

## • 综述 •

## 新型抗癫痫药物的研究进展

赵娟<sup>1</sup>, 李筱瑜<sup>2</sup>, 王敏<sup>2</sup> 综述 郑乃智<sup>2</sup> 审校

1. 青岛大学, 山东省青岛市 266071

2. 青岛大学附属青岛市立医院神经科, 山东省青岛市 266011

**摘要:** 癫痫常需多种药物联合治疗。目前, 拉科酰胺, 依佐加滨, 吡仑帕奈和醋酸艾司利卡西平等新型抗癫痫药物不断被应用到临床试验中。本文对近年应用于临床新药的作用机制、临床评价、安全性、药代动力学、药效学、注意事项及药物相互作用方面的研究进展进行综述。

**关键词:** 抗癫痫药; 拉科酰胺; 依佐加滨; 吡仑帕奈; 醋酸艾司利卡西平

癫痫是神经系统最常见的疾病之一, 影响大约总人口的 1%<sup>[1]</sup>。癫痫的主要临床表现为发作性感觉、运动、行为及自主神经等出现不同程度的障碍, 严重威胁人类的健康及患者的生活质量<sup>[2]</sup>。抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 是其主要的治疗方法。现有 AEDs 单药或联合治疗后, 仍有高达 40% 的癫痫患者不能控制其发作<sup>[1]</sup>。部分性癫痫发作是最常见的类型, 临床治疗较为困难, 易转为难治性癫痫。传统 AEDs 不良反应较大, 临床应用受到限制。多种药物联合使用, 药物间的相互作用显著增加。随着 AEDs 研究的不断进展, 癫痫药物治疗的选择性增加。近年陆续进入临床新型 AEDs 主要有: 拉科酰胺、依佐加滨、吡仑帕奈、醋酸艾司利卡西平。

### 1 拉科酰胺

拉科酰胺 (lacosamide, LCM) 是一种新型 NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂, 属于新一类功能性氨基酸, 是具有全新双重作用机制的抗惊厥药物。它可以选择性促进钠通道缓慢失活并调节脑衰蛋白介导调控蛋白-2 (collapsin response mediator protein-2, CRMP-2)。这种作用机制是稳定神经元细胞膜的过度兴奋, 抑制神经元过度放电, 减少长时程通道的有效性, 而不影响生理功能。CRMP-2 可能减慢甚至阻止癫痫发作以及减轻糖尿病导致的神经疼痛, LCM 与 CRMP-2 间相互作用机制尚不完全清

晰<sup>[3]</sup>。基于该药不同于目前临床所用其他抗癫痫药的作用机制, 2008 年, FDA 批准本品用于 16 岁及以上部分性癫痫患者 (有或无继发性全面发作) 的加用治疗。

在三项多中心随机安慰剂对照维持 12 周的临床试验研究中, LCM 剂量分别为 200 mg/d、400 mg/d 和 600 mg/d。试验使用类似的设计方法, 共有 1308 例平均病程 23 年部分性癫痫发作患者参加<sup>[3]</sup>。实验的目的是评价 LCM 作为加用治疗药物, 用于已经使用 1~3 种抗癫痫药物, 仍然控制不良的成人部分性癫痫患者 (有或无继发性全面发作) 的疗效和安全性。第一项试验, 418 例癫痫患者 (已服用 1~2 种抗癫痫药物), 随机分为安慰剂组、LCM 200 mg/d 组、LCM 400 mg/d 组和 LCM 600 mg/d 组。维持 12 周相同剂量治疗后, 50% 反应率 (相比基线期发作频次降低 50% 及以上的患者比率), LCM 400 mg/d 组 (41.1%) 和 LCM 600 mg/d 组 (38.1%) 较安慰剂组 (21.9%) 有显著性差异<sup>[4]</sup>。第二项试验, 485 例癫痫患者 (服用多达 3 种及以上抗癫痫药物), 随机分为安慰剂组、LCM 200 mg/d 组和 LCM 400 mg/d 组, 50% 的反应率 LCM 400 mg/d 组 (40.5%) 较安慰剂组 (25.8%) 有显著性差异<sup>[5]</sup>。第三项试验, 405 例癫痫患者 (服用多达 3 种及以上抗癫痫药物), 随机分为安慰剂组、LCM 400 mg/d 组和 LCM 600 mg/d

