

# 吡仑帕奈治疗儿童癫痫的中国专家共识



中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会，中华医学会儿科学分会神经学组

执笔(按单位拼音和姓氏笔画排列，排名不分先后)

季涛云、姜玉武(北京大学第一医院)，操德智(深圳市儿童医院)，陈旭勤(上海交通大学医学院附属儿童医院)，方方(首都医科大学附属北京儿童医院)，冯建华(浙江大学医学院附属第二医院)，高峰、缪静(浙江大学医学院附属儿童医院)，高丽(河南省人民医院)，黄绍平(西安交通大学第二附属医院)，蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院)，李霞(西安市儿童医院)，刘晓鸣(徐州市儿童医院)，刘雪雁(中国医科大学附属盛京医院)，刘占利(杭州市儿童医院)，罗蓉(四川大学华西第二医院)，梅道启(苏州大学附属儿童医院)，彭镜(中南大学湘雅医院)，孙丹(武汉儿童医院)，孙素真(河北省儿童医院)，王艺(复旦大学附属儿科医院)，吴春风(南京市儿童医院)，张洪伟(山东大学附属儿童医院)，张玉琴(天津市儿童医院)，嵇志红(郑州大学第一附属医院)

癫痫是儿童最常见的神经系统疾病之一，我国癫痫的整体患病率在 4%~7%，其中半数以上在儿童时期起病，给患者及其家庭以及社会造成巨大的负担<sup>[1]</sup>。目前，抗癫痫发作药物(anti-seizure medication, ASM)仍是治疗癫痫最重要、最基本的治疗手段，约 70% 癫痫患者可通过规范、合理的 ASM 治疗控制发作。

吡仑帕奈(perampanel, PER)是一种新型 ASM，属于非竞争性  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体拮抗剂，于 2019 年获准进入中国临床，用于 12 岁及以上癫痫患者局灶性发作(focal seizure, FS)(伴或不伴继发全面性发作)的添加治疗，后续获批用于 4 岁及以上患者 FS(伴或不伴继发全面性发作)的单药治疗，12 岁及以上患者原发性全面性强直-阵挛发作(primary generalized tonic-clonic seizure, PGTCs)的添加治疗。随着 PER 在儿童癫痫(尤其是<4 岁儿童癫痫)应用的中国数据不断涌现，国内临床应用经验在一定程度上得到积累。然而，由于儿童癫痫发作类型多样、综合征复杂，目前 PER 在不同发作类型、综合征中的应用仍缺少统一规范，导致临床用药方案不精准、疗效与安全性评估不一致等问题。为了更好地规范 PER 在儿童癫痫的应用，由儿童神经及药学共计 25 名专家组成的专家组在已有的相关共识/指南基础上，结合现有研究证据及临床实践经

验，制定了《吡仑帕奈治疗儿童癫痫的中国专家共识》(后简称“本共识”)，本共识针对 PER 的适应证、药物剂量、不良事件管理、血药浓度监测等相关临床问题给出意见，以期提高 PER 在治疗儿童癫痫过程中的合理应用。

## 1 共识制定的方法学

首先，组建共识专家组，经专家组讨论后，确定共识范围和 8 个临床问题，并于国际实践指南注册与透明化平台注册获取注册号：PREPARE-2025CN354。基于循证医学证据，专家组参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》<sup>[2]</sup>制定了如下撰写流程：① 本共识专家组起草撰写方案；② 学术秘书组，以检索词“癫痫/Epilepsy”、“吡仑帕奈/perampanel”(检索日期 20250112)从万方(124 篇)、知网(345 篇)、维普(121 篇)、中国生物医学文献服务系统(109 篇)、Pubmed(387 篇)及 Cochrane Library(1 篇)等 6 个数据库文献检索，去重后共计 719 篇依据临床问题进行筛选、文献质量评价和证据汇总；采用《牛津循证医学中心证据分级 2011 版》对纳入的研究进行证据质量评价和分级<sup>[3]</sup>；③ 编写组根据资料检索结果撰写共识初稿，经深入讨论、反复推敲对关键问题形成 18 条推荐意见，并依据英国牛津大学循证医学中心的证据分级以及 GRADE 评价系统<sup>[4,5]</sup>对推荐意见给予强推荐、推荐；④ 随后，编写组进行了线上德尔菲调查，将德尔菲问卷和证据综述发送给参与本共识编写及审核的专家组成员及中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会专家共计 45 名，专家结合文献证据及临床经验填写问卷。德尔菲问卷的每个问题结果分 5 级，包括完全同意、同意、不确

DOI: 10.7507/2096-0247.202506002

基金项目：中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院国内多中心临床研究专项)(2022CR60)；国家重点研发计划(2020YFA0804000)

通信作者：姜玉武，Email: [jiangyuwu@bjmu.edu.cn](mailto:jiangyuwu@bjmu.edu.cn)



定、不同意及完全不同意，每个问题后专家均可填写补充意见。选择完全同意及同意的专家比例>70%表示就该条目达成共识；如存在未达成共识的条目，编写组将根据反馈意见修改相关推荐意见后再次进行调查，直至达成共识或删除。首轮调查于2025年5月18日进行，共收回有效问卷45份，专家组对所有推荐意见均达成共识，共识率为80%~100%，故未再次进行调查。本共识应用的临床相关医学名词来源于《临床诊疗指南·癫痫病分册（2023修订版）》<sup>[6]</sup>和2025年国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy, ILAE）的意见文件《癫痫发作的更新分类》<sup>[7]</sup>。

## 2 吡仑帕奈在不同类型癫痫发作类型中的疗效

### 2.1 局灶性发作

在《临床诊疗指南·癫痫病分册（2023修订版）》中，PER被列为FS一线治疗药物<sup>[6]</sup>。来自多项研究证实，PER单药或添加治疗对FS、局灶性发作继发性双侧强直阵挛发作（focal to bilateral tonic-clonic seizure, FBTC）等发作类型控制良好<sup>[8,9]</sup>。如一项纳入3项随机对照研究（randomized controlled trial, RCT）、包含372例12~17岁药物难治性癫痫（FS伴或不伴运动症状、FS伴继发全面性发作）患者的meta分析发现，与安慰剂相比，添加PER治疗更有效控制FS，且更易使继发全面性发作患者实现癫痫无发作<sup>[10]</sup>（Ⅰ级证据）。来自纳入136例4~12岁儿童癫痫患者（其中FS伴或不伴FBTC 116例）的全球多中心、开放标签、单臂研究（吡仑帕奈口服混悬液Ⅲ期研究）的长期随访数据显示，PER添加治疗降低FS、FBTC癫痫发作频率均可维持至52周，且不受年龄（4~7岁 vs. 7~12岁）、是否使用酶诱导类抗发作药物（enzyme-inducing antiseizure medication, EIASM）的影响<sup>[11]</sup>（Ⅲ级证据），证实吡仑帕奈长期治疗FS儿童的有效性。另一项纳入203例4~12岁新诊断FS儿童癫痫患者的中国多中心、前瞻性、真实世界观察性研究发现，PER单药治疗13~26周的总体癫痫无发作率达77.8%，大部分患者接受2~6 mg/d PER维持治疗，其中接受4 mg/d PER的107例患者癫痫无发作率最高（89.7%），且无发作率与患者的年龄（<7岁 vs. ≥7岁）、体重（≤30 kg vs. >30 kg）无显著相关性<sup>[12]</sup>（Ⅲ级证据）。

