致大脑皮层的异常放电,诱发癫痫反复发作,初步诊断为“症状性癫痫”。患者在既往5个月中出现的胡言乱语、精神亢进等症状也可能与此有关,建议患者逐步停用抗精神病药物。

①患者入院第1天 临床药师详细询问了患者的用

药史,经过查阅相关资料,发现有癫痫病史的患者服用喹硫平有再次诱发癫痫的可能性,考虑患者在口服丙戊酸钠缓释片后癫痫仍有反复发作的情况可能和喹硫平有关。药师将服药风险告知患者,并指导患者用逐步减量的停药方法停用喹硫平。

②患者入院第2天 临床药师发现诊疗方案中有营养脑神经的奥拉西坦注射液,考虑奥拉西坦具有一定的神经系统兴奋性,有诱发癫痫的风险,与临床医师沟通后,医师采纳临床药师意见,停用奥拉西坦。

③患者入院第6天 临床药师查房询问患者停药情况,患者已完全停用喹硫平片,未出现任何不良反应,住院期间整体状况改善良好,丙戊酸钠血药浓度稳定,癫痫控制状况良好,未再出现癫痫发作的情况。

④患者入院第9天 临床药师将总结的可能诱发药源性癫痫的药物制成临床反馈材料,与临床医师共同沟通学习,共同制作简易版用药教育材料,为癫痫患者提供具有实用价值的临床安全用药材料。

⑤患者入院第10天 病情控制良好,患者自觉症状明显好转,准备择日出院。出院前临床药师对其进行癫痫患者特殊用药教育,用药告知单如图1所示。

| 癫痫患者特殊用药告知单 | |
|---|---|
| 1. 服用抗癫痫药物应严格遵医嘱服用,不可随意增加或减少服用剂量,不可随意停药,不可骤然停药,如需调整药物品种或剂量,应在专科医师的指导下进行。 2. 服药期间禁止喝可乐、咖啡、浓茶等导致中枢神经系统兴奋的饮料。 3. 禁用说明书中标注“癫痫患者禁用”的药物,谨慎使用说明书中标注“癫痫患者慎用”的药物。需联合服用下表中提到的药物时,应关注其诱发癫痫发作的风险,并在相关专科医师或药师的指导下服用。 | |
| 药物类型 | 使用原则及注意事项 |
| 抗菌药物 | 禁用名称中含有“沙星”“西林”“培南”字样的抗菌药物;慎用带有“头孢”“硝唑”字样的抗菌药物及抗结核药;如需进行抗感染治疗,应告知医师癫痫病史及用药情况,在专科医师或药师指导下使用相关药物 |
| 中枢神经系统药 | 禁用成分中含有“咖啡因”“伪麻黄碱”成分的药物;慎用说明书中标明“具有中枢兴奋作用”的药物;谨慎联用中枢镇静类药物和治疗精神障碍的药物;如需调整治疗药物,应到相关专科就诊,在医师或药师指导下使用 |
| 中草药和中成药 | 禁用成分中含有“马钱子”的中成药;慎用含有“细辛”“麻黄”“艾叶”等成分的中成药 |
| 其他类型药物 | 联合应用茶碱类、糖皮质激素类、部分胃黏膜保护剂(名称中含有“替丁”字样)、左卡尼汀等药物时,应告知医师癫痫病史及用药情况,在专科医师或药师指导下使用相关药物 |

图1 癫痫患者特殊用药告知单

Fig 1 Notification of special drug for epilepsy patients

1.2 药学监护总结

总结临床药师在癫痫患者整体诊疗工作中的作用,主要包括以下几点:(1)询问患者既往用药史,分析用药过程中可能存在的药源性癫痫风险;(2)发现药源性癫痫风险药物,指导患者逐步停用风险药物;(3)参与临床用药方案的制订,确保患者诊疗方案中药源性癫痫风险降到最低;(4)发现诊疗环节的用药风险,及时协助医师调整诊疗方案,共同避免药源性癫痫的风险;(5)监护患者服药后症状的改变,保障患者服药期间的用药安全;