收稿日期: 2015-10-19; 修回日期: 2015-12-19

作者简介: 赵娟 (1990-), 女, 2014 级在读研究生, 主要从事癫痫发病机制及治疗方面的研究。

通讯作者: 郑乃智 (1963-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事各种类型癫痫的诊断及治疗。

d 组,50% 的反应率 LCM 400 mg/d 组(38.3%) 和 LCM 600 mg/d 组(41.2%) 较安慰剂组(18.3%) 均具有显著性差异<sup>[6]</sup>。LCM 600 mg/d 组的疗效和 LCM 400 mg/d 组的疗效没有显著性差异,但鉴于患者难以忍受高剂量引起的中枢神经系统和胃肠道的不良反应,因此建议最高剂量为 400 mg/d。

LCM 口服与静脉给药均可,口服完全吸收,且不受食物影响,无首关效应。口服绝对生物利用度接近 100%。血浆蛋白结合率低于 15%。口服后约 1~4 h 达最高血药浓度,半衰期约为 13 h。每天给药 2 次,初始剂量为 50 mg,3 d 后达稳态血药浓度。LCM 主要从体循环由肾脏排泄和肾脏生物转化被消除<sup>[3]</sup>。轻至中度肾功能损害的患者不用调整剂量,严重肾功能损害、晚期肾病和轻至中度肝功能损害时最大推荐剂量为 300 mg/d。严重肝功能损害患者不推荐使用<sup>[7]</sup>。

LCM 在应用早期主要不良事件有头晕,恶心等,在稳定期多数患者症状减轻或消失。导致患者停药的最常见不良事件为头晕和共济失调<sup>[3]</sup>。现有的临床应用报道中极少出现严重不良事件<sup>[7]</sup>。在健康受试者研究中,本品与卡马西平、丙戊酸盐、地高辛、二甲双胍、奥美拉唑或包含炔雌醇和左旋-18-甲基炔诺孕酮的口服避孕药之间没有药代动力学相互作用。由于当前药代动力学相互作用的研究缺乏,不能排除与其他药物相互作用的可能性,特别是与影响心脏传导系统的药物之间的相互作用<sup>[5]</sup>。

## 2 依佐加滨

依佐加滨 (ezogabine, EZG) 是首个治疗癫痫的神经元钾通道开放剂。本品抗癫痫作用的确切机制尚未完全阐明。可能作用机制是提高电压门控钾离子通道(KCNQs)的 M 型钾电流强度,稳定开放神经元钾离子通道,使其保持“开放”状态,钾离子外流,引起膜电位超极化,从而降低神经细胞的兴奋性,最终发挥抗癫痫作用。EZG 还可以通过提高中枢神经系统 GABA 能传递、阻断电压门控钠通道及钙通道开放等多种途径缓冲神经环路兴奋性达到抗癫痫作用。与常规抗癫痫药相比,EZG 具有较强的神经保护作用<sup>[8,9]</sup>。2011 年,FDA 批准本品用于包括 18 岁及以上部分性癫痫患者(有或无继发性全面发作)的加用治疗。

二项为期 18 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,第一项试验,入组 305 例患者,

EZG1200 mg/d 组 153 例,对照组 152 例,两组患者癫痫发作频率分别减少 44.3% 和 17.5% 有显著性差异,有效率分别为 44.4% 和 17.8% 有显著性差异<sup>[10]</sup>。另一项试验,入组 538 例患者,分为 EZG 600 mg/d 组(181 例)、EZG 900 mg/d 组(178 例)组和安慰剂组(179 例),结果 EZG 600 mg/d 组(27.9%)、EZG 900 mg/d 组(39.9%) 与安慰剂组(15.9%) 相比,癫痫发作频率减少有显著性差异,EZG 600 mg/d 组(38.6%)、EZG 900 mg/d 组(47.0%) 的有效率与安慰剂组(18.9%) 比较有显著性差异<sup>[11]</sup>。