**【推荐意见1】**推荐吡仑帕奈用于儿童FS的单药或添加治疗（证据等级：Ⅰ~Ⅲ级；推荐强

度：强推荐；共识率：100%）。

### 2.2 全面性发作

在《临床诊疗指南·癫痫病分册（2023修订版）》中，PER被列为全面性强直-阵挛发作（generalized tonic-clonic seizure, GTCS）的添加治疗药物，肌阵挛发作、失神发作的考虑治疗药物<sup>[6]</sup>。一项研究PER治疗全面性癫痫的系统评价，提取了包含359例GTCS、251例肌阵挛发作、112例失神发作、50例强直发作和32例癫痫性痉挛发作患者的数据，结果提示PER对于多种全面性发作（generalized seizure, GS）及全面性癫痫有效，且无证据表明PER治疗会加重特定癫痫发作（Ⅱ级证据）<sup>[13]</sup>。一项纳入34项真实世界研究的Meta分析，其中有14项的研究对象为2~18岁癫痫儿童，发作形式包含FS、FBTC、GTCS、肌阵挛发作、失神发作等多种发作类型，结果发现PER添加治疗，50%有效率从3个月的42%升至24个月的69%；12个月和24个月的无发作率分别为37%和24%，在24个月的随访期内，保留率为65%~77%；PER作为一线添加治疗失神发作达到无发作（75%）后转换为单药治疗，12个月无发作率为60%<sup>[14]</sup>（Ⅱ级证据）。来自纳入33例≥12岁GTCS患者的多中心、回顾性、观察性研究<sup>[15]</sup>（Ⅲ级证据）以及纳入156例11~59岁特发性全面性癫痫（idopathic generalized epilepsy, IGE）患者的回顾性观察研究<sup>[16]</sup>（Ⅲ级证据）证实PER替换单药治疗有效控制GTCS及肌阵挛发作。另一项纳入27项研究、包含260例肌阵挛发作患者（7~71岁）的系统评价发现，在启动PER时患者已接受了1~7（中位数量4）种ASM治疗，其中153例服用左乙拉西坦（levetiracetam, LEV）或丙戊酸（valproic acid, VPA），在6~12个月随访时间内，PER添加治疗的50%有效率和无发作率分别为74.3%和57.4%，即使对LEV和VPA治疗无效的患者也可能有效<sup>[17]</sup>（Ⅱ级证据）。

**【推荐意见2】**一线治疗无效后，推荐吡仑帕奈用于儿童GTCS、肌阵挛发作、失神发作的添加治疗（证据等级：Ⅱ~Ⅲ级；推荐强度：强推荐；共识率：97.78%）。

## 3 吡仑帕奈在4岁以下癫痫患者中的疗效

多项研究证实PER添加治疗可有效控制4岁以下患者的癫痫发作，且目前已报道的PER最小使用年龄为4个月。一项纳入240例平均年龄（8±4.5）岁（其中<4岁62例，最小年龄为7月龄）药物难治性癫痫儿童的多中心、前瞻性、观察性研

究, <4 岁儿童患者[既往 ASM 平均数量 (2.7±0.9)] 经 PER[平均日剂量 (3.5±1.1) mg, 维持剂量 ≤ 4 mg/d] 添加治疗, 6 个月后 50% 有效率为 64.5%, 无发作率为 16.1%<sup>[18]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 192 例药物难治性癫痫儿童 (其中 0~3 岁 27 例) 的回顾性分析中, 患者首次接受 PER 的平均年龄 (7.9±3.6) 岁 (最小年龄 6 月龄), 体重 (31.1±17.3) kg (最小体重 7 kg), 添加 PER 初始剂量 (1.3±0.9) mg, 维持剂量 (3.9±1.9) mg。0~3 岁儿童患者经 PER 添加治疗 12 周的 50% 有效率为 59.3%<sup>[19]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 96 例 2~14 岁 (其中 2~7 岁 44 例) 药物难治性癫痫儿童回顾性观察研究中, 2~7 岁儿童患者经 PER[最大日剂量 (4.1±0.96) mg] 添加治疗 6 个月 50% 有效率和无发作率分别为 34.1% 和 11.4%, 治疗 12 个月时分别为 38.5% 和 17.9%<sup>[20]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 38 例平均年龄 (4±1.6) 岁 (年龄范围 0~6 岁, 其中 <3 岁 11 例) 药物难治性癫痫儿童的中国台湾单中心回顾性研究, 启动 PER 时联用 ASM 平均数量为 (3.8±0.7) (范围 2~6) 种, 患者平均年龄 4 岁 (最小年龄 4 月龄), <3 岁儿童经 PER 添加治疗 6 个月的 50% 有效率和保留率分别为 40.0% (4/10) 和 70.0% (7/10)<sup>[21]</sup> (Ⅲ级证据)。另一项纳入 50 例药物难治性癫痫儿童的前瞻性队列研究, 患者接受添加 PER 时年龄为 64.5 月 (最小年龄 4 月龄), 加用 PER 治疗 2 个月 (1 周~6 个月) 后起效, 经平均随访 8 个月后, 46.0% 患者发作频率下降 ≥ 50%<sup>[22]</sup> (Ⅲ级证据)。

**【推荐意见 3】** 推荐吡仑帕奈用于 4 岁以下癫痫患者的添加治疗 (证据等级: Ⅲ级; 推荐强度: 强推荐; 共识率: 97.78%)。

## 4 吡仑帕奈在儿童癫痫综合症的疗效

癫痫综合症是由一组特定的临床表现和脑电图特点组成的癫痫疾患 (即脑电-临床综合症)。目前, PER 被推荐为多种癫痫综合症的治疗药物, 如 Dravet 综合症 (Dravet syndrome, DS)、Lennox-Gastaut 综合症 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS)、儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE)、青少年失神癫痫 (juvenile absence epilepsy, JAE) 及青少年肌阵挛癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME) 等癫痫综合症<sup>[6]</sup>。

### 4.1 Dravet 综合症

DS 为婴儿期起病的难治性癫痫综合症, 其主要致病基因为 *SCN1A*, 其他少见的致病基因包括 *SCN2A*、*SCN8A*、*SCN1B*、*PCDH19* 等<sup>[23]</sup>。DS 临床特

点为 2~15 月龄起病, 频繁和长时间的癫痫发作, 具有很高的死亡风险, 由于其难以治疗的性质以及相关的发育迟缓和认知障碍, 给患者及其家庭带来了巨大的负担。2024 年发布的《Dravet 综合症诊断与治疗的中国专家共识》推荐 PER 可作为 DS 添加治疗<sup>[24]</sup>。多项研究显示 PER 是 DS 有效的添加治疗药物。一项在欧洲、俄罗斯和以色列 25 个中心进行的回顾性研究, 17 例 DS 患者中有 11 例 (64.7%) 经 PER 治疗癫痫发作频率下降 >50%, 35.3% 患者癫痫发作下降 >90%<sup>[25]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 18 例 DS 患者的回顾性观察性研究, 患者平均 (7.67±3.85) 岁 (范围 1~13 岁) 启用 PER 治疗, 经平均最大剂量 (6.67±1.68) mg/d 治疗后, 38.9% 患者发作频率下降 ≥ 50%, 1 例实现癫痫无发作, 且 ≤ 8 岁患儿 50% 有效率 (49.17%) 高于年龄较大者 (19.17%)<sup>[26]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 10 例 DS 患者 (基线联用 ASM 中位数量为 3 种) 的日本回顾性观察性研究, PER 剂量从 (0.1±0.07) mg/(kg·d) 开始观察到患者的癫痫发作减少, 50% 有效率为 50%, 且 PER 治疗对 DS 的多种癫痫发作类型均可有效<sup>[27]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 66 例药物难治性癫痫儿童的回顾性观察性研究中含 5 例 DS 患者, 经 PER 添加治疗后 4 例 (80%) 癫痫发作频率减少 50%, 其中 2 例 (40.0%) 无发作<sup>[28]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 50 例遗传性难治性癫痫儿童的中国前瞻性观察性研究中, 15 例确诊为 DS 的患者, 经 PER 添加治疗后 6 个月、9 个月的 50% 有效率分别为 66.7% 和 60.0%<sup>[29]</sup> (Ⅲ级证据)。另一项纳入 124 例中位年龄为 5.0 (0.5~18) 岁儿童癫痫患者的中国回顾性研究显示, 11 例 DS 患者经 PER 添加治疗 12 个月的 50% 有效率为 63.6%<sup>[30]</sup> (Ⅲ级证据)。

