

浅谈钙拮抗剂辅助治疗癫痫的疗效

俞琦

(浙江省平湖市第二人民医院, 平湖 314201)

俞良雄

(上海市医学会, 上海 200000)

摘要 钙拮抗剂阻滞神经之钙过度内流, 防止阵发性去极化。动物、临床实验显示钙拮抗剂有抗癫痫作用, 副作用小。作用机理有别于传统抗癫痫药, 有希望成为抗癫痫的新型药物。本文简要介绍氟桂嗪, 硝苯吡啶, 尼莫地平辅助治疗癫痫疗效的近年报道

关键词 钙拮抗剂 癫痫 氟桂嗪 硝苯吡啶 尼莫地平

神经元的兴奋性递质释放依赖 Ca^{++} 内流, 去极化时胞内钙聚集。钙向神经元的过度内流是癫痫发病机理之一。钙拮抗剂可通过阻断神经细胞内钙超载, 从而防止阵发性去极化改变和脑痫性放电, 起到抗痫作用。抗癫痫主药苯妥英钠, 卡马西平也发现有阻断钙内流作用。近10年许多动物实验与临床观察显示钙拮抗剂氟桂嗪, 硝苯吡啶, 尼莫地平, 尼群地平等均有抗癫痫作用。

1 氟桂嗪(Flunarizine FNR)、按照WHO分类属IV类钙拮抗剂, 临床上主要用于多种神经系统和脑血管病的防治。易通过血脑屏障。早在1984年Overweg等^[1]用FNR附加治疗77例难治性癫痫, 经双盲安慰剂对照, 除46例因无明显疗效或副作用而停止治疗外, 其余31例坚持服用FNR长达42mo, 发现其中71%的患者发作次数减少, 55%的患者发作次数减少50%以上。以后的双盲交叉安慰剂对照的临床研究证实了上述发现^[2]。FNR对3岁以下的难治性癫痫患儿(5mg/d)也有一定作用, 使50%患儿发作次数减少25%以上^[3]。

国内近年报道三组计97例, 难治性过半的癫痫患者, 在用抗癫痫药物治疗的同时加

服FNR结果临床症状改善和发作次数减少。

1.1 80例组^[4], 男48例, 女32例, 40例作对照组, 另40例附加FNR为治疗组, 10mg/d, 共6mo, 结果治疗组总有效率97%, 对照组90%。副作用: 治疗组1例呈轻度嗜睡, 服药7天后消失, 认为剂量以15—20mg/d为佳, 小剂量开始以后渐加大至治疗剂量, 以减少嗜睡反应。

1.2 20例非对照组, ^[5]男12例女8例, 年龄8—42a, 诊断分类: 癫痫大发作11例, 头痛性癫痫6例, 肢痛性癫痫3例, 病程15d—32a不等。其中15d—32a不等。其中15例(75%)为难治性癫痫。每晚10mg, 随访14mo。结果, 完全控制8例(40%), 显效6例(30%), 有效4例(20%), 无效2例为癫痫大发作者, 总有效率90%, 副作用: 口干1例, 嗜睡2例。

1.3 37例难治性癫痫组, ^[6]男20例女17例, 年龄15—55a, 发作年龄3—50a, 病程3—38a。EEG: 29/37例发现痫性活动, 其中23例为额叶致痫性。CT 2/9例脑内低密度灶, 1/9例脑萎缩。治疗: AEDS(抗癫痫药)的基线期3mo, 调整期1mo加服

FNR10—15 mg/d, 疗程 3 mo。结果治疗期比基线期的发作次数显著减少 ($P < 0.05$), 显效10/37(27%), 有效12/37(32%), 改善9例, 无效或恶化6例, 总有效率22/37(59%), 此外7/15(46%)发作后头痛缓解。副作用: 思睡, 乏力, 体重增加等, 总发生率51%明显高于国外10 mg/d的2.3%。

上述国内三组 FNR 辅助治疗顽固性癫痫的疗效与国外报道相符。而Alving认为^[7] FNR 辅助治疗复杂部份性发作疗效不明显。三组均未发现椎体外系副反应。在国外, FNR 的椎体外系及镇静副作用往往影响了该药的临床应用。^[8]椎体外系症状多与老年及剂量相关。由于需要时间长, 有椎体外系特别是巴金森氏症状者慎用。总之, 国内外报道 FNR 有一定抗痫作用, 被第8届国际癫痫会议列为有效的抗痫新药。

