

## · 指南 ·

# 新诊断癫痫初始抗癫痫发作药物治疗指南

中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组

通信作者:洪桢,四川大学华西医院神经内科,成都 610041,Email: hongzhengoog@aliyun.com.cn;肖波,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410013, Email: xiaobo\_xy@126.com;周东,四川大学华西医院神经内科,成都 610041,Email: zhoudong66@yahoo.de

**【摘要】** 癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病,抗癫痫发作药物(ASMs)治疗是最重要和最基本的癫痫治疗手段。研究结果表明,约一半的患者在使用初始 ASMs 后 1 年或更长时间内保持无癫痫发作,如果初始药物治疗失败,随着 ASMs 添加药物的增多,患者的发作控制增益将显著减少。因此,选择合适的初始药物对控制癫痫发作尤为重要。近年来,基于新分类框架下的有关新诊断癫痫初始药物治疗方案的证据不断涌现,因此,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组织相关专家讨论并撰写《新诊断癫痫初始抗癫痫发作药物治疗指南》,旨在为我国新诊断癫痫患者提供更加循证、规范及实用的诊疗方案。

**【关键词】** 癫痫; 初始药物; 治疗; 指南

## Guidelines for the initial anti-seizure medication treatment of newly diagnosed epilepsy

Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy

Corresponding authors: Hong Zhen, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: hongzhengoog@aliyun.com.cn; Xiao Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China, Email: xiaobo\_xy@126.com; Zhou Dong, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: zhoudong66@yahoo.de

**【Abstract】** Epilepsy is a common chronic brain disease. Anti-seizure medications (ASMs) are the mainstay of epilepsy treatment. Research suggests that about half of patients remain seizure-free for 1 year or longer when initially treated with ASMs. If the initial treatment proves ineffective, with the increase of drugs added to ASMs, the gain of seizure control in patients decreases significantly. Therefore, selecting the appropriate initial medication is vital for epilepsy management. In recent years, evidence regarding the initial drug treatment of newly diagnosed epilepsy within the context of a new classification framework has continued to emerge. Consequently, experts of the Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy have convened to craft the guidelines for initial drug treatment of newly diagnosed epilepsy. These guidelines are aimed at providing more evidence-based, standardized, and practical diagnostic and therapeutic options for individuals newly diagnosed with epilepsy in China.

**【Key words】** Epilepsy; Initial drug; Treatment; Guideline

**Conflicts of interest:** None declared

癫痫是中枢神经系统常见的疾病之一,已被世界卫生组织列为重点防治的五大神经精神疾

病之一。据世界卫生组织统计数据,全球大约有 5 000 万癫痫患者,每年新发患者超过 400 万,年发

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250409-00199

收稿日期 2025-04-09 本文编辑 郑晴

引用本文:中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 新诊断癫痫初始抗癫痫发作药物治疗指南 [J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(11): 1137-1151. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250409-00199.



中华医学会杂志社

Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 侵权必究

病率约为 61.4/100 000。国内流行病学资料显示,我国约有 1 000 万癫痫患者,癫痫的患病率为 4‰~7‰<sup>[1]</sup>。癫痫反复发作的危害严重,随着共病的增加、认知功能下降和医疗费用的上升,癫痫患者的生活质量逐渐下降,还面临着较高的受伤、致残、癫痫持续状态导致的死亡和癫痫猝死等风险。

抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 治疗是癫痫患者最重要、最基本的治疗,也是绝大部分癫痫患者的首选治疗方式。ASMs 的应用已走过了一个多世纪的历程。从传统 ASMs 一直到近年来接连上市的第三代 ASMs, 目前上市的已有 20 余种 ASMs, 但局灶性和全面性癫痫无发作率并未显著得到改善。从 20 世纪 80 年代开始, 对于 ASMs 的应用一直强调首选单药治疗。一项纳入 1 795 例新诊断癫痫患者的多中心研究结果显示<sup>[2]</sup>, 约有一半的患者在使用初始 ASMs 后 1 年或更长时间内保持无癫痫发作, 而如果初始药物治疗失败, 第二和第三种药物分别仅能使 11.6% 和 4.4% 的患者达到无癫痫发作, 并且随着 ASMs 添加数目的增多, 患者的发作控制增益显著减少。因此, 选择合适的初始药物对控制癫痫发作尤为重要。然而, 面对日益繁多的药物选择, 如何制定因药而异、因人而异的治疗策略是神经科医生与癫痫专科医生都要面临的课题。

制定合理的用药指导原则, 循证医学强调要使用当前最佳的临床证据, 如大型随机对照试验、队列研究、病例对照研究、系统评价等。近年来, 基于新分类框架下的有关新诊断癫痫初始药物治疗方案的证据不断涌现, 因此, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组织相关专家, 在国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 2013 抗癫痫药物单药治疗循证指南 (更新)<sup>[3]</sup>、美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN) 2018 年新发癫痫治疗指南<sup>[4]</sup>、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2022 年癫痫指南<sup>[5]</sup>, 以及 2011 版中华医学会《抗癫痫发作药物应用专家共识》<sup>[6]</sup>、2022 年版《中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南》<sup>[7]</sup>、2015 年版《新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识》<sup>[8]</sup>、2022 年《中国老年癫痫患者管理专家共识》<sup>[9]</sup> 和 2023 年版中国抗癫痫协会《癫痫临床诊疗指南》<sup>[1]</sup> 基础上, 结合相关文献, 讨论并撰写了《新诊断癫痫初始抗癫痫发作药物治疗指南》。本指南相较既往指南, 不仅总结了目前常见 ASMs 的