**【推荐意见 4】** 一线治疗无效后, 推荐吡仑帕奈用于 Dravet 综合症的添加治疗 (证据等级: Ⅲ级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 95.56%)。

### 4.2 Lennox-Gastaut 综合症

LGS 多发生于 1~8 岁儿童, 具有多种发作形式 (如强直发作、不典型失神发作及失张力发作, 也可有肌阵挛发作、全面性强直-阵挛发作和局灶性发作等)<sup>[6]</sup>。LGS 多为药物难治性癫痫, 总体预后不良, 严重影响患者及其家人的生活质量<sup>[31]</sup>。2022 年《Lennox-Gastaut 综合症诊断治疗的中国专家共识》推荐 PER 为 LGS 治疗的考虑药物<sup>[31]</sup>。一项包含为 18 周双盲 RCT 核心期研究 (PER 组 34 例, 安慰剂组 36 例) 和 ≥ 52 周开放标签扩展期研究 (58 例) 的Ⅲ期研究 (338 研究) 显示, PER 添

加治疗 LGS 患者(中位年龄 12.5 岁,基线 ASM 数量 1~4 种)18 周后,对于可能导致跌倒的发作(如失张力发作、强直发作、强直-阵挛发作,46.9%)或所有运动性发作(45.5%)的 50% 有效率均明显高于安慰剂(20.6%)<sup>[32]</sup>(Ⅱ级证据)。一项法国前瞻性队列研究,PER 作为添加药物治疗 13 例 LGS 患者,初始剂量为 2 mg/d,平均剂量为 6 mg/d,平均随访时间为 10.8 个月,研究发现 69.2% 的患者发作减少 50% 以上<sup>[33]</sup>(Ⅲ级证据)。来自以 87 例 LGS 患者(<18 岁患者 35 例,占比 40%)为研究对象的意大利多中心真实世界研究<sup>[34]</sup>以及以 87 例 1~70 岁癫痫性脑病(其中 LGS 31 例,占比 35.6%)为研究对象的西班牙多中心真实世界研究<sup>[35]</sup>均证实了 PER 作为 LGS 患者添加治疗的有效性(Ⅲ级证据)。

**【推荐意见 5】**一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于 Lennox-Gastaut 综合征的添加治疗(证据等级:Ⅱ~Ⅲ级;推荐强度:强推荐;共识率:100%)。

#### 4.3 婴儿癫痫性痉挛综合征

婴儿癫痫性痉挛综合征(infantile epileptic spasm syndrome, IESS)治疗效果欠佳,预后不良<sup>[6]</sup>。研究证实了 PER 对 IESS 有一定疗效,如前述一项包含 32 例癫痫性痉挛发作患者的系统评价发现,PER 添加治疗降低了癫痫性痉挛发作的发作频率<sup>[13]</sup>。一项纳入 14 例 IESS 的病例系列研究,启动 PER 添加治疗中位年龄为 3.2 岁(1.5~10.3 岁),应用中位时间 2 个月(1~6 个月)部分患儿有效,在 PER 治疗 12 个月后,35.7% (5/14) 患者实现癫痫性痉挛发作无发作时间>3 个月,14.3% (2/14) 患者发作频率下降≥50%<sup>[36]</sup>(Ⅳ级证据)。一项回顾性研究,纳入的 6 例 NR2F1 相关 Bosch-Boonstra-Schaaf 视神经萎缩综合征(Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome, BBSOAS)患者[平均年龄(46.5±29.83)月龄]均观察到癫痫性痉挛发作,经 PER 治疗后均达到无发作<sup>[37]</sup>(Ⅳ级证据)。

**【推荐意见 6】**一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于 IESS 的添加治疗(证据等级:Ⅳ级;推荐强度:推荐;共识率:91.11%)。

#### 4.4 伴中央颞区棘波的自限性癫痫

伴中央颞区棘波的自限性癫痫(self-limited epilepsy with centrottemporal spikes, SeLECTS)是儿童时期最常见的癫痫综合征,多数患者 5~10 岁发病<sup>[6]</sup>,约占儿童癫痫 10%~20%<sup>[38]</sup>。一项纳入 86 例 6~13 岁 SeLECTS 患者的中国单中心回顾性研究显示,PER 小剂量(2 mg/d, n=70 或 4 mg/d, n=16)单药治疗 3 个月有 97.6% 患者实现癫痫无发作;

12 个月后患者癫痫无发作率为 79.07%,50% 有效率 84.89%,保留率 98.83%,且 PER 对患者的认知发展没有明显影响<sup>[39]</sup>(Ⅲ级证据)。一项中国回顾性队列研究,给予 43 例 4~14 岁[平均年龄(6.62±2.03)岁]新诊断 SeLECTS 患者 PER 单药治疗(起始剂量 2 mg,最高剂量 8 mg),随访 12 个月及以上数据显示,50% 有效率为 74.41% (32/43),无发作率为 60.46% (26/43),其中无发作患者中有 65.38% (17/26)使用 4 mg/d 剂量。43 例患者中有 8 例伴睡眠中癫痫性电持续状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES)现象,其中 3 例实现癫痫无发作,并且 ESES 现象消失<sup>[40]</sup>(Ⅲ级证据)。一项纳入 35 例 4~12 岁癫痫伴 ESES 患者的单中心回顾性研究中,15 例 SeLECTS 伴 ESES 患者经 PER 单药或添加治疗 6 个月、12 个月后,50% 有效率分别达 80.0%、86.7%,同时分别有 80.0%、86.7% 患者棘慢波指数(slow waves index, SWI)减少≥50%<sup>[41]</sup>(Ⅲ级证据),以上研究提示 PER 可能对 ESES 具有较好的疗效。

**【推荐意见 7】**推荐吡仑帕奈用于 SeLECTS 及 SeLECTS 合并 ESES 患者的单药或添加治疗(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:强推荐;共识率:95.56%)。

#### 4.5 儿童失神癫痫和青少年失神癫痫

CAE 起病年龄 4~10 岁(范围 2~13 岁),约占学龄儿童癫痫的 18%。JAE 发病年龄多在 9~13 岁(范围 8~20 岁),占儿童和青少年新发癫痫的 2.4%~3.1%。两种综合征均以失神发作为主要临床特征,是常见的 IGE<sup>[42]</sup>。PER 对失神癫痫的疗效可从参与 332 研究(多中心、双盲 RCT 研究)双盲治疗期及开放标签扩展研究的 IGE 患者进行事后分析初步获知。332 研究事后分析显示,对于基线经历失神发作的 12 岁以上 IGE 患者,经 PER 添加治疗后,患者失神发作的 50% 有效率从双盲治疗期的 48.1% 增至开放标签扩展期第 92~104 周的 93.3%<sup>[43]</sup>(Ⅲ级证据)。前述一项系统评价,根据综合征分类含 378 例 IGE 患者、43 例失神癫痫患者,综述后得出结论,PER 治疗 IGE 患者的失神发作有效<sup>[13]</sup>(Ⅱ级证据)。一项包含 149 例 IGE 患者(≥12 岁)的西班牙多中心、回顾性观察性研究中,37 例失神癫痫(21 例 JAE,10 例 CAE 和 6 例成人失神癫痫)患者经 PER 添加治疗 12 个月后总体无发作率为 51.4% (GTCS 无发作率 67.9%,失神发作无发作率 48.4%),保留率 83.8%<sup>[44]</sup>(Ⅲ级证据)。另一项以 20 例 8~10 岁 CAE 患者(已接受

首次 ASM 治疗且发作控制不完全)为研究对象的意大利单中心、回顾性、观察性研究中,有 75% (15/20) 患者经 PER 一线添加治疗后实现无发作<sup>[45]</sup> (Ⅲ级证据)。

【**推荐意见 8**】一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于儿童失神癫痫、青少年失神癫痫的添加治疗(证据等级:Ⅱ~Ⅲ级;推荐强度:推荐;共识率:91.11%)。

