

藥物誘發的癲癇 (Drug-induced seizures)

李孟育藥師/文 黃莉茵組長/審閱

前言

根據統計，因為癲癇發作而住院的比例約 1.5~5%。很多原因會導致癲癇發作，包括：腦血管疾病、電解質的失衡、器官衰竭、藥物的使用及藥物的戒斷現象等，這些都是引起癲癇發作的原因，本篇文章便是探討因藥物所引起的癲癇。

藥物誘發癲癇的機制

藥物會直接或者是間接地引起發作。直接引起發作的藥物—我們稱為“epileptogenic potential drugs”，在藥物治療濃度下或是中毒的劑量下，都有可能發生；而間接誘發癲癇的藥物，大部分因服用其他藥物而降低抗癲癇藥物的療效；或是因藥物所引起的低血糖或低血鉀，進而造成癲癇的狀況。至於其他疾病，例如腦水腫、心率不整、缺氧等等，都有可能會癲癇發作。

藥物導致癲癇發作的生理機轉，這部分鮮少被了解的，但大部分都合併其他因素。例如：肝腎衰竭的病人、神經系統方面異常、或是病人有其他疾病及服用藥物的病史。在一個藥物引起癲癇發作的動物試驗中，說明了神經系統於癲癇發作這方面的機制。腺甘酸 (adenosine) —一個內生性，具有抗痙攣作用的一個物質；如果藥物具有抵抗 adenosine 作用 (如：theophyllines)，便恰巧說明了藥物引發癲癇的原因。另外，在這個試驗中，也提到了其他內生性因子在這方面的影響。例如：拮抗 GABA (γ -Aminobutyric acid) 作用或者是腦中 acetylcholine 濃度降低，都證明與癲癇發作有關。突觸前 noradrenaline 和 serotonin 的吸收，dopamine 的阻斷，也在抗精神病藥物及其他藥物引起發作中都扮演很重要的角色。正常的腦部功能運作，荷爾蒙及一些神經傳導物質都必須在一個協調的狀況下，一有失衡的狀況，便容易誘發癲癇。過多刺激性神經傳導物質 glutamate 的釋放，或是抑制性神經傳導物質 GABA、glycine，皆有可能。到目前為止，這些神經傳導物質如何在我們人體的腦部發揮作用，仍然繼續研究中，都還不是很明確的，如表一是常見可能誘發癲癇的藥物分類。

抗憂鬱藥物

流行學統計顯示出，癲癇病人併服抗憂鬱藥物時，可以發現即使在未發作的正常情形下，其腦電波 (electroencephalogram, EEG)，仍是屬於不正常的放電。這樣的情形會因為停藥達到緩解。因此合併使用這類藥物時，任何時候都可能會有發作的機會，不過大部分都是在初期發生。可能的原因是藥物劑量忽然改變，和突然停藥才會發生。

三環抗憂鬱藥 (tricyclic antidepressants, TCAs)，正常治療劑量下促使癲癇發作的機率大約只有 0.1-0.5%。過量時 (fatal dose)，機率會高達 13%。而 dosulepin 比起其他 TCAs 所誘導發作的機率是較高的。嚴重的癲癇發作

導致生命受到威脅的狀況，通常可以在新一代的抗憂鬱藥物上發現。如：venlafaxine (a serotonin-noradrenaline-reuptake inhibitor)。過量使用 venlafaxine 有 5% 的病人最後會導致癲癇發作；亦或者是當 venlafaxine 合併其他 TCAs 時，發作機會也會提高。不過，單獨使用 SSRIs 時，發作機率明顯地小很多。不過，其代謝物與 TCAs 併用可能產生交互作用，提高了血中濃度而導致副作用的產生。

另外，用在戒菸的 bupropion (a selective reuptake inhibitor of dopamine)，與很多的藥物都有交互作用，引起癲癇發作的機率是相當的高的。因此提高藥物劑量，合併使用其他降低閾值的藥物，飲食失調的病人，癲癇病史的病人，都會使發作的風險性大為提升，使用上更要特別的注意。

鋰鹽 (lithium) 在中毒劑量會誘發癲癇。但是在研究中，對於癲癇病人於此種狀況下，發作的頻率是否會因此而受影響，目前未有定論。不過，在使用 MAO-Is 這類藥物時，並沒有發現到癲癇發生。

抗癲癇藥物

在 1960 年代，曾有抗癲癇藥物證實會增加發作的論點，但是這樣的說法並不是很肯定的。之後，更發現抗癲癇藥物在小朋友的使用上，會使本身存在的癲癇更加惡化，甚或導致誘發出新的癲癇型態。除了在抗癲癇藥物的中毒劑量之下會有癲癇發作；在正常的治療範圍之內，也是有發生癲癇的病例。只不過在這些病例之中，尚存其他可能會引起發作的因子。其他存在的危險因子，包括了抗癲癇藥物誘發的腦部病變、肝毒性、抗癲癇藥物使用不當、併用其他藥物（包括同時使用兩種以上的抗癲癇藥物），年紀較輕的族群也是。

