

·综述·

左乙拉西坦与精神行为异常

王麒淞, 李杰

新乡医学院第一附属医院, 河南 新乡 453100

摘要: 癫痫作为一种古老的疾病,在全世界有广泛的发病人群,其对于个人、家庭、社会都有严重的负面影响。左乙拉西坦作为第二代抗癫痫药物,因其相对高安全性、药代动力学简单及与其他药物相互作用的发生率低等特点,在临床上广泛应用。虽然左乙拉西坦在控制癫痫发作方面疗效显著,但在使用过程中会出现多种不良反应,如头晕、共济失调,以及包括抑郁、焦虑、情绪不安甚至自杀等精神行为异常。该文主要就左乙拉西坦导致精神行为异常的可能机制、影响因素等方面进行综述,并对临床应用提出建议。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 307-310]

关键词: 癫痫;左乙拉西坦;精神行为异常

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.03.019

Association of levetiracetam with mental and behavioral disorders

WANG Qi-Song, LI Jie

The First Clinical College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453100, China

Corresponding author: LI Jie, Email: l.j.ljie@163.com

Abstract: Epilepsy, as an ancient disease, develops in a wide range of populations all over the world, which has serious negative impacts on individuals, families, and society. As one of the second-generation antiepileptic drugs, levetiracetam is widely used in clinical practice because of its relatively high safety, simple pharmacokinetics, and low incidence of interaction with other drugs. Although levetiracetam is significantly effective in controlling epileptic seizure, it may cause various adverse reactions such as dizziness, ataxia, and mental and behavioral disorders including depression, anxiety, uneasiness, and even suicide. This article mainly reviews the possible mechanism of levetiracetam causing mental and behavioral disorders and its influencing factors; meanwhile, some suggestions for clinical application are provided.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(3): 307-310]

Keywords: epilepsy; levetiracetam; mental and behavioral disorders

癫痫是一种常见的神经系统疾病,全球大约有5000万癫痫患者,我国约有900万癫痫患者,其病因包括了特发性、血管病、神经变性病、海马硬化、脑肿瘤、外伤、中毒及感染等。控制癫痫发作对患者及患者家属都有重要的意义。自20世纪80年代以来,国内外陆续上市了多种新型抗癫痫药物。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)就是其中之一。

LEV是比利时优时比公司研发的第二代抗癫痫药

物,其作用机制独特,生物利用度高,蛋白结合率低,肝脏代谢少,是临床较安全的药物。LEV作为一种广谱抗癫痫药,已被批准作为儿童和成人的部分和全身强直阵挛发作的控制药物。在动物实验中,LEV可以控制大鼠惊厥发作,缩短癫痫发作时的放电时间,还可以减少海马神经元死亡。在临床实验中,Grinspan等^[1]在美国进行的一项前瞻性、多中心、观察性队列研究显示,155名婴儿在首次发作后的1年内,使用左乙拉西坦的疗效优于苯巴比

收稿日期:2020-12-29;修回日期:2021-04-11

作者简介:王麒淞(1993-),男,在读硕士研究生,主要研究方向:难治性癫痫的基础与临床。Email:wqs19931113@163.com。

通信作者:李杰(1979-),男,副主任医师,博士,主要研究方向:难治性癫痫的基础与临床。Email:l.j.ljie@163.com。

妥。KEEPER的研究^[2]表明,使用LEV(500 mg,2次/d;滴定至1500 mg,2次/d)后,对于16岁以上部分发作性癫痫患者来说,有66.7%的人癫痫发作率降低超过50%,42.1%的人癫痫发作减少100%。吴训义等^[3]在中国进行的一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照实验中,206例部分发作不受控制的患者随机接受LEV或安慰剂治疗,16周后,55.9%的服用LEV患者发作频率显著降低,超过50%,而安慰剂组只有26%。表明LEV对难治性部分发作性癫痫患者有效。

LEV作为第二代抗癫痫药物,主要通过突触囊泡蛋白2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)结合,增加大脑中 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的浓度,从而抑制神经元异常放电。虽然控制癫痫发作的疗效显著,但LEV在使用过程中会出现多种不良反应,如头晕、共济失调,以及包括抑郁、焦虑、情绪不安甚至自杀等精神行为异常。根据最近的文献报道,高达22.1%的患者会出现精神行为异常^[4]。