#### 4.6 青少年肌阵挛癫痫

JME 是常见 IGE 之一,起病于 10~24 (范围 8~40) 岁,约占所有癫痫患者的 9.3%,临床主要表现为觉醒后不久出现肌阵挛发作<sup>[42]</sup>。如前所述的 332 研究事后分析<sup>[43]</sup> (Ⅲ级证据)和 Trinka 等<sup>[13]</sup> 的系统评价(Ⅱ级证据)亦发现,PER 添加治疗 IGE 患者的肌阵挛发作有效。前述包含 149 例 IGE 患者的西班牙多中心研究显示,60 例 JME 患者经 PER 添加治疗 12 个月后无发作率为 61.7%,保留率达 85%<sup>[44]</sup> (Ⅲ级证据)。另一项为期 1 年的回顾性研究中,纳入 52 例年龄≥12 岁的药物难治性全面性癫痫患者(其中包含 21 例 JME)。PER 添加治疗 12 个月后,JME 患者中 81% 实现无发作,所有患者发作频率减少≥50%,同时显示出脑电图改善,如癫痫样放电总数较基线减少 53.8%,总持续时间缩短 61.1%,最大持续时间显著缩短<sup>[46]</sup> (Ⅲ级证据)。

【**推荐意见 9**】一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于青少年肌阵挛癫痫的添加治疗(证据等级:Ⅱ~Ⅲ级;推荐强度:强推荐;共识率:97.78%)。

#### 4.7 其他癫痫综合征

PER 在其他癫痫综合征也显示出一定疗效。美国一项以多种癫痫综合征儿童和成人为研究对象的回顾性研究发现,经 PER 添加治疗后,癫痫综合征患者的发作频率从 30 次/月显著降至 15 次/月,50% 有效率为 63%,且所有年龄<12 岁患者的发作频率均下降≥50%<sup>[47]</sup> (Ⅲ级证据)。中国一项纳入 84 例儿童癫痫的多中心前瞻性观察性研究中,有 28 例确诊为癫痫综合征的儿童(4~18 岁)接受 PER 一线添加治疗,治疗 6 个月后总有效率和无发作率分别为 75.1% 和 53.6%<sup>[48]</sup> (Ⅲ级证据)。中国一项单中心回顾性观察性研究,在明确癫痫综合征的 44 例患者中,PER 添加治疗 6 个月时发作减少 50% 的比率为 36.3%<sup>[49]</sup> (Ⅲ级证据)。研究数据显示,PER 添加治疗可使热性感染相关性癫痫综合征(febrile Infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 50% 有效率为 67.7%~75.0%<sup>[49,50]</sup> (Ⅳ级证据)。

【**推荐意见 10**】推荐吡仑帕奈用于儿童癫痫综合征的添加治疗(证据等级:Ⅲ~Ⅳ级;推荐强度:推荐;共识率:93.33%)。

### 5 吡仑帕奈在遗传性病因所致的儿童癫痫的疗效

儿童癫痫的潜在病因具有异质性,其中遗传性或推测遗传性病因占儿童期起病癫痫的 30%<sup>[51]</sup>,占婴儿期起病癫痫 80%<sup>[52]</sup>。遗传性癫痫中,由  $\gamma$ -氨基丁酸能海马中间神经元的抑制丧失或兴奋性锥体神经元的过度激活引起谷氨酸兴奋性受体的显著激活,PER 具有独特的拮抗谷氨酸 AMPA 受体作用机制,有望成为治疗遗传性癫痫的有效靶向药物<sup>[25]</sup>。如前述国际多中心回顾性研究,137 例罕见遗传性癫痫[平均年龄(15.48±9.9)岁]患者经 PER (平均剂量(6.45±2.47)mg,治疗时间(2±1.78)年(1.5 个月~8 年)单药或添加治疗后,有 98 例(71%)发作频率下降≥50%,尤其在 SCN1A、GNAO1、PIGA、PCDH19、SYNGAP1、CDKL5、NEU1、POLG 等基因相关癫痫患者中,PER 治疗表现出较高有效性<sup>[25]</sup> (Ⅲ级证据)。如前述中国回顾性研究显示,给予 124 例已知和可能为遗传性病因儿童癫痫患者 PER 添加治疗,6 个月的 50% 有效率和保留率分别 51.6% 和 71.3%,治疗 12 个月的 50% 有效率和保留率分别为 49.6% 和 64.7%,其中 13 例 SCN1A 基因变异携带者,与其他基因变异携带者相比,对 PER 具有更好疗效<sup>[30]</sup> (Ⅲ级证据)。

BBSOAS 是由 NR2F1 变异所致的一种罕见的神经退行性疾病<sup>[53]</sup>,临床症状包括视力障碍、癫痫发作、智力障碍(intellectual disability, ID)/发育迟缓(developmental delay, DD)、孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)等<sup>[54]</sup>。在既往报道的病例中,临床上给予 ASM、糖皮质激素和生酮饮食治疗,仅 50% 病例的癫痫发作得到控制。一项关于中国 6 例 NR2F1 相关 BBSOAS 患者的回顾性研究,患者经常规方案治疗后癫痫发作未得到控制,经 PER 添加治疗后所有(100%)患者在 1~32 个月(中位时间 14 个月)中实现无发作,其中 PER 启用后平均 4.5 周显示疗效,7.3 个月实现发作控制。PER 应用的平均剂量为(0.22±0.17)mg/(kg·d)<sup>[37]</sup> (Ⅳ级证据)。

【**推荐意见 11**】推荐吡仑帕奈用于遗传性病因所致癫痫的添加治疗,尤其是 SCN1A 等基因变异所致的癫痫(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:推荐;共识率:97.78%)。

**【推荐意见 12】**推荐吡仑帕奈单药治疗 *NR2F1* 基因变异所致的癫痫 (证据等级: IV 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 91.11%)。

## 6 吡仑帕奈在儿童癫痫持续状态中的应用

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 在 10 岁以下儿童 (14.3/10 万) 患病率高, 其中 1 岁以内儿童患病率最高<sup>[6]</sup>。中国儿童癫痫持续状态协作组进行的全国多中心儿童 SE 回顾性研究发现 14% 患者出院时有不同程度神经功能障碍, 总体死亡率为 3%<sup>[55]</sup>。鉴于 PER 添加治疗在儿童 SE 的疗效, 《儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识 (2022)》推荐 PER 作为 SE 三线治疗药物<sup>[56]</sup>。一项纳入 21 项研究 (7 项病例报道, 9 项病例系列, 5 项回顾性队列研究)、包含 368 例 SE 患者 (11 月龄 ~ 99 岁) 的系统评价中, 在给予 PER 前, SE 患者接受 1 ~ 13 种 ASM 和/或麻醉剂治疗, 在 SE 发作后 30 分钟至 59 天之间以 2 ~ 36 mg 的剂量启用 PER 治疗, 在治疗后 1 小时到 4 周 SE 终止, 119 例 (36.6%, 119/324) 经 PER 治疗有效<sup>[57]</sup> (II 级证据)。一项纳入 15 例 ES 和急性丛集性发作患者 (5 月龄 ~ 12 岁, 中位年龄 3 岁) 的前瞻性研究, 所有患者接受 PER 平均负荷剂量 0.24 mg/kg、维持剂量 0.12 mg/kg/d 治疗, 在给予负荷剂量后 48 小时, 15 例患者中有 8 例 (53.3%) 实现癫痫无发作, 1 例患者癫痫发作较基线减少 >75%, 3 例患者癫痫发作较基线减少 25 ~ 50%<sup>[58]</sup> (IV 级证据)。来自中国 4 例 SE (其中 2 例超难治性 SE) 的病例报道显示, 4 例患者使用 PER 1 mg 或 2 mg 起始剂量治疗, 2 mg 或 4 mg 维持剂量, 8 mg 最高剂量的治疗后, 无论惊厥性 SE 还是非惊厥性 SE 均得到很好的控制<sup>[59]</sup> (V 级证据)。

**【推荐意见 13】**推荐吡仑帕奈用于儿童癫痫持续状态的添加治疗 (证据等级: II ~ V 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 80%)。

## 7 吡仑帕奈对儿童癫痫共病的影响

### 7.1 睡眠障碍与睡眠相关癫痫

针对癫痫共患睡眠障碍的药物治疗, 应以控制癫痫发作兼顾改善睡眠质量为治疗目标<sup>[6]</sup>。2021 年《癫痫患者睡眠障碍管理的专家意见》提到 PER 增加慢波睡眠、减少入睡后觉醒, 同时可增加深度睡眠的持续时间, 从而具有改善失眠和不宁腿综合征情况优势<sup>[60]</sup>。一项纳入 67 例新诊断 FS 癫痫患者的中国单中心回顾性研究, <14 岁儿童患者 (占总人群 41.8%) 的睡眠相关癫痫比例 (71.4%) 显著高