EZG 单剂量或多剂量口服给药,吸收迅速,达血浆峰浓度时间( $T_{max}$ ) 为 0.5~2 h。食物不影响本品的吸收,但增加峰浓度( $C_{max}$ ) 约 38%,并且延缓  $T_{max}$  约 0.75 h。生物利用度为 60%。半衰期约为 8 h。口服本品主要通过葡萄糖苷酸化和乙酰化两种途径代谢,得到 N-葡糖醛酸苷代谢物及 N-乙酰代谢物(NAMR)。NAMR 具有抗癫痫活性。EZG 及其 NAMR 与血浆蛋白结合率分别为 80% 和 45%。EZG 和 NAMR 主要通过肾脏排泄,在尿中回收约 85%。本品的起始剂量为 100 mg,每天给药 3 次。常规药物治疗剂量为 600~1200 mg/d。对轻度肝功能或肾功能损害患者无需调整剂量。对老年和中度肝功能、肾功能障碍的患者应调整剂量。EZG 可引起尿潴留或膀胱排空困难,服用此药的患者应当监测泌尿系统症状<sup>[9,12]</sup>。

该药最常见的不良事件主要包括认知或情绪变化,也是导致患者停药的主要原因。长期应用可能出现视网膜色素异常和/或在口唇、甲床、结膜及巩膜处的蓝灰色变。最新药代动力学研究表明,EZG 与卡马西平、苯妥英、托吡酯联合使用时,无显著相互作用。虽然 EZG 与拉莫三嗪均对肾脏清除率产生影响,但单药或联合使用时患者均可耐受<sup>[9,12]</sup>。

## 3 吡仑帕奈

吡仑帕奈(perampanel, PER) 是一种具有高度选择性和非竞争性的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(AMPA) 受体拮抗剂,在体内发挥抗癫痫作用的确切机制尚未完全确定。研究认为 PER 通过抑制突触后膜 AMPA 受体活性,减少神经元的过度放电而发挥抗癫痫作用。PER 还可抑制 AMPA 受体诱导产生的细胞内钙离子水平升高,使其兴奋性降低,从而抑制癫痫的发生<sup>[13]</sup>。目前未发现 PER

可作用于其他受体,包括 N-甲基-D-天冬氨酸 (NDMA) 受体。因此,不会导致部分 NDMA 受体拮抗剂所引起的类精神病效应。PER 是 FDA 批准的首个具有该作用机制的 AEDs。2012 年被批准用于治疗 12 岁及以上部分性癫痫患者(有或无继发性全面发作)的加用治疗<sup>[14-16]</sup>。

三项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期试验研究(分别为 304、305 和 306),入组标准相近,均需满足年龄  $\geq 12$  岁,使用 1~3 种抗癫痫药,仍存在无法控制的部分性发作。三项临床研究都设有 6 周剂量调整期和 13 周维持期,每周增加剂量 2 mg。首要终点是治疗第 28 天时发作频率较基线降低的百分比和反应率<sup>[14-16]</sup>。304 研究中,388 例患者随机进入安慰剂组、PER 8 mg/d 组和 PER 12 mg/d 组,经过一段时间剂量调整与治疗,安慰剂组、PER 8 mg/d 组和 PER 12 mg/d 组,4 周癫痫发作频率分别降低 21.0%、26.3% 和 34.5%。维持期 50% 反应率分别为 26.4%、37.6% 和 36.1%。305 研究中,386 例患者入组,321 例完成试验,随机进入安慰剂组、PER 8 mg/d 组和 PER 12 mg/d 组,4 周癫痫发作频率分别降低 9.7%、30.5% 和 17.6%,50% 反应率分别为 14.7%、33.3% 和 33.9%。306 研究入组 706 例患者,经 6 周洗脱期后,随机进入 PER 2 mg/d 组、PER 4 mg/d 组、PER 8 mg/d 组和安慰剂组,623 人完成试验,癫痫发作频率分别降低 13.6%、23.3%、30.8% 和 10.7%,50% 反应率分别为 20.6%、28.5% 和 34.9% 和 17.9%。PER 4 mg/d 组和 PER 8 mg/d 组的作用疗效显著优于安慰剂组。长期开放性 III 期临床试验 307 研究,纳入 1216 例受试者,截止目前统计的 3 年数据表明,PER 长期给药时,未出现新的不良反应<sup>[17]</sup>。