2 硝苯吡啶(Nifedipine, NFD), 为Ⅱ类钙拮抗剂。血管扩张作用及负性变力, 变时, 变传导作用均较强。 $T_{1/2}$ 4—5 h。小鼠实验证实 NFD 能通过血脑屏障, 但NFD在人体内是否易通过血脑屏障仍持争议。Lakin 等^[9]首次进行 NFD 治疗顽固性癫痫的双盲交叉安慰剂对照实验, 22例(男12女10), 17—22 a, 其中14例复杂部份发作继发全身性发作, 5例强直阵挛性发作, 3例部份发作。分为 NFD 组10例, 安慰剂组12例(1例大发作停止实验), 最后21例完成实验, 实验期分前后4 wk, 前4 wk 20 mgBid, 后4周增至40 mgBid。结果, NFD 组第一个月发作次数平均从13.2减少到11.6, 对照差异显著 $P < 0.05$, 但 mo 3 无明显差异。NFD 组 EEG 显著改善 $P < 0.05$ 。8wk NFD 的平均最大血药浓度(13.1 ± 10.4 ng/ml)_T与8wk的总发作和部份发作次数呈微弱相关。NFD 对心率, 立卧位血压均无影响。副作用: NFD 组2例头痛, 1例记忆减退, 其它副作用二组无明显差异。8wk内发作次数减少50%

的患者人次比较, 二组差别不明显, 仅是部份发作的次数前4周 NFD 组显著减少。值得注意: 20 mg 的血药浓度 4.3 ± 5.3 , 40 mg 的血药浓度 9.8 ± 11.3 ng/ml, 但后4wk的发作次数减少反而不如前4周。作者认为NFD对顽固性癫痫疗效欠佳。以NFD的心血管病用药剂量达不到有效控制痫性发作的血药浓度, 卡马西平与苯妥英钠等有酶促NFD肝内代谢作用, 使NFD $T_{1/2}$ 更短。大鼠实验^[9]显示 NFD 与卡马西平配伍的抗惊厥作用均弱于单用药。而另报道有异^[10], 在最大电惊厥的动物模式中, NFD 能增强卡马西平的抗惊厥作用。

3 尼莫地平(Nimodipine, NMD)属Ⅱ类钙拮抗剂。对大脑有抗血管痉挛和改善局部缺血缺氧作用, $T_{1/2}$ 1.7—7.2 h, 脑脊液浓度为血药浓度的10%左右。早在1986年发现能抗兔痫性惊厥发作,^[11]随后的许多动物及临床实验都证实 NMD 有抗癫痫作用, 静湿 NMD 能有效控制癫痫部份持续发作。^[12]但 Larkin 等^[13]的安慰剂交叉对照辅助治疗顽固性癫痫的结果, 未能证实 NMD 的疗效。近期报道,^[14]NMD 辅助治疗 21 例由脑损伤继发难治性癫痫病人, 疗程12周。结果14例(67%)发作次数减少, 4例无改变, 1例病情加重, 8例(38%)发作次数减少40%, 统计有显著性 $P = 0.041$ 。副作用除1例血压下降外, 血液中 AEDS 与电解质水平均无明显改变。NMD 特有的对脑损伤疗效是否对脑损伤继发癫痫的控制有协同作用, 尚待证实。

4 维拉帕米与地尔硫草能抑制卡马西平的肝内代谢, 增强了卡马西平的神药毒性, 故影响了它们各与卡马西平的临床配伍应用^[8]。

综上所述, 钙拮抗剂目前仅限于辅助治疗癫痫, 目前论断钙拮抗剂抗癫痫疗效可靠性还为时尚早, 但其有别于传统 AEDS 的抗癫痫作用机理为我们提供了探索治疗顽固性

癫痫的新途径。

参 考 文 献

- 1 Overweg J et al. Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia* 1984, 25, 217.
- 2 Starreveld E et al. Double-blind cross-over placebo controlled study of flunarizine in patients with therapy resistant epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1989, 16, 187.
- 3 Curatolo P et al. Flunarizine in therapy-resistant infantile epilepsies. *Functional Neurology* 1986, 1, 555.
- 4 刘玲. 氟桂嗪治疗癫痫40例疗效. *新药与临床*. 1991, 10(6), 334
- 5 周增杰, 曾存芝, 张士俊. 氟桂嗪治疗癫痫20例. *新药与临床*. 1991, 10(6), 336
- 6 胡兴越, 张杨达. 氟桂嗪治疗难治性癫痫37例. *新药与临床*. 1992, 11(3), 140
- 7 Alving J et al. Double-blind placebo-controlled evaluation of flunarizine as adjunct therapy in epilepsy with complex partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1989, 79, 128.
- 8 Chouza C et al. parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986, 11, 303.
- 9 John G. Larkin et al. Nifedipine for epilepsy? a double-blind placebo-controlled trial. *Epilepsia* 1992, 33(2), 346.
- 10 Czuczwar S J et al. Effect of calcium channel inhibitors upon the efficacy of common antiepileptic drug. *Eur J Pharmacol* 1990, 176, 75.
- 11 Morocutti C et al. Antiepileptic effects of a calcium antagonist (nimodipine) on cefazolin-induced epileptogenic foci in rabbits. *Epilepsia* 1986, 27, 498.
- 12 Brand J et al. Control of epilepsy partialis continuans with intravenous nimodipine. Report of two cases *J Neurosurg* 1988, 69, 949.
- 13 Larkin et al. Nimodipine in refractory epilepsy: a placebo-controlled, add-on study. *Epilepsy Res* 1991, 9, 71.
- 14 F A Defulo et al. Calcium antagonist nimodipine in intractable epilepsy. *Epilepsia* 1992, 33(2), 343.