于 >14 岁患者, 总体人群经 PER 单药治疗 12 个月后睡眠相关癫痫患者的无发作率 (73.5%) 显著高于非睡眠相关癫痫患者, 回归分析显示睡眠相关癫痫是无发作的唯一相关因素, 研究提示更高睡眠相关癫痫比例可能是儿童患者有更高无发作率趋势的原因<sup>[61]</sup> (III 级证据)。一项中国前瞻性、单中心为期 12 个月的观察性研究, 纳入 108 例 FS (伴或不伴 FBTC) 患者 (35 例 <18 岁), 在入组的所有 FBTC 患者 ( $n=86$ ) 中, PER 添加治疗睡眠相关癫痫患者的 50% 有效率为 61.1%<sup>[62]</sup> (III 级证据)。

**【推荐意见 14】**推荐吡仑帕奈用于共患睡眠障碍的儿童癫痫的单药或添加治疗, 尤其适用于伴夜间发作/睡眠相关癫痫患者 (证据等级: III 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 95.56%)。

### 7.2 孤独症谱系障碍

癫痫共患 ASD 者癫痫发病年龄多在 5 岁之前和 10 岁之后, 呈双峰分布, 起病高峰分别为 3.2 岁和 16.7 岁。癫痫表现为局灶性发作多见、难治性癫痫发生率高、精神发育迟滞、运动发育问题和行为症状多见, 有更多睡眠问题<sup>[6]</sup>。一项纳入 17 例 ASD 患者 (12 ~ 18 岁, 接受 2 种 ASM 治疗的难治性癫痫发作、存在神经心理障碍) 的日本观察性研究, 经 PER 添加治疗 12 个月后, 65.7% 患者的发作频率和发作间期癫痫样放电下降  $\geq 50\%$ , 41.2% 患者的日语版异常行为检查表 (the Japanese manuals for the Aberrant Behavior Checklist, ABC-J) 评分降低  $\geq 50\%$ , 平均 ABC-J 评分显著降低, 提示患者孤独症行为得到改善<sup>[63]</sup> (IV 级证据)。美国报道 1 例 SYNGAP1 发育性癫痫性脑病相关 ASD 女童, 在其 25 月龄时开始每晚服用 0.2 mg (0.02 mg/kg/d) 低剂量 PER (作为首个 ASM 治疗), 随后剂量增加至每晚 0.3 mg。经低剂量 PER 治疗 4 个月后, 患者大脑皮层功能障碍的脑电图特征改善, 同时患者的睡眠质量改善, 夜间觉醒次数减少, 认知、社交技能也得到持续改善<sup>[64]</sup> (V 级证据)。以上证据提示, PER 改善部分 ASD 患者的癫痫发作和脑电图。但需注意, PER 在应用中可能发生与易激惹和攻击等相关的不良事件 (adverse event, AE), 因此, 对于 ASD 患者, 建议在滴定期间密切观察精神行为症状的发生情况。

**【推荐意见 15】**推荐吡仑帕奈用于共患孤独症谱系障碍的儿童癫痫的单药或添加治疗 (证据等级: IV ~ V 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 80%)。

### 7.3 智力障碍/发育迟缓

ID/DD 在儿童癫痫患者中较为常见, 70% 以上

儿童患者有不同程度的 ID/DD, 主要与病因、癫痫综合征类型(如发育性癫痫性脑病)、ASM、癫痫发作频率和发作间期癫痫样放电有关<sup>[6]</sup>。既往研究提示 PER 对整体认知功能和行为没有显著损害。一项纳入 18 项研究、包含 3 563 例儿童和青少年癫痫患者的系统评价发现, PER 不会损害整体认知功能和视觉空间技能, 而语言记忆略有改善和注意力能力下降<sup>[65]</sup>(Ⅱ级证据)。另一项纳入 9 项研究、包含 241 例癫痫患者(46% 为儿童)的系统评价未发现 PER 治疗后患者出现系统性认知恶化或改善, 提示 PER 对认知影响为中性<sup>[66]</sup>(Ⅱ级证据)。一项纳入 62 例 3.2~66.8 岁(<18 岁占比 32.3%)癫痫合并 ID 患者的回顾性观察性研究, PER 添加治疗 3 个月和 6 个月患者保留率分别为 87.1% 和 67.7%, 且有趋势表明更严重 ID 患者的平均保留时间更长; 53.2% 患者发作频率降低<sup>[67]</sup>(Ⅲ级证据)。PER 对特殊类型癫痫患者的 ID/DD 可能具有改善作用。如前述 6 例 *NR2F1* 相关 BBSOAS 患者经 PER 添加治疗后 ID/DD 症状均得到改善(Ⅳ级证据)<sup>[37]</sup>。一例具有癫痫发作、发育迟缓和生长迟缓特征的 *GRIA2* 变异的男孩, 在 27 月龄启用 1 mg/d PER 添加治疗, 在滴定期间密切观察嗜睡、易激惹、共济失调等 AE 情况下, 约 6 个月时安全滴定至最大剂量 12 mg/d。PER 添加治疗 7 个月后, 患者发作频率显著下降, 精细运动、视觉、沟通及易激惹等均得到改善<sup>[68]</sup>(Ⅴ级证据)。

**【推荐意见 16】**推荐吡仑帕奈用于共患 ID/DD 的儿童癫痫的单药或添加治疗(证据等级: Ⅱ~Ⅳ级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 91.11%)。

## 8 吡仑帕奈在儿童癫痫患者的给药方案及安全性

PER 对于儿童癫痫患者应遵循个体化给药, 给药方案在不同研究报道中存在略微差别, 总体可依据药品说明书, 参照《儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议》<sup>[69]</sup>、《吡仑帕奈用于儿童癫痫的亚洲专家意见》<sup>[70]</sup>进行。儿童癫痫患者使用 PER 的给药剂量推荐如下: 起始剂量, 对于 4~12 岁、体重  $\geq 30$  kg 的儿童, 起始剂量为 2 mg/d; 对于体重  $\geq 20$  但  $<30$  kg 的儿童, 起始剂量为 1 mg/d; 对于 4 岁以下或体重  $<20$  kg 的儿童, 起始剂量为 0.5 mg/d; 特殊状态(如 FIRES 或 SE)可考虑在所推荐起始剂量基础上上调。加量速度、上调剂量间期不少于 2 周, 每次加量增加 1 个起始剂量。推荐以最低有效剂量维持, 推荐剂量范围 1~8 mg/d。加量速度

和维持剂量应根据药物疗效和儿童癫痫患者对药物的耐受程度进行个体化调整。与卡马西平、奥卡西平等 EIASM 联用时, 考虑加快加量速度以调整给药方案。若在服药过程中单次漏服药物, 根据 PER 药代动力学, 由于 PER 半衰期长达 105 h, 患者可等待至预定时间服用下一次剂量。禁用于对 PER 的活性成份或乳糖过敏的儿童。

总体而言, PER 耐受性和安全性良好。前述一项纳入 3 项 RCT、包含 372 例青少年难治性癫痫患者的 Meta 分析发现, PER 最常见 AE 为头晕(24.0%)、嗜睡(15.9%)、头痛(11.2%), PER 组的 AE 发生率与安慰剂组之间无显著性差异<sup>[10]</sup>(Ⅰ级证据)。另一项纳入 8 项 RCT、包含 2 764 例  $\geq 12$  岁癫痫患者的 Meta 分析中出现的最常见 AE<sup>[71]</sup>(Ⅰ级证据)与此研究类似。一项纳入 21 项研究、包含 1 968 例儿童和青少年癫痫的 Meta 分析所示, PER 因 AE 停药的发生率为 9.2%<sup>[72]</sup>(Ⅱ级证据)。另一项纳入 7 种常见 ASM 共 28 项 RCT、包含 4 282 例 IGE 患者的 Meta 分析显示, 在安全性方面, PER 最佳(通过任何治疗期间不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)衡量)<sup>[73]</sup>(Ⅰ级证据)。一项比较 12 岁以上和 12 岁以下癫痫患者的回顾性研究显示, 两组人群的 TEAE 发生率无显著性差异(22.7% vs. 22.5%)<sup>[74]</sup>(Ⅲ级证据)。