目前出现这种现象的机制尚不明确,我们在这里对以往的研究进行总结,分析可能导致精神行为异常出现的主要原因,并对临床用药提出建议。

1 LEV的作用机制

SV2A是一种膜蛋白,仅在突触小泡中表达,它调节大脑中动作电位依赖性神经递质的释放^[5]。正常的大脑功能需要兴奋性和抑制性神经递质的平衡^[6],当这种平衡被打破,会表现出隐藏阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂及癫痫等神经系统疾病。早在1999年,Crowder等^[7]发现,使用靶向基因破坏繁育出不表达SV2A的小鼠,这些小鼠出生时看起来正常,但是往往因为严重的癫痫发作在3周内死亡,通过突触超微结构分析证明,SV2A是必需蛋白。在大脑中 γ -氨基丁酸起抑制作用,谷氨酸起兴奋作用。由于SV2A主要协调抑制性突触中突触小泡的运输,SV2A的功能障碍会干扰由动作电位诱导的 γ -氨基丁酸释放,但对大脑边缘区释放谷氨酸不会造成影响^[5]。LEV与脑内的SV2A具有很强的结合性^[8]。Nowack等^[9]在研究中发现SV2A的过度表达导致突触释放降低,而LEV治疗可以恢复正常的神经递质。Luz等^[10]在一项研究中,给予癫痫大鼠LEV治疗7 d后,血液中检测到Glu/GABA比值恢复到正常水平,证实LEV可恢复兴奋性和抑制性神经递质的平衡。除此之外,LEV通过优先增加GABA囊泡释放,从而抑制癫痫的发作。

2 LEV与精神行为异常

随着LEV的使用越来越广泛,不良反应也越受人们关注,主要不良反应有:嗜睡、无力、共济失调、精神行为异常等。在这里我们主要讨论LEV引起的精神行为异常。

Joyce等^[11]在2003年一项研究中,分别给予癫痫患者

LEV和安慰剂治疗,实验结束后报告不良反应发生率:抑郁(3.8%:2.1%)、焦虑(1.8%:1.1%)、精神病(0.7%:0.2%)和自杀行为(0.5%:0%)。Khalil等^[12]在对219例癫痫患者进行LEV治疗的研究中报告了更加频繁的行为不良事件:紧张(9.6%)、敌意(4.1%)、抑郁:7.3%;焦虑:2.3%;精神病0.9%;自杀行为:0.5%。Baibing等^[4]在一项回顾性研究中,对18种抗癫痫药导致的精神行为不良反应(psychiatric and behavioral side effects, PBSEs)及不耐受这种反应导致停药的比例进行比较分析,LEV的PBSEs率最高(22.1%),左乙拉西坦的不耐受率(17.7%)、减小剂量率(9.4%)、完全停药率(8.3%)都显著高于其他抗癫痫药。针对越来越多的不良反应报道,FDA在2008年对11种抗癫痫药的199项临床试验进行审查,结果显示,与接受安慰剂的患者相比,接受抗癫痫药的患者发生PBSEs的风险几乎是其两倍。LEV正是这11种抗癫痫药之一。研究同时声明,目前对这种不良反应的生物学原因尚不清楚。

但是不少学者认为,与普通人群相比,癫痫患者更容易出现PBSEs。并不能简单的认为PBSEs的出现是由LEV单一药物引起的。在一项对517名使用LEV治疗的患者进行回顾性研究中,只有4名患者出现了严重的精神行为异常(自杀意念)。这4名患者的既往病史都有严重的抑郁障碍^[13]。在另一项对71名难治性癫痫患者给予LEV辅助治疗的研究中,有12位患者(16.9%)由于严重的不良事件而中断了LEV治疗,而这些患者同样存在精神病史^[14]。虽然有文献提示精神类疾病病史与LEV导致PBSEs相关,但最近的研究显示了可能不同的发病机制。在2015年的一篇病例报告中,2例服用LEV后出现的极度愤怒行为异常,在停止用药后,行为恢复正常,其中一名既往有抑郁症病史,另一名患者则无精神类疾病病史^[15]。Kenneth等^[16]报道了1个病例,66岁男性癫痫患者,既往无抑郁症病史,长期服用500 mg/d的LEV,5年时间没出现精神症状,后随着LEV剂量增加到2000 mg/d后,患者在1个月内出现了严重抑郁症并有自杀行为。

3 LEV致精神行为异常的可能原因

目前,多数学者认为服用LEV后出现精神行为异常的原因是多因素的。有3种因素可能对精神行为异常的产生影响较大。

3.1 GABA能影响

在过去的几十年里,来自动物和人类的研究证明,GABA能机制可能与抑郁的病理生理学有关^[17]。在实验动物和已患有严重抑郁的人类个体中,已发现血浆、脑脊液和大脑中GABA水平的改变^[18]。抑制GABA能药物同样可以影响情绪,可以导致兴奋性增强、激动、焦虑等。一些增强GABA能系统的药物在精神科被用作抗焦虑及镇静等作用,突然停药可能会导致更加严重的焦虑、激