PER 口服吸收快,几乎无首关效应。口服后约 1 h 达血浆峰浓度。空腹服用半衰期约为 105 h,达稳态血浓度需 2~3 周。空腹服用  $T_{max}$  0.5~2.5 h,食物不影响吸收程度,但减慢吸收速度。进食后服用  $C_{max}$  可降低 28%~40%, $T_{max}$  延迟 2~3 h。单次给药 0.2~12 mg 和多次给药 1~12 mg,其剂量与 AUC 呈线性正相关。本品与血浆蛋白结合率在 95% 左右。初始剂量 2 mg/d,最高剂量为 12 mg/d。PER 在体内经细胞色素酶 P450 (CYP) 3A4 和/或 3A5 氧化后再葡萄糖苷酸化代谢。30% 通过肾脏经尿液排泄,另有 70% 主要以代谢

物形式经粪便排泄。轻度的肾功能障碍对吡仑帕奈的清除率影响不明显。而轻至中度肝功能损害可延长药物吸收时间<sup>[17,18]</sup>。

PER 最常见的不良事件为头晕和嗜睡。早期应用也有增加患者自杀想法或行为的风险,用药时需要密切关注。临床研究表明,同时服用卡马西平可使 PER 稳态浓度下降 2/3,这可能因卡马西平诱导 CYP 同工酶 CYP3A4,从而加速本药的代谢。其他影响细胞色素的药物可能也会对吡仑帕奈的药代动力学产生影响,如苯妥英或奥卡西平可使 PER 稳态浓度下降 1/2,而酮康唑能使健康受试者 PER 的 AUC 提高。PER 可使左炔诺孕酮 AUC 和  $C_{max}$  降低,所以该药可能会使含左炔诺孕酮的药物失效<sup>[17,18]</sup>。

#### 4 醋酸艾司利卡西平

醋酸艾司利卡西平 (eslicarbazepine acetate, ESL) 为钠通道阻滞剂,是为提高卡马西平 (CBZ) 和奥卡西平 (OXC) 的疗效、改善其耐药性而开发的新型 AEDs。药物成分为二苯并氮杂卓类第三代药物 S-利卡西平的前体药物、OXC 的活性代谢产物。ESL 主要影响电压门控钠通道 (voltage-gated sodium channel, VGSC) 缓慢失活,而不是 VGSC 快速失活。ESL 作用于 VGSC 失活状态的亲和力类似于 CBZ,而作用于 VGSC 静止状态的亲和力要低于 CBZ 的三倍。因此,ESL 能有效的防止持续重复神经元放电,但较少干扰生理功能<sup>[19]</sup>。2013 年, FDA 批准本品用于 18 岁及以上成人部分性癫痫患者(有或无继发性全面发作)的加用治疗。

三项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床 III 期试验研究(2093-301、302、303),共纳入 1049 例经 1~3 种抗癫痫药物联合使用仍不能控制的部分性癫痫发作患者。301 试验入组 402 例患者,随机进入安慰剂组、ESL 400 mg/d 组、ESL 800 mg/d 组和 ESL 1200 mg/d 组,经过 12 周维持治疗后,50% 的反应率分别为安慰剂组 (20%)、ESL 400 mg/d 组 (23%)、ESL 800 mg/d 组 (34%) 和 ESL 1200 mg/d 组 (43%)<sup>[20]</sup>。302 试验入组 395 例患者,随机进入安慰剂组、ESL 400 mg/d 组、ESL 800 mg/d 组、ESL 1200 mg/d 组,经过 14 周维持治疗后,50% 的反应率分别为安慰剂组 (13%)、ESL 400 mg/d 组 (17%)、ESL 800 mg/d 组 (40%) 和 ESL 1200 mg/d 组 (37%)<sup>[21]</sup>。303 试验共入组 252 例患者,随机进入安慰剂组、ESL 800 mg/d 组和 ESL 1200 mg/d 组,经过 12 周维持治疗后,50% 的