此外, 在 PER 治疗的儿童和青少年癫痫患者中观察到包括攻击、敌意、易激惹、愤怒等精神和行为症状 AE。如前述包含 2 764 例  $\geq 12$  岁癫痫患者的 Meta 分析所示, 在  $<1\%$  的 PER 用药者中观察到攻击和易激惹<sup>[71]</sup>(Ⅰ级证据)。在前述包含 1 968 例儿童和青少年癫痫的 Meta 分析中, PER 组易激惹发生率为 9.3%<sup>[72]</sup>(Ⅱ级证据)。另一项包含 1 643 例(FS 1 480 例, PGTCs 患者 163 例)  $\geq 12$  岁癫痫患者的 Meta 分析, 观察到服用 PER 患者中敌意和攻击相关 TEAE 发生率 11.6%~19.1%, 与敌意和攻击性相关的严重和重度 TEAE 少见(0.3%~0.6%), 并且无论是否同时使用 LEV 和/或托吡酯治疗, 发生率均相似<sup>[75]</sup>(Ⅰ级证据)。

研究显示 PER 的 AE 发生与剂量、滴定速度相关。一项纳入 5 项 RCT、包含 1 678 例  $\geq 12$  岁局灶性癫痫的 Meta 分析显示, PER 4 mg 不增加 AE 风险; PER 8 mg 与头晕和嗜睡有统计学相关性, PER 12 mg 与头晕有统计学相关性<sup>[76]</sup>(Ⅰ级证据)。在纳入 56 项真实世界研究、包含 10 688 例  $\geq 12$  岁癫痫患者的 meta 分析亚组数据显示, PER 快速滴定组的停药率(30%)高于慢速滴定组(12%)<sup>[77]</sup>(Ⅱ级证

据)。前述包含 3 563 例儿童和青少年癫痫患者的系统评价中,研究者探讨 PER 对儿童和青少年癫痫行为和精神状态的分析中发现,在患有难治性癫痫的青少年中,除高剂量和/或快速滴定 PER 外,潜在精神障碍也是发生或恶化精神行为结局(如愤怒、攻击性和易激惹)的危险因素(Ⅱ级证据)<sup>[65]</sup>。此外,近 50% 的患者常被诊断为神经精神疾病合并癫痫<sup>[78]</sup>。这些发现提示,在评估 PER 导致的 AE 时,必须考虑既往存在的精神和行为合并症<sup>[79]</sup>。

由于 PER 经肝代谢,需要关注肝脏损害患者的用药情况。已有研究显示,PER 肝毒性低,不会明显增加肝脏损害的风险。研究表明,在轻度肝功能不全和中度肝功能不全患者中总 PER 药时曲线下面积(area under curve, AUC)分别比肝功能正常患者增加了 0.5 和 2.55 倍,其中游离 PER 的 AUC 分别增加了 1.81 和 3.28 倍<sup>[80]</sup>(Ⅳ级证据),故说明书推荐对于轻中度肝损患者 PER 日剂量不超过 8 mg。一项纳入 194 例儿童癫痫患者的前瞻性观察性研究发现,患者的总胆红素水平与 PER 的体内清除率呈负相关关系<sup>[81]</sup>(Ⅲ级证据)。因此,当用于轻中度肝功能不全儿童癫痫治疗时,应考虑减少 PER 剂量以防止血药浓度过高相关 AE,避免用于重度肝损患者。

**【推荐意见 17】**吡仑帕奈总体耐受性和安全性良好,如出现不良事件,可通过剂量、滴定速度调整进行管理。当给予合并潜在精神障碍或轻中度肝功能不全患者时,应考虑适当减少吡仑帕奈剂量、降低滴定速度以降低不良事件风险,避免用于重度肝损患者(证据等级:Ⅰ~Ⅳ级;推荐强度:推荐;共识率:97.78%)。

## 9 对于儿童癫痫患者,应用吡仑帕奈是否需要监测血药浓度?

PER 符合一级药代动力学,血药浓度随给药剂量的增加而升高,通常无需开展血药浓度监测。相较于成人,儿童药代动力学有其特殊性,体内药物代谢的速度通常较成人更快。一项纳入 2~12 岁儿童癫痫患者的开放标签探索性研究评估了 PER 混悬液的药代动力学特征,并与既往 12 岁以上患者的研究数据进行比较,发现 PER 的药代动力学与年龄、体重无关,联用 EIASM 会增加 PER 清除率,但这一影响也与年龄无关<sup>[82]</sup>。中国一项纳入 135 例儿童癫痫患者回顾性研究显示,与 ≥12 岁年龄组相比,年龄较小组(<4 岁和 4~11 岁)给予了较高的体重调整剂量,浓度剂量比(concentration-

to-dose ratio, CDR) 仍较低,该研究同样发现联用 EIASM(卡马西平或奥卡西平)显著降低 PER 的 CDR<sup>[83]</sup>。提示对于 <12 岁儿童患者可能需要更高剂量的 PER,且需要考虑儿童患者是否联用 EIASM。一项纳入 80 例儿童癫痫的中国回顾性研究也发现,1~4 岁患者的谷浓度剂量比是 4~≤12 岁患者的一半<sup>[84]</sup>。此外,多项研究发现,代谢酶基因多态性影响中国儿童癫痫患者的 PER 血浆浓度。一项纳入 102 例癫痫患者的前瞻性研究发现,CYP3A4\*10 中 GC 基因型患者的 PER 血药浓度显著高于 CC 基因型患者<sup>[85]</sup>;CYP3A5\*3 中 CC 基因型患者的 PER 血药浓度显著高于 CT 基因型患者和 TT 基因型患者<sup>[86]</sup>。

不论是儿童还是成人患者,PER 治疗有效者的血药浓度差异均很大。在一项纳入 763 例儿童、青少年及成人癫痫患者的病例对照研究中,达到 50% 有效患者的 PER 中位血药浓度为 351 ng/mL(四分位范围为 191~603 ng/mL),该研究建议将 PER 目标浓度设置为 200~600 ng/mL<sup>[87]</sup>。而在纳入 12 岁以上癫痫患者的Ⅲ期临床试验及回顾性研究中,应答患者的血药浓度范围分别为 180~980 ng/mL<sup>[88]</sup>和 85~1 500 ng/mL<sup>[89]</sup>。一项纳入 6 月龄~16 岁儿童癫痫的回顾性研究结果显示应答者与非应答者间的血药浓度无显著差异<sup>[90]</sup>。另一项回顾性研究也表明应答者与非应答者间的 CDR 无显著差异<sup>[74]</sup>。此外,有研究发现 PER 血药浓度与 AE 的发生有相关性。前述纳入 763 例患者的病例对照研究显示,PER 血药浓度>600 ng/mL 患者的 AE 发生率是血药浓度<300 ng/mL 患者的 7.9 倍<sup>[87]</sup>。另一项回顾性研究发现 PER 血药浓度>400 ng/mL 的所有患者均出现嗜睡<sup>[90]</sup>。然而,在另一项纳入中国 80 例 1~12 岁儿童癫痫的回顾性研究发现,有 AE 和无 AE 患者之间 PER 浓度无显著差异<sup>[84]</sup>。对于中国儿童癫痫 PER 血药浓度与 AE 的相关性有待进一步研究探寻。

2008 年 ILAE 关于治疗药物监测的立场文件所示:当患者个体达到预期的临床疗效时,确定个体治疗浓度,该浓度可在随后的时间用于评估药物响应变化的潜在原因<sup>[91]</sup>。需要强调的是,临床决策绝不能仅根据药物浓度,而是综合考虑患者病史、合并用药、临床体征和症状的信息,以及任何相关的其他实验室信息等因素。此外,根据该立场文件,在有充足临床数据前提下,建议为患者建立个体参考值<sup>[91]</sup>,以实现更为精准安全的治疗管理。