(6)对患者进行“癫痫患者特殊用药告知”,真正做到个性化的药学服务,保障患者的预后。

2 诱发癫痫药物的分析总结

在癫痫患者的用药监护中,临床药师关注的是癫痫患者的用药安全问题。通过查阅《中华人民共和国药典临床用药须知》和相关文献,对可能诱发癫痫的药物做如下总结,并以此为基础为癫痫患者制定个性化的用药教育方案,规避药源性癫痫的风险,保障癫痫患者的用药安全。具体药物品种参见表2(表中无标记的药物资料来源于2010年版《中华人民共和国药典临床用药须知》^[3])。

表2 常见诱发癫痫的具体药物品种

| Tab 2 Common types of epilepsy-inducing drug | 药物类型 | 具体品种 |
|--|-----------------------------------|---|
| 抗菌药物 | 氟喹诺酮类 | 哌啶酸、左氧氟沙星、帕珠沙星、依诺沙星、诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、莫西沙星、氟罗沙星、司帕沙星、加替沙星、洛美沙星 |
| | β-内酰胺类 | 青霉素、氨基青霉素、阿莫西林克拉维酸钾、美洛西林、哌拉西林、头孢呋辛、头孢他啶、头孢唑啉、头孢吡肟、头孢曲松、头孢噻肟、亚胺培南、比阿培南、美罗培南 |
| | 其他类型 | 异烟肼、乙胺丁醇、环丝氨酸、奥硝唑、甲硝唑、金刚乙胺、金刚烷胺、甲氧唑、唑喃丙胺、六氧对二甲苯硫氨酸、重组α-2a干扰素、庆大霉素、两性霉素B、万古霉素、克林霉素磷酸酯 |
| 中枢神经系统药 | 镇静催眠和抗癫痫药 | 巴比妥类药物、苯二氮卓类、水合氯醛、苯妥英钠、卡马西平、扑米酮、苯巴比妥 |
| | 治疗精神障碍药 | 泰尔登、氟哌啶酮、氯氮平、喹硫平、舒必利、三氟拉嗪、氟哌啶醇、安泰乐、地西洋、阿普唑仑、佐匹克隆、氯硝西泮、劳拉西泮、唑吡坦、碳酸锂、丙米噻、阿米替林、马普替林、米安舍林、氟戊胺、米那普林、阿莫沙平、匹莫林、利他林 |
| | 其他类型 | 金刚烷胺、吗啡、奈福泮(平痛新)、曲马多、脑苷肌肽注射液、脑蛋白水解物注射液(脑活素)、戊四氮、美解眠、咖啡因、香草乙胺、可卡因、恩氟烷、异氟烷、脱氟烷、异丙酚、利多卡因、氯胺酮 |
| 中草药和中成药 | 中草药 | 艾叶*、细辛*、麻黄*、麦角*、鱼胆*、樟木*、含铅类中药*、铅丹*、铅粉*、密陀僧*等(狗皮膏*,以铅丹为基质)、马钱子*、番泻叶*、白果*、含汞中药、蓖麻油、红茴香 |
| | 中成药 | 马钱子散、痹祺胶囊、瘀血痹颗粒(胶囊)、通关散、炎琥宁、石杉碱甲 |
| 其他类型药物 | 解热镇痛抗炎药 | 吲哚美辛 |
| | 循环系统药 | 安博律定、维拉帕米、美西律、多巴胺、硝酸甘油、地高辛 |
| | 呼吸系统药 | 茶碱类药物(氨茶碱)、二氧丙嗪 |
| | 消化系统药 | 硫乙拉嗪、胃复安、西米替丁、法莫替丁、多潘立酮 |
| | 子宫收缩及引产药 | 地诺前列酮、米索前列醇 |
| | 血液系统药 | 安络血、促红细胞生成素 |
| | 抗组胺药 | 氯苯那敏、甲唑啉、异丙嗪 |
| | 糖皮质激素 | 泼尼松、甲基泼尼松、地塞米松 |
| | 雌激素、孕激素、避孕药 | 炔雌醇、替勃龙 |
| | 垂体激素及相关药物 | HCG、MCG |
| | 抗癌药 | 紫杉醇、亚叶酸钙、表阿霉素、长春新碱 |
| | 皮肤病外用 | 芥宁、多塞平乳膏 |
| 造影剂与诊断用药 | 碘苯酯 | |
| 其他药物 | 左卡尼汀、人免疫球蛋白、纳络酮、破伤风类毒素、百白破疫苗、狂犬疫苗 | |