反应率分别为安慰剂组(22.6%)、ESL 800 mg/d组(34.5%)和ESL 1200 mg/d组(37.7%)<sup>[22]</sup>。Ⅲ期临床试验表明,与安慰剂组相比,ESL 800 mg/d组、ESL 1200 mg/d组癫痫发作频率显著降低,50%反应率ESL 800 mg/d组(36%)和ESL 1200 mg/d组(44%)与安慰剂组(22%)比较有显著性差异<sup>[23]</sup>。

ESL口服给药,生物利用度高,2~3 h达血浆峰浓度(C<sub>max</sub>),推荐初始剂量400 mg/d,4~5 d达稳态血药浓度,半衰期为13~20 h,推荐维持剂量为800~1200 mg/d。食物不影响本品的吸收。本品与血浆蛋白结合率相对较低(<40%),不受其他药物影响。大部分ESL在体内经肝酯酶代谢后很快转化为S-利卡西平,继而部分氧化成OXC,小部分代谢为R-利卡西平。本品经体循环代谢,超过90%的ESL及代谢物通过肾脏经尿液清除体外。对于本品,其他氨基酰胺类衍生物(如卡马西平、奥卡西平)或本品中任一组过敏者,以及已知Ⅱ或Ⅲ度房室传导阻滞者禁用。轻至中度肝、肾功能损害患者不必调整剂量,重度肝肾功能损害的患者不建议服用本品<sup>[23,24]</sup>。

该药最常见的不良事件为眩晕和嗜睡。ESL可使极少数患者产生自杀意念和行为。每日单次服用ESL 800 mg对地高辛、二甲双胍和拉莫三嗪的AUC没有影响。成年癫痫患者群体药代动力学分析表明,本品与丙戊酸钠或左乙拉西坦同时使用不产生相互作用。与苯妥英钠,氯吡格雷,奥拉西坦和地西泮联合应用时应调整剂量。不推荐本品与奥卡西平联用。目前,正在进行另外一项Ⅲ期临床试验以评估该药作为单药治疗癫痫的疗效。同时有关本品用于双相情感障碍的临床研究正在进行中<sup>[23,24]</sup>。

综上所述,拉科酰胺、依佐加滨、吡仑帕奈和醋酸艾司利卡西平作为新型部分性癫痫患者(有或无继发全面性发作)加用治疗药物,已经在临床应用中取得一定的疗效,联合其他抗癫痫药物时不良反应发生率低于传统AEDs。基于当前的临床治疗显示,尚未出现明显的严重不良事件。目前,对于这些药物长期开放性的疗效和安全性还缺乏足够的临床依据。在用于治疗其他类型癫痫患者,它们的临床疗效及安全性还有待于进一步深入研究和评价。

#### 参 考 文 献

[1] Lauritzen F, Eid T, Bergersen LH. Monocarboxylate trans-

porters in temporal lobe epilepsy: roles of lactate and ketogenic diet. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(1): 1-12.