**【推荐意见 18】**对于儿童癫痫患者,应用吡仑帕奈可不常规进行血药浓度监测。若存在 4 岁

以下、CYP3A5\*3、CYP3A4\*10 基因多态性、联用 EIASM、出现严重不良反应等因素时,可根据患者的个体化情况并结合医疗机构条件进行血药浓度监测(推荐强度:推荐;共识率:97.78%)。

## 10 总结

本共识以循证医学为依据,通过系统文献研究与专家论证方法,围绕吡仑帕奈在儿童癫痫各发作类型、4岁以下儿童、综合征治疗中的疗效,以及给药方案、安全性管理和血药浓度监测等临床关键问题,提出了较为全面且具针对性的指导建议。期待未来更多详实的研究数据与丰富的临床实践经验,能进一步优化吡仑帕奈在儿童癫痫治疗中的应用,推动儿童癫痫诊疗水平迈向新高度。

中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

操德智、陈蕾、崔宁、翟瑄、丁晶、杜丽君、樊红彬、高峰、郭崇伦、郭强、郭燕舞、韩蕴丽、洪波、胡杰、贾天明、姜玉武、蒋莉、康德智、李海峰、李玲、李其富、李文玲、李云、林卫红、凌至培、刘仕勇、刘翔宇、刘晓鸣、刘智胜、龙莉莉、欧绍武、钱若兵、孙岩、汤春辉、田茂强、田梅、王慧芳、王菊莉、王群、王天成、王新军、王雄飞、郭巍、吴迪、谢涵、徐纪文、闫宇翔、杨光路、杨丽白、杨小枫、于晓莉、张建昭、张赟健、赵国光、赵婷婷、赵秀鹤、周文静、朱丹、朱遂强

中华医学会儿科学分会神经学组(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

卞广波、陈永前、方方、甘靖、高峰、高丽、郭静竹、韩虹、韩金芬、韩蕴丽、洪思琦、胡君、季涛云、姜玉武、李保敏、李玲、梁建民、廖建湘、刘艳、刘智胜、罗蓉、彭镜、秦炯、孙丹、孙岩、汤春辉、田茂强、王春雨、张俊梅、王纪文、王家勤、王荣、王守磊、吴德、吴华平、杨光、杨光路、杨健、杨思达、杨志仙、张利亚、张玉琴、赵蓉、郑帼、周骞平、周水珍、嵯志红

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。本专家共识旨在通过制订策略、提供循证框架来帮助临床医生进行临床决策,不具法律效力。医生必须根据患者的个体情况选择最适合的治疗方案。遵守这些意见并不能确保患者在每种情况下均能获得满意的治疗效果。

## 参考文献

1 Yu PM, Ding D, Zhu GX, *et al.* International bureau for epilepsy survey of children, teenagers, and young people with epilepsy: data

in China. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(1): 99-104.

- 2 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版). *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703.
- 3 American Academy of Neurology. Clinical practice guideline process manual, 2011 Ed. St. Paul, 2011.
- 4 Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406.
- 5 Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, *et al.* GRADE guidelines: going from evidence to recommendation determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 726-735.
- 6 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册(2023修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 7 Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, *et al.* Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 00: 1-20. Online ahead of print.
- 8 Potschka H, Trinka E. Perampanel: does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 22-36.
- 9 Perversi F, Costa C, Labate A, *et al.* The broad-spectrum activity of perampanel: state of the art and future perspective of AMPA antagonism beyond epilepsy. *Front Neurol*, 2023, 14: 1182304.
- 10 Wang T, Li L, Sun F, *et al.* Efficacy and safety of perampanel for the treatment of epilepsy in adolescents: a meta-analysis. *Int J Neurosci*, 2023, 133(9): 1008-1016.
- 11 Flamini R, Fogarasi A, Omatsu H, *et al.* Long-term safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (ages 4 to <12 years) with inadequately controlled focal-onset seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1097-1109.
- 12 Ji TY, Ding YF, Zhang YQ, *et al.* Investigation of efficacy, safety and tolerability of perampanel monotherapy in children with newly-diagnosed epilepsy in routine clinical practice in China: a multicenter prospective observational study. *World J Pediatr*, 2025. Online ahead of print.
- 13 Trinka E, Lattanzi S, Carpenter K, *et al.* Exploring the evidence for broad-spectrum effectiveness of perampanel: a systematic review of clinical data in generalized seizures. *CNS Drugs*, 2021, 35(8): 821-837.
- 14 Fan PF, Zhuo C, Huang M. Efficacy and safety of perampanel for epilepsy: a systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(13): 6027-6039.
- 15 Toledano Delgado R, García-Morales I, Parejo-Carbonell B, *et al.* Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: experience from a national multicenter registry. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1109-1119.
- 16 Fujimoto A, Enoki H, Hatano K, *et al.* Replacement of valproic acid with new anti-seizure medications in idiopathic generalized epilepsy. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4582.
- 17 Mir A, Alghamdi A, Alotaibi W, *et al.* A systematic review of the efficacy of perampanel as treatment for myoclonic seizures and symptomatic myoclonus. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 633-646.
- 18 Wang XH, Ji TY, Liu MM, *et al.* Effectiveness and safety of perampanel for pediatric patients with epilepsy: a real-world study from China. *Pediatric Investigation*, 2025, 00: 1-9. Online ahead of print.
- 19 马湖萍, 任蓉, 侯梅, 等. 新型抗癫痫发作药物吡仑帕奈添加治疗0~18岁儿童难治性癫痫的临床观察研究. *中国全科医学*, 2025, 28(2): 250-256.
- 20 Qu R, Dai Y, Chen X, *et al.* Effectiveness and safety of perampanel