目前對於抗癲癇藥物誘發發作的機轉並不是十分的清楚。腦中 GABA 的濃度上升，抑制鈉離子通道的運動電位，都是可能作用機轉。另外，之前所提到不恰當使用抗癲癇藥物，如果選擇 carbamazepine 來治療時，抑制「鈉離子有關的運動電位」之重覆放電，同時也增加了 absence seizures 發作的危險性。（到目前為止，carbamazepine 的作用機轉只有部份被瞭解。Carbamazepine 可以安定受過度刺激的神經細胞膜、抑制重覆性的神經性放電，並減低神經衝動在胞突結合處的延伸，主要機能很有可能是阻斷對電位敏感的鈉離子通道。前述的功能，及 carbamazepine 能抑制 catecholamine 的轉換及 glutamate 的釋出可能對其效用有所幫助。Carbamazepine 的抗癲癇效果，主要在於減少 glutamate 的釋出，及安定神經細胞膜。

抗精神病藥物 (antipsychotic drugs)

癲癇發作通常與精神方面的失調有關，因此我們會經常發現病人會合併使用抗精神病藥物及抗癲癇藥物。當使用抗精神病藥物及抗癲癇藥物時，抗精神病藥物會降低發作的閾值。這樣的藥物交互作用，降低了抗癲癇藥物的臨床療效，發作機率也提高。抗精神病藥物中，無論是典型或是非典型的藥物，都會誘發及惡化

癲癇發作。

從 1950 年起，抗精神病藥物家族中，都陸續發現引起癲癇發作的例子（如 phenothiazine 及 butyrophenones）。美國曾做過一個研究，在 1418 個病人使用非典型抗精神病藥物—clozapine (dibenzodiazepine)，有 2.8% 的病人曾有癲癇發作。我們發現到 clozapine 引起癲癇發作都是在劑量增加，還有在延長治療期間的時候。另外，腦電波也會受到這個藥物的影響。至於其他抗精神病藥物如：fluphenazine、haloperidol、pimozide、risperidone，影響的效果是較小的。

抗組織胺藥物

抗組織胺藥物 (H1 histamine 接受器阻斷劑)，一旦達到中毒的濃度時，對人體的腦神經系統方面，同時會有刺激及抑制的影響。藥物過量時，更容易引起肌肉痙攣、運動失調、癲癇發作，特別是在孩童使用這類藥物時，更易發現這樣的情形，最常見的是 chlorphenamine 和 diphenhydramine。此外，在動物試驗中，我們發現到第一代的抗組織胺藥物比起第二代的抗組織胺藥物（例如：loratadine, cetirizine, 及最新的 fexofenadine）較易引起癲癇的副作用。

麻醉劑 (anesthetic agents)

在靜脈注射或是吸入的麻醉用藥，曾發現腦電波有不正常的變化和有類似發作的動作。引起這樣情形的成因很多，除非在沒有併用其他藥物的狀況下，我們才能確定是由這類藥引起的。沒有癲癇病史的病人身上，我們曾經發現在恢復意識的過程中，有痙攣的現象，enflurane、isoflurane、sevoflurane、etomidate、ketamine、propofol 都曾有這樣的例子。

另外，使用局部麻醉劑 lidocaine 也可能引起視力障礙及肌肉顫抖等嚴重症狀，之後便發生全身痙攣。意識不清和隨之痙攣大發作，可能維持數秒至數分鐘，而 bupivacaine 在全身麻醉時也有引起癲癇的例子，這類藥物在使用上，很容易在中毒劑量引起痙攣，因此在使用上更要特別注意。

抗生素

盤尼西林 (penicillin) 和乙內醯胺類抗生素 (β -lactam antibiotics) 都具有誘發癲癇的可能性，起因於 β -lactam 的環狀結構與 GABA 相互競爭下的結果，通常較好發於腎功能不全、腦膜炎、年紀大或者有癲癇病史的病人。臨床使用上，頭孢菌素 (cephalosporins) 比盤尼西林類引起發作的機率較小，儘管如此，在中毒劑量下，兩者皆會發生。

另外 carbapenems 類：meropenem 及 imipenem。用在腎臟功能不全或是體重過輕的病人，未經調整的劑量對於神經毒性及引起發作的可能性是很大的，尤其是 imipenem；至於其他的四環類抗生素 (tetracyclines)，巨環類抗生素 (macrolides)，胺糖類抗生素 (aminoglycosides) 等，引起發作較少的；在蒺菟類方面 (quinolone)，例如常見 norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin

等，與上述所提及的藥物一樣，皆在劑量過量時會有癲癇誘發的可能。從一些病例報告指出，常見使用fluoroquinolones所引起的發作，大多發生在腎功能不全或者是電解質失衡的病人身上。臨床上，尚發現用phenytoin治療癲癇時，合併使用quinolone類藥物的病人，phenytoin的血中濃度下降，進而影響治療的效果。