注:“*”表示资料来源于中国知网、万方等数据库;“*”表示资料来源于人民卫生出版社《药物不良反应》第3版

Note: “*” means the data come from CNKI, Wanfang database and other database; “*” means the data come from third edition of *Adverse Drug Reaction* published by people's Medical Publishing House

2.1 抗菌药物

2.1.1 氟喹诺酮类 大多数氟喹诺酮类药物均可诱发

癫痫,包括左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星等,其诱发癫痫的机制可能是由于氟喹诺酮类具有一定脂溶性,易透过血脑脊液屏障进入脑组织,且可抑制脑内抑制性递质 γ -氨基丁酸(GABA)与受体部位结合,使中枢神经系统兴奋性增加,导致惊厥和癫痫发作^[3-4]。氟喹诺酮类与茶碱、非甾体类消炎药(NSAIDs)联合应用更易发生癫痫。

2.1.2 β -内酰胺类 β -内酰胺类药物是另一类容易诱发癫痫的抗菌药物^[3,5-11],包括青霉素类的青霉素、阿莫西林、哌拉西林,头孢菌素类的头孢呋辛、头孢哌酮,碳青霉烯类的亚胺培南、比阿培南等。其作用机制可能与其在脑脊液中浓度过高,对中枢神经系统的直接毒性作用有关;也可能是由于其结构与GABA相似,与后者竞争结合GABA受体,从而对抗GABA的抑制作用,引起抑制性突触活动减弱或兴奋性突触活动增强,导致神经元兴奋性增加,进而诱导癫痫发作。其中,美罗培南可导致丙戊酸钠血药浓度迅速降低,增加癫痫再次发作的风险。

2.1.3 其他抗菌药物 其他较为常见的诱发癫痫的抗菌药物,一类是抗结核药物,其通过拮抗维生素B₆而使GABA合成减少,故其合用维生素B₆可降低癫痫发作的风险^[3]。另一类是硝基咪唑类,其中,奥硝唑通过抑制脑内GABA调节的传导通路;甲硝唑中的硝基成份在无氧环境还原成氨基或自由基,从而影响大脑皮层一部分神经元使其膜电位活动发生异常,诱发癫痫。

此外,临床用药须知中指出癫痫发作史患者慎用金刚烷胺、重组干扰素 α 2a等药物。文献^[10]中也有报道两性霉素B、万古霉素等药物也有诱发癫痫的案例,但机制不详,且多为个案报道。

2.2 中枢神经系统药物

中枢神经系统药物由于能够透过血脑屏障,因此容易出现神经系统的不良反应,癫痫也是其中比较常见的一类。

2.2.1 镇静催眠和抗癫痫类 巴比妥类和苯二氮草类^[3]镇静催眠药物,苯妥英钠、卡马西平等^[3]抗癫痫药物,一旦突然调换或停药均可导致癫痫发作加频,甚至出现癫痫持续状态;其中,苯妥英钠合用大量抗精神病药或三环类抗抑郁药可能会诱发癫痫发作。

2.2.2 治疗精神障碍药 抗精神病药氯氮平、喹硫平、舒必利等大剂量使用或剂量加减过快可引起癫痫全面强直阵挛发作^[12]。抗焦虑药如地西洋、佐匹克隆、唑吡坦等,突然停药后可使GABA抑制中枢的作用下降,使得兴奋性递质功能相对增强^[10]。抗躁狂药碳酸锂与氟哌啶醇合用会加剧神经毒性。抗抑郁药丙米嗪、阿米替林等有诱发癫痫的风险,癫痫病史者应禁用或慎用。神经兴奋药与抗癫痫药合用,后者需减量^[3]。

2.2.3 其他中枢神经系统药物 中枢镇痛药曲马多长期大剂量服用可导致脑细胞异常放电,诱发癫痫发作。脑神经营养剂脑苷肌肽注射液诱发癫痫的作用机制尚不明确;脑蛋白水解物注射液(脑活素)在癫痫发作期应用,可以加快或增加脑细胞过量放电,加重癫痫发作^[13]。多数中枢神经系统兴奋药可诱发癫痫,其他药物则多用于癫痫的确诊。利多卡因、氯胺酮等麻醉药,有癫痫发作史者应慎用。