- in Chinese paediatric patients (2-14 years) with refractory epilepsy: a retrospective, observational study. *Epileptic Disord*, 2021, 23(6): 854-864.
- 21 Chang FM, Fan PC, Weng WC, *et al.* The efficacy of perampanel in young children with drugresistant epilepsy. *Seizure*, 2020, 75: 82-86.
  - 22 张捷, 谢涵, 邓洞, 等. 基于随访 6 个月疗效结局的加用吡仑帕奈治疗儿童药物难治性癫痫的单中心前瞻性队列研究. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(4): 269-274.
  - 23 Alyazidi AS, Muthaffar OY, Bamaga AK, *et al.* The therapeutic role of perampanel in treating pediatric patients with dravet syndrome: a scoping review. *Cureus*, 2024, 16(7): e65017.
  - 24 中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组. Dravet 综合征诊断与治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 1-11.
  - 25 Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, *et al.* Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 866-74.
  - 26 Muthaffar OY, Bamaga AK, Alyazidi AS, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Transl Pediatr*, 2024, 13(4): 584-595.
  - 27 Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*, 2019, 154: 34-38.
  - 28 Lin KL, Lin JJ, Chou ML, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: The first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy Behav*, 2018, 85: 188-94.
  - 29 Qu R, Dai Y, Qu X, *et al.* Use of perampanel in children with refractory epilepsy of genetic aetiology. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 687-695.
  - 30 Miao P, Zhu X, Jin W, *et al.* Efficacy of perampanel in pediatric epilepsy with known and presumed genetic etiology. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(8): 1374-1382.
  - 31 中国抗癫痫协会创新与转化专委会. Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 187-195.
  - 32 Vossler DG, Porter BE, Kira R, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized trial. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 379-393.
  - 33 Auvin S, Dozieres B, Ilea A, *et al.* Use of perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 74: 59-63.
  - 34 Matricardi S, Cesaroni E, Bonanni P, *et al.* Long-term effectiveness of add-on perampanel in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A multicenter retrospective study. *Epilepsia*, 2023, 64(6): e98-e104.
  - 35 Alonso-Singer P, Aguilar-Amat Prior MJ, Oliva-Navarro J, *et al.* Perampanel as adjuvant treatment in epileptic encephalopathies: a multicenter study in routine clinical practice. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108836.
  - 36 Matsuura R, Hamano SI, Ikemoto S, *et al.* Adjunctive perampanel therapy for patients with epileptic spasms. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e15364.
  - 37 Li X, Gao K, Li Y, *et al.* Effective treatment of NR2F1-related epilepsy with perampanel. *Acta Epileptologica*, 2024, 6(1): 3.
  - 38 Sanlidag B, Köken ÖY, Temel EÜ, *et al.* Benign epilepsy with centrottemporal spikes: is there a thalamocortical network dysfunction present? *Seizure*, 2020, 79: 44-48.
  - 39 Yue X, Liu XM, Chen J, *et al.* The efficacy and cognitive impact of perampanel monotherapy in patients with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: a retrospective analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 1263-1271.
  - 40 岳璇, 刘晓鸣, 陈娇, 等. 吡仑帕奈单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫疗效观察及安全性研究. *癫痫杂志*, 2023, 9(5): 388-392.
  - 41 闫婷, 杜丽君, 李晓媛, 等. 吡仑帕奈单药和添加治疗儿童癫痫伴睡眠中癫痫性电持续状态的疗效及安全性研究. *实用药物与临床*, 2024, 27(9): 668-672.
  - 42 Hirsch E, French J, Scheffer IE, *et al.* ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1475-1499.
  - 43 Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, *et al.* Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 2020, 80: 115-123.
  - 44 Villanueva V, Montoya J, Castillo A, *et al.* Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: the 12-month GENERAL study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1740-1752.
  - 45 Operto FF, Orsini A, Sica G, *et al.* Perampanel and childhood absence epilepsy: a real life experience. *Front Neurol*, 2022, 13: 952900.
  - 46 Montoya Gutiérrez FJ, Díaz Román M, Cerveró Albert D. Electro-clinical analysis of epilepsy patients with generalized seizures on adjunctive perampanel treatment. *Epilepsy Res*, 2020, 165: 106378.
  - 47 Singh K, Shah YD, Luciano D, *et al.* Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav*, 2016, 61: 41-45.
  - 48 Mai J, Li H, He Y, *et al.* Efficacy and safety of perampanel as the first add-on therapy for children with epilepsy: A real-world multicenter prospective observational study. *Seizure*, 2024, 117: 44-49.
  - 49 易珈沁, 孙丹. 吡仑帕奈添加治疗儿童癫痫疗效及安全性: 一项单中心回顾性观察性研究. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(10): 779-784.
  - 50 Lim GY, Chen CL, Chan Wei Shih D. Utility and safety of perampanel in pediatric FIRES and other drug-resistant epilepsies. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211055335.
  - 51 Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, *et al.* Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: a population-based study. *Epilepsia Open*, 2017, 2(1): 76-83.
  - 52 Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, *et al.* Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*, 2017, 89(9): 893-899.
  - 53 Bosch DG, Boonstra FN, Gonzaga-Jauregui C, *et al.* NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(2): 303-309.
  - 54 Chen CA, Bosch DG, Cho MT, *et al.* The expanding clinical phenotype of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: 20 new cases and possible genotype-phenotype correlations. *Genet Med*, 2016, 18(11): 1143-1150.
  - 55 Wang T, Wang J, Dou Y, *et al.* Clinical characteristics and prognosis in a large paediatric cohort with status epilepticus. *Seizure*, 2020, 80: 5-11.
  - 56 儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识 (2022). *癫痫杂志*, 2022, 8(5): 383-389.
  - 57 Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2022, 128: 108583.
  - 58 Wachiropathum P, Nabangchang C, Likasitthananon N, *et al.*

- Efficacy of oral perampanel in status epilepticus and acute repetitive seizures in children at a tertiary care hospital in Thailand. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107964.
- 59 关月, 张筱芳, 牟菲, 等. 新型抗癫痫药吡仑帕奈治疗儿童癫痫持续状态4例并文献复习. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(16): 1680-1682.
- 60 Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH, *et al*. Expert opinion: managing sleep disturbances in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108341.
- 61 Xu S, Xu ZY, Zheng Y, *et al*. Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures: A real-world experience in eastern China. *Seizure*, 2023, 110: 231-237.
- 62 Wang Q, Xu Y, Chen Y, *et al*. Effectiveness and safety of perampanel as adjunctive therapy among Chinese patients with focal-onset epilepsy: A real-world prospective observational study. *Epilepsy Behav*, 2022, 136: 108937.
- 63 Kanemura H, Sano F, Hoshino H, *et al*. Efficacy of perampanel in epilepsy patients with autism spectrum disorder. *Epilepsy Res*, 2021, 170: 106550.
- 64 Gupta S, Hwang Y, Ludwig N, *et al*. Case report: Off-label use of low-dose perampanel in a 25-month-old girl with a pathogenic SYNGAP1 variant. *Front Neurol*, 2023, 14: 1221161.
- 65 Scorrano G, Lattanzi S, Salpietro V, *et al*. The cognitive and behavioural effects of perampanel in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review. *J Clin Med*, 2024, 13(2): 372.
- 66 Witt JA, Helmstaedter C. The impact of perampanel on cognition: a systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure*, 2022, 94: 107-111.
- 67 Snoeijen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Tan IY, *et al*. Evaluation of perampanel in patients with intellectual disability and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 66: 64-67.
- 68 Coombs ID, Ziobro J, Krotov V, *et al*. A gain-of-function GRIA2 variant associated with neurodevelopmental delay and seizures: functional characterization and targeted treatment. *Epilepsia*, 2022, 63(12): e156-e163.
- 69 吴晔, 操德智, 冯建华, 等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议. *癫痫杂志*, 2022, 8(2): 95-4576.
- 70 Lee WT, Chan DWS, Gulati S, *et al*. Role of perampanel in the management of pediatric epilepsies in Asia: expert opinion. *Pediatr Neurol*, 2024, 151: 5-16.
- 71 Lavu A, Aboulatta L, Abou-Setta AM, *et al*. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Seizure*, 2022, 102: 54-60.
- 72 Sun S, Li X, Liu X. Efficacy, tolerability and safety of perampanel in children and adolescents with epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Brain Dev*, 2023, 45(5): 260-269.
- 73 Chu H, Zhang X, Shi J, *et al*. Antiseizure medications for idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*, 2023, 270(10): 4713-4728.
- 74 Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, *et al*. Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure*, 2019, 73: 75-78.
- 75 Chung S, Williams B, Dobrinsky C, *et al*. Perampanel with concomitant levetiracetam and topiramate: Post hoc analysis of adverse events related to hostility and aggression. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 79-85.
- 76 Hsu WW, Sing CW, He Y, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs*, 2013, 27(10): 817-827.
- 77 Hou LY, Yang JJ, Zhang X, *et al*. Efficacy and tolerability of perampanel in patients with seizures in real-world clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1139514.
- 78 Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(2): 106-116.
- 79 Kanemura H, Sano F, Aihara M. Usefulness of perampanel with concomitant levetiracetam for patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(1): 197-203.
- 80 Eisai Co., Ltd (per FDA). Perampanel label. 2023.
- 81 Li S, Yi J, Tuo Y, *et al*. Population pharmacokinetics and dosing optimization of perampanel in children with epilepsy: a real-world study. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1687-1697.
- 82 Renfroe JB, Mintz M, Davis R, *et al*. Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from  $\geq 2$  to  $<12$  years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. *J Child Neurol*, 2019, 34(5): 284-294.
- 83 Wang H, Wang J, Lin B, *et al*. Effect of Age, Comedications, and CYP3A4/5 polymorphisms on perampanel exposure in Chinese pediatric patients with epilepsy. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(6): 737-743.
- 84 Li Y, Dong N, Qin YX, *et al*. Therapeutic drug monitoring of perampanel in children diagnosed with epilepsy: Focus on influencing factors on the plasma concentration-to-dose ratio. *Epilepsia Open*, 2022, 7(4): 737-746.
- 85 Zhao T, Li HJ, Zhang HL, *et al*. Effects of CYP3A4 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and efficacy of perampanel in Chinese pediatric patients with epilepsy. *Seizure*, 2024, 120: 142-149.
- 86 Zhao T, Feng JR, Zhang HL, *et al*. Effects of CYP3A5\*3 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of perampanel in Chinese pediatric patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*, 2024, 34(6): 184-190.
- 87 Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, *et al*. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 181-186.
- 88 Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 12-27.
- 89 Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, *et al*. Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: influence of concomitant antiepileptic drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2017, 39(4): 446-449.
- 90 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al*. Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 82-86.
- 91 Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, *et al*. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008, 49(7): 1239-1276.