Isoniazid引起癲癇發作的原因是因為vitamine B6過度消耗而抑制了glutamic acid decarboxylase的生成（與GABA的合成有關）。只要給予適當的vitamine B6即可以減緩發作；抗黴菌藥物及抗瘧疾藥物，一般的正常治療劑量下，很少發現有癲癇發作的副作用。但chloroquine、mefloquine過量下會有神經肌肉過度興奮的副作用，更嚴重時會進而引起癲癇發作；在使用抗愛滋的藥物（antiretroviral agents）中也有癲癇發作的例子。尤其zidovudine、efavirenz有良好的中樞穿透性，因此在神經方面的影響也隨之增加。

其他藥物

烷化基藥物（alkylating agents）、免疫抑制劑（cyclosporin、azathioprine、corticosteroids）、放射科檢驗試劑（尤其在腦部檢測方面）、疫苗（特別是百日咳，pertussis）、甲減酸（mefenamic acid）、抗心律不整藥物（如：lidocaine）及 β -blockers。

另外，使用抗瘧藥同時併用草藥，可能是因為藥物交互作用的原因，而降低抗瘧藥的療效。例如：carbamazepine會因為合併使用治療憂鬱症的聖約翰草（St John's Wort）而降低療效。傳統中草藥及針灸也都有可能。

因藥物戒斷所引起的癲癇

藥物戒斷所引起的副作用中也包括發作。而我們在處理這樣的病人時，基本上任何抗瘧藥的藥物都應該是有效的。例如：benzodiazepines、barbiturates、和其他的中樞神經安定劑。

老年人用藥引起的癲癇

藥物所引起癲癇發作，常在老年用藥族群中發生，或許是因為曾經腦部缺血影響神經系統方面的功能。年老病患身上，藥物的排除降低及其他物性的改變，都會增高發作的危險性，尤其是在使用多重的藥物，藥物與藥物之間所引起的交互作用更是潛在的危機。

藥物濫用

非法的神經興奮藥物的濫用，例如：cocaine、amphetamines都有引起發作的副作用。一項針對這些藥物濫用的研究中，無論是第一次藥物濫用或者是已經慢性成癮的49位病人中，統計發現最常看到的就是大發作。相較之下，使用大麻（Marijuana）的病人，似乎較不會改變發作閾值。

而酗酒引發癲癇，無論是急性中毒或是戒斷現象都有例子。通常發生在6-48

小時之間，但也有病人是在過了一個星期之後才有癲癇發作情形。

次發因子引起癲癇

藥物治療疾病時，也常發現間接引起癲癇發作的例子。例如缺氧(hypoxia)、體溫過高(hyperpyrexia)、低血糖(hypoglycemia)、低血鈉(hyponatremia)和其他代謝異常引起的疾病。口服降血糖藥物，sulphonylureas，可能會引起低血糖神經症狀(neuroglycopenia)。其他藥物pentamidine和quinine也會有這種症狀；此外，癲癇也會因為其他藥物所引起的抗利尿激素不當分泌症候群(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)而發生。

結論

很多藥物都有潛在的危險性會誘發癲癇發作，包括了各種不同型態的發作模式，因此，病人的過去用藥記錄便很重要了。在整個治療過程中，任何的一個徵兆都是很重要的，因為很有可能是誘發癲癇的危險因子。腦波變化、藥物穿透BBB的能力、藥物間的交互作用等都是。因此，在可能是誘發癲癇的危險因子及面對癲癇的病人時，用藥上一定要特別注意。

表一 可能誘發癲癇的藥物分類

Antihistamines (H1-receptor antagonists)

Antipsychotic drugs

Classical antipsychotic drugs (e.g. phenothiazines, butyrophenones)

Atypical antipsychotics

Antidepressants

Tricyclic antidepressants

Selective serotonin-reuptake inhibitors

Lithium

Antibiotics

Penicillins

Cephalosporins

Quinolones

Drugs of abuse

Cocaine

Amphetamines

Theophyllines

參考文獻

1. Jamie J Coleman, Drug-induced seizure. Adverse Drug Reaction Bulletin. 2004 ; 227.
2. Perkin GD. Epliepsy in later childhood and adults. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, editors. Oxford Textbook of Medicine, 4th ed. Oxford: Oxford University Press. 2003.
3. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced convulsions, Lancet. 1972; 2:677-9.
4. Cox A, Anton C, Ferner RE. Take care with Zyban. Pharmaceutical Journal. 2001; 266:718-22.
5. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures, Lancet. 1998; 352:383-90.
6. Barrons RW, Murray KM, Richey RM. Populations at risk for penicillin-induced seizures, Annals of Pharmacotherapy. 1992; 26:26-9.