- [2] 刘景旭,李志梅,郭爱武,等.老年性癫痫的临床特征和脑电图分析. *中华老年心血管病杂志*, 2010, 12(12): 1111-1113.
- [3] Doty P, Hebert D, Mathy FX, et al. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizure. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 129: 56-68.
- [4] Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308-1317.
- [5] Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsy Res*, 2009, 50(3): 443-453.
- [6] Chung S, Sperling M, Biton V, et al. Lacosamide: efficacy and safety as oral adjunctive treatment in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48: 321.
- [7] Harris JA, Murphy JA. Lacosamide and epilepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(6): 678-682.
- [8] Splinter MY. Ezogabine (retigabine) and its role in the treatment of partial-onset seizures: a review. *Clin Ther*, 2012, 34(9): 1845-1856.
- [9] Clark S, Antell A, Kauffman K. New antiepileptic medication linked to blue discoloration of the shin and eyes. *Ther Adv Drug Saf*, 2015, 6(1): 15-19.
- [10] French JA, Abou-khalil BW, Leroy RF, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*, 2011, 76(18): 1555-1563.
- [11] Brodie MJ, Lerche H, Gil-nagel A, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*, 2010, 75(20): 1817-1824.
- [12] Biton V, Gil-Nagel A, Brodie MJ. Safety and tolerability of different titration rates of retigabine (ezogabine) in patients with partial-onset seizures. *Epilepsy Res*, 2013, 107(1-2): 138-145.
- [13] Löscher W, Schmidt D. Perampanel—new promise for refractory epilepsy? *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(12): 661-662.
- [14] French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*, 2012, 79(6): 589-596.
- [15] French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 117-125.
- [16] Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized

- phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012, 78(18): 1408-1415.
- [17] Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: from phase III extension study 307. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1058-1068.
- [18] Schulze-Bonhage A. Perampanel for epilepsy with partial-onset seizure: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(8): 1329-1337.
- [19] Brown ME, El-Mallakh RS. Role of eslicarbazepine in the treatment of epilepsy in adult patients with partial-onset seizures. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, 6: 103-109.
- [20] Elger C, Halász P, Maia J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 454-463.
- [21] Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, et al. Efficacy and safety of 800 and 1,200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(5): 281-287.
- [22] Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2-3): 278-285.
- [23] Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 98-107.
- [24] Rocamora R. A review of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate in the management of partial-onset seizure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, 8(4): 178-186.

## 酒精(乙醇)相关性癫痫发作的临床特点及预防

郭毅<sup>1</sup> 综述 孙红斌<sup>2</sup> 审校

1. 四川医科大学, 四川省泸州市 646000

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 四川省成都市 610072

**摘要:** 酒精(乙醇)相关性癫痫发作是指由于饮酒后诱发的癫痫复发和急性酒精戒断后出现的癫痫发作。癫痫患者中大剂量饮酒会增加癫痫复发和猝死的风险,其可能机制是酒精影响了抗癫痫药物的代谢和导致心脏功能障碍。急性酒精戒断后癫痫发作与饮酒量、戒断速度相关,其发病机制尚不明确。酒精相关性癫痫发作的诊断主要依靠病史和脑电图检查,目前对于酒精相关性癫痫发作重在早期预防,有效的健康教育和科学的饮酒、戒酒可有效减少酒精相关性癫痫发作。

**关键词:** 酒精; 癫痫; 药物浓度; 戒断

据统计,我国酒精滥用与依赖问题呈现逐年增加趋势<sup>[1]</sup>。国内的一项调查显示,约3.7%的人口存在酒精依赖症状,男性明显高于女性<sup>[2]</sup>。而酒精相关性癫痫发作已引起了医疗工作者及社会的广泛关注。酒精(乙醇)相关性癫痫发作是指由于饮酒后诱发的癫痫复发和急性酒精戒断后出现的癫痫发作。酒精可以影响癫痫患者体内的抗癫痫

药物浓度从而诱发癫痫发作,长期饮酒者急性戒断后由于体内神经递质及离子通道等变化也可出现癫痫发作。

### 1 酒精诱发的癫痫发作增加和猝死

#### 1.1 流行病学

酒精是癫痫发作的常见诱发因素,癫痫患者饮酒会增加癫痫复发的风险<sup>[3]</sup>。同时,有学者认为饮

收稿日期: 2015-09-15; 修回日期: 2015-11-18

作者简介: 郭毅(1986-),男,在读研究生,主要从事癫痫研究。

通讯作者: 孙红斌(1960-),男,教授,硕士生导师,主要从事癫痫的临床和基础研究。E-mail: 419535941@qq.com。