2.3 中草药和中成药

2.3.1 中草药 查阅药物不良反应^[14]发现,艾叶有毒,含挥发油,大量进食可能引起中枢神经过度兴奋引起惊厥。细辛挥发油中含有有毒成分,可直接作用于中枢神经系统,产生癫痫样四肢抽搐,角弓反张的症状。麻黄中含有麻黄碱、伪麻黄碱,其主要是抑制丁氨基氧化酶的活性,使肾上腺素和肾上腺素能神经化学递质的破坏减慢,兴奋大脑皮质和皮质下中枢,具有中枢兴奋作用,与茶碱类药物合用有增加毒性,诱发癫痫发作的风险。狗皮膏等膏药以铅丹为基质,铅可以透皮吸收,长期使用容易致使铅在体内蓄积导致慢性铅中毒,可出现头痛、失眠、幻觉、癫痫样发作。此外,麦角、鱼胆、樟木等中药也有诱发癫痫的风险。

除了上述中药外,尚有文献报道马钱子中的士的宁可兴奋脊髓,加快神经冲动在脊髓中的传导、增加肌张力、提高皮质感觉中枢的敏感性^[15]。番泻叶含有蒽醌类化合物,对大脑皮层有刺激,能导致短暂性脑功能异常,长期应用可产生依赖性。白果中毒可能诱发癫痫。含汞中药可能导致汞摄入过量而引起中枢神经系统受损,产生癫痫样症状。此外,还有报道显示,蓖麻油、红茴香等中药也有诱发癫痫的风险^[16]。

2.3.2 中成药 根据临床用药须知^[3],马钱子散、痹祺胶囊由于含有马钱子而有诱发癫痫的风险,作用机制同马钱子;瘀血痹颗粒(胶囊)癫痫患者禁用;通关散通关开窍,癫痫所致晕厥者禁用。另有文献报道,炎琥宁注射液可能诱发癫痫,这可能与其辅料亚硫酸钠有关^[17];石杉碱甲可能与其对乙酰胆碱酯酶具有选择性抑制作用有关,也可能与患者个体差异有关,但相关个案报道较少。

2.4 其他药物

维拉帕米、硝酸甘油、地高辛^[10]等抗心律失常药应用于脑缺血缺氧早期,由于结构性一氧化氮合酶活性增加,形成过多的一氧化氮,导致脑损伤而诱发癫痫;地高辛透过血脑屏障直接抑制Na⁺-K⁺-ATP酶,干扰神经元的正常生理活动诱发癫痫。

茶碱类药物中毒可能诱发癫痫,癫痫患者慎用^[3]。

消化系统药物胃复安易于透过血脑屏障,阻断多巴胺受体,使胆碱能受体相对地亢进而引起锥体外系症状;西米替丁易透过血脑脊液屏障,大剂量应用时在脑

脊液蓄积而导致癫痫发作^[10];肝功能受损或代谢障碍患者,可能导致法莫替丁和多潘立酮^[18]在体内的蓄积,从而产生中枢影响。

引产药用于有癫痫病史者,可能诱导癫痫再次发作。糖皮质激素诱发癫痫可能与提高中枢神经系统的兴奋有关。抗癌药物紫杉醇、表阿霉素、长春新碱也可诱发癫痫,其作用机制尚不明确。左卡尼汀说明书中标明“无论患者先前是否有癫痫病史,口服或者静脉注射左卡尼汀均可引起癫痫发作”,先前有癫痫发作的患者可诱发癫痫或使癫痫加重,其导致癫痫发作的不良反应发生率超过5%^[19]。