动、抑郁及癫痫等。LEV与大脑中的结合位点SV2A结合,阻断N-甲基-D-天冬氨酸受体来增强GABA能神经元的突触前抑制作用,并降低谷氨酰胺能神经元的兴奋性。有报道称海马齿状回中氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体依赖 Ca^{2+} 通道介导兴奋性突触的传递,LEV可以抑制 Ca^{2+} 进入细胞,从而导致谷氨酸的释放减少^[19]。在神经系统中,GABA和谷氨酸浓度的失衡更易导致精神行为异常。

3.2 强制正常化

在一些患者中,癫痫的发作受到突然抑制可能会出现的一种精神障碍称为强制正常化。1953年,有医师对这种现象首次进行描述,直到1999年Krishnamoorthy等^[20]对强制正常化提出诊断标准。目前该现象的病理生理机制尚不清楚,推测与边缘结构中持续的癫痫活动、癫痫灶周围的抑制以及兴奋性和抑制性神经递质平衡的改变有关。临床表现多为焦虑、烦躁不安、抑郁,少数患者可出现幻视及似曾相识感。在既往的报道中这种现象大多发生在颞叶癫痫的病例中,强制正常化通常有两大诱因:①由抗癫痫药物引起。例如Esang等^[21]在2018年报道1名26岁女性患者,在接受LEV(500 mg, bid)控制不佳的情况下,增加了苯妥英钠(100 mg, tid)随后逐渐出现精神症状(剧烈的烦躁)。在减少LEV用量后,症状逐渐消失。Yasuhiko等^[22]报道了1名9岁女孩,癫痫发作在丙戊酸钠控制不佳的情况下,加用左乙拉西坦,脑电图显示棘慢波减少,但患者出现了精神症状(暴力行为),在尝试多种办法后,精神症状无法控制,最后只能停用LEV。②由癫痫手术导致。例如Luciana等^[23]统计了2000~2010年期间的89例接受癫痫手术的患者,其中有14例出现了精神症状。Rebecca等^[24]对20例接受癫痫手术的患者进行术后统计,患者术后癫痫发作的频率下降,但精神症状的出现有所增加。药物和手术引发的精神症状预后有很大差别,几乎90%由抗癫痫药引起的精神症状,在停药后患者逐渐恢复正常。然而手术导致的强制正常化,大多数患者的精神症状难以缓解。

3.3 精神疾病既往史

既往史有无精神类疾病史同样是一种重要的影响因素。Oluwaseun等^[25]报道了1个病例,患者28岁,女性,既往患有精神类疾病史,在近期癫痫控制不佳后,主管医师给予LEV(750 mg, 2次/d)。随后患者出现焦虑、烦躁,逐渐出现攻击行为,在停止使用LEV后,她的行为恢复正常。在另一项近期的研究中^[26],研究人员选择84名有精神病史的患者和100名无精神病史的患者在使用LEV期间进行对照,实验组中有26例(31.3%)出现精神行为异常,而对照组中有18例(18%)出现行为异常;进行二元logistic回归分析结果显示,既往有精神病史导致服用LEV后出现精神行为异常的概率增高。在以往的研究

中,研究人员并没有将精神类疾病史放在产生PBSE的影响因素中。随着相关报道的增加,研究人员发现,既往精神病史似乎是这些报告的共同点。例如在一项对517名连续使用LEV治疗的患者进行观察性研究中,只有4名患者出现自杀意念,这4名患者既往有抑郁病史。另一项对224名连续接受LEV治疗的患者进行观察性研究中,有4名因出现严重抑郁症而停药,这4名患者也有抑郁既往病史^[27]。因此既往有精神障碍的个人史与服用LEV后出现的PBSE风险增加有关,LEV的治疗可能加剧了患有这种精神障碍的症状。

4 结语

癫痫患者服用LEV导致的精神行为异常的病因并不是单一的,癫痫病人往往又容易共患精神疾病,增加了这种风险。虽然服用LEV后可能出现精神行为异常,但研究表明,停药后所带来的风险要大于抗癫痫药不良反应。在给予LEV抗癫痫治疗时,要了解患者有无精神类疾病史,对于具有多种危险因素的病人,要充分考虑可能出现的不良反应,并告知患者及家属。必要时,及时咨询精神科医生。

参 考 文 献

- [1] GRINSPAN ZM, SHELLHAAS RA, CORYELL J, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam vs phenobarbital for infantile epilepsy[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(4): 352-360.
- [2] MORRELL MJ, LEPIK I, FRENCH J, et al. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study[J]. *Epilepsy Res*, 2003, 54(2-3): 153-161.
- [3] WU XY, HONG Z, WU X, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 398-405.
- [4] CHEN BB, CHOI H, HIRSCH LJ, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 24-31.
- [5] OHNO Y, TOKUDOME K. Therapeutic role of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) in modulating epileptogenesis[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16(4): 463-471.
- [6] BAE JR, LEE W, JO YO, et al. Distinct synaptic vesicle recycling in inhibitory nerve terminals is coordinated by SV2A[J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 194: 101879.
- [7] CROWDER KM, GUNTHER JM, JONES TA, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(26): 15268-15273.
- [8] WOOD MD, GILLARD M. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 255-262.
- [9] NOWACK A, MALARKEY EB, YAO J, et al. Levetiracetam re-

- verses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29560.
- [10] PICHARDO MACÍAS LA, RAMÍREZ MENDIOLA BA, CONTRERAS GARCÍA IJ, et al. Effect of levetiracetam on extracellular amino acid levels in the dorsal hippocampus of rats with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 140: 111-119.
 - [11] CRAMER JA, DE RUE K, DEVINSKY O, et al. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials[J]. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(2): 124-132.
 - [12] ABOU-KHALIL B, HEMDAL P, PRIVITERA MD. An open-label study of levetiracetam at individualised doses between 1000 and 3000 mg day⁻¹ in adult patients with refractory epilepsy [J]. *Seizure*, 2003, 12(3): 141-149.
 - [13] MULA M, SANDER JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy[J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 11(1): 130-132.
 - [14] LEE JJ, SONG HS, HWANG YH, et al. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with drug-refractory epilepsy receiving adjunctive levetiracetam therapy[J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(3): 128-136.
 - [15] MOLOKWU OA, EZEALA-ADIKAIIBE BA, ONWUEKWE IO. Levetiracetam-induced rage and suicidality: two case reports and review of literature[J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2015, 4: 79-81.
 - [16] KAUFMAN KR, BISEN V, ZIMMERMAN A, et al. Apparent dose-dependent levetiracetam-induced de novo major depression with suicidal behavior[J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2013, 1: 110-112.
 - [17] PATTERSON E, RYAN PM, WILEY N, et al. Gamma-aminobutyric acid-producing lactobacilli positively affect metabolism and depressive-like behaviour in a mouse model of metabolic syndrome[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16323.
 - [18] WANG D, WANG X, LUO MT, et al. Gamma-aminobutyric acid levels in the anterior cingulate cortex of perimenopausal women with depression: a magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 785.
 - [19] DUBOVSKY SL, DAURIGNAC E, LEONARD KE, et al. Levetiracetam, calcium antagonism, and bipolar disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(4): 422-427.
 - [20] KRISHNAMOORTHY ES, TRIMBLE MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance[J]. *Epilepsia*, 1999, 40 (S10): S57-S64.
 - [21] ESANG M, KOTAPATI VP, AHMED S. Phenytoin augmentation of levetiracetam treatment: a case of forced normalization with emergence of psychosis[J]. *Cureus*, 2018, 10(4): e2432.
 - [22] KAWAKAMI Y, OKAZAKI T, TAKASE M, et al. A girl with idiopathic epilepsy showing forced normalization after levetiracetam administration[J]. *J Nippon Med Sch*, 2015, 82(5): 250-253.
 - [23] D'ALESSIO L, SCÉVILLA L, FEMANDEZ LIMA M, et al. Psychiatric outcome of epilepsy surgery in patients with psychosis and temporal lobe drug-resistant epilepsy: a prospective case series[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 165-170.
 - [24] CLEARY RA, THOMPSON PJ, THOM M, et al. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: risk factors and postsurgical outcome?[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106(1-2): 264-272.
 - [25] OGUNSAKIN O, TUMENTA T, LOUIS-JEAN S, et al. Levetiracetam induced behavioral abnormalities in a patient with seizure disorder: a diagnostic challenge[J]. *Case Rep Psychiatry*, 2020, 2020: 8883802.
 - [26] PINCKAERS FME, BOON ME, MHJMMJOIE. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: a retrospective study[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 100(Pt A): 106344.
 - [27] HESDORFFER DC, KAMMER AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 978-986.

责任编辑: 龚学民