此外,部分疫苗等药物也有相关的文献报道,但均为个案,且较为罕见,可能与个体差异有关。

3 结语

癫痫是神经内科最常见的疾病之一,癫痫患者的死亡危险性为一般人群的2~3倍。流行病学调查显示,我国约有600万左右的活动性癫痫患者,同时每年有40万左右新发癫痫患者^[20]。癫痫对于个人、家庭和社会带来严重的负面影响,使其不仅仅是医疗问题,更是一个严重的社会问题。药源性癫痫属于隐源性癫痫,是指由于药物导致的癫痫发作,且通常容易被忽略。作为神经内科的临床药师,除了应该对治疗癫痫的药物充分了解外,更需要关注药源性癫痫的风险,以确保患者的用药安全。

在癫痫患者的用药安全监护中,临床药师发挥着不可替代的作用,包括分析患者既往用药史中存在的用药风险,参与临床用药方案的制订,避免药源性癫痫的风险,对医师和护士开展合理用药培训、为患者制订个性化的用药教育等。在癫痫患者的用药安全监护中,临床药师的作用贯穿患者诊疗过程的始终,充分发挥专业特长,最大限度地降低了患者的用药风险,对于患者癫痫状况的平稳控制提供了有力的协助,协助医师完成患者的诊疗。同时,临床药师对于诱发癫痫的药物总结,也对临床用药有很好的帮助,具有极大的临床价值。现阶段医院服务模式的转变,也敦促着临床药师必须从“幕后”走到“台前”,为患者、医师、护士及患者提供不同层面的药学服务。只有真正深入临床,将患者与临床的需求和临床药师的工作密切结合,才能真正体现出临床药师的工作价值。

参考文献

[1] 刘逢山.可致药源性癫痫的药物分析[J].医学综述,2009,

15(12):1856-1858.

- [2] 程经华,蔡皓东.药源性疾病及其诊治原则[J].药物不良反应杂志,2002,4(2):114-119.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1-30.
- [4] 高红,滕洪松,李成建.氟喹诺酮类药物所致癫痫发作文献概述[J].中国药物滥用防治杂志,2013,19(6):364-365.
- [5] 袁进,石磊,赵树进.青霉素诱发18例癫痫样发作回顾性分析[J].中国药房,2007,18(2):139-140.
- [6] 赵宏.阿莫西林/克拉维酸钾诱发癫痫1例[J].中国药物与临床,2010,10(3):351.
- [7] 张京兰.哌拉西林钠舒巴坦钠针致癫痫样发作1例[J].首都医药,2013(20):56-56.
- [8] 王立堂,王增强.静点头孢唑啉钠致癫痫样发作1例[J].医学理论与实践,2015(18):2576.
- [9] 唐静怡,谭清武,李斌,等.注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠诱发老年癫痫发作剖析[J].临床误诊误治,2017,30(6):77-78.
- [10] 史丽敏,余俊先.药物相关性癫痫的发作机制分析[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(1):65-67.
- [11] 林晶,陈潇潇,朱俊.癫痫患者选用美罗培南的合理性评价[J].临床合理用药杂志,2013,6(29):34-35.
- [12] 孙振晓,于相芬,孙波.氯氮平致癫痫发作的临床研究进展[J].中国执业药师,2011,8(4):15-17.
- [13] 刘增来,卢兰香.脑活素加重癫痫发作10例报告[J].河北职工医学院学报,2002,19(3):75.
- [14] 孙定人,齐平,靳颖华,等.药物不良反应[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:40-123,269-416.
- [15] 彭晓燕,肖争,全凤英.马钱子中毒引起癫痫发作患者的远期预后[J].中国中医急症,2011,20(11):1796-1797.
- [16] 马刘江,石俊.口服蓖麻油诱发癫痫1例[J].海南医学,2012,23(22):143.
- [17] 陈金伟.炎琥宁注射液导致意识障碍、癫痫样发作1例[J].中国执业药师,2010,7(12):9-10.
- [18] 钟晗,崔敏,皋源.多潘立酮致癫痫局部发作1例[J].中国药物警戒,2014(7):445.
- [19] 孙晓茜.左卡尼汀诱发癫痫发作1例分析[J].中国现代医药杂志,2017,19(3):84-85.
- [20] 中国抗癫痫协会.临床诊疗指南·癫痫病分册(2015修订版)[M].北京:人民卫生出版社,2015:11.

(收稿日期:2017-12-11 修回日期:2018-03-30)

(编辑:刘明伟)