作用机制、用法用量及不良反应, 还根据牛津大学证据级别和推荐标准 (表 1), 更新了新的证据及抗癫痫发作新药的推荐, 旨在为我国新诊断癫痫患者提供更加循证、规范及实用的初始 ASMs 方案。

表 1 英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准

**Table 1** Evidence grading and recommendation standards of the Oxford University Medical Centre

推荐意见	证据级别	描述
A	1a	基于 RCT 的系统评估 (有同质性)
	1b	单个 RCT 研究
	1c	“全或无证据” (有治疗之前, 所有患者都死亡; 有治疗之后, 有患者存活。或者在有治疗之前, 一些患者死亡; 有治疗之后, 无患者死亡)
B	2a	基于队列研究的系统评估 (有同质性)
	2b	单个队列研究 (包括低质量 RCT: 如小于 80% 随访)
	3a	基于病例对照研究的系统评估 (有同质性)
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例报道 (低质量队列研究)
D	5	专家意见或评论

注: RCT: 随机对照试验

## 常见 ASMs 的作用机制、用法用量及不良反应

### 一、药物作用机制

20 世纪 80 年代之前共有 7 种主要的 ASMs 应用于临床, 习惯上称为传统 ASMs。20 世纪 80 年代以后国外开发并陆续上市了多种新型 ASMs, 按获批时间先后划分为第二代 (1980—2003 年) 和第三代 ASMs (2004 年及以后)。目前对于 ASMs 的作用机制尚未完全了解, 有些 ASMs 是单一作用机制, 而有些 ASMs 可能是多重作用机制。了解 ASMs 的作用机制是恰当地选择药物、了解药物之间相互作用的基础。以下是已知的 ASMs 可能的作用机制 (表 2)。

### 二、常用 ASMs 用法、用量及不良反应

表 3 为目前常见 ASMs 使用方法。减少治疗初始阶段的不良反应可以提高患者的依从性。通常从较小的剂量开始, 缓慢地增加剂量直至发作得到控制或最大可耐受剂量。

### 三、不良反应

所有的 ASMs 都可能产生不良反应, 其严重程度在不同个体有很大差异。大部分不良反应是轻微的, 但也有少数会危及生命, 因此应高度重视并尽可能避免最常见的不良反应, 包括对中枢神经系



**表 2** 目前临床使用的抗癫痫发作药物及其主要作用机制**Table 2** Currently used anti-seizure medications in clinical practice and their main mechanisms of action

抗癫痫发作药物	作用机制
卡马西平、苯妥英钠、奥卡西平、拉考沙胺	电压依赖性的钠通道阻滞剂
苯二氮䓬类	选择性增强 GABA <sub>A</sub> 介导的作用
苯巴比妥	增加脑内或突触的 GABA、选择性增强 GABA <sub>A</sub> 介导的作用、促进氯离子的内流
丙戊酸	增加脑内或突触的 GABA、钙通道阻滞剂
加巴喷丁	钙通道阻滞剂
拉莫三嗪	电压依赖性的钠通道阻滞剂、钙通道阻滞剂
左乙拉西坦、布立西坦	SV2A 载泡蛋白调节剂
托吡酯	电压依赖性的钠通道阻滞剂、选择性增强 GABA <sub>A</sub> 介导的作用、AMPA/红藻氨酸型谷氨酸受体拮抗剂、碳酸酐酶抑制剂
氨己烯酸	增加脑内或突触的 GABA
唑尼沙胺	电压依赖性的钠通道阻滞剂、钙通道阻滞剂
吡仑帕奈	AMPA 亚型谷氨酸受体拮抗剂
替加宾	增加脑内或突触的 GABA

注: GABA:  $\gamma$ -氨基丁酸; SV2A: 突触泡蛋白 2A 抗体; AMPA:  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异-唑丙酸

统的影响(镇静、嗜睡、头晕、共济失调、认知、记忆等)、对全身多系统的影响(血液系统、消化系统、体重改变、生育问题、骨骼健康等)和特异体质反应<sup>[10]</sup>。临床医生应选择合适的治疗方案以取得疗效和不良反应耐受方面的最佳平衡。根据其特点可以分为四类:剂量相关的不良反应、特异体质的不良反应、长期的不良反应及对妊娠的不良反应(表 4)。治疗过程中患者如果出现剂量相关的不良反应(如头晕、嗜睡、疲劳、共济失调等)可暂时停止增加剂量或酌情减少当前用量,待不良反应消退后再继续增加量至目标剂量。ASMs 对中枢神经系统的不良影响通常在治疗开始的最初几周明显,以后逐渐消退。

值得注意的是,过敏反应属于特异性免疫反应,与个体体质相关,不同于常规剂量依赖性不良反应。如芳香族 ASMs 卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、拉莫三嗪等易引发重度过敏反应(Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症等),与 HLA-B\*1502 基因阳性相关,且亚裔人群风险更高<sup>[11]</sup>。亚裔患者用卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪等芳香族抗癫痫药物前应检测 HLA-B\*1502 基因,并在新药起始后 1~3 周内密切观察皮肤反应。

## 新诊断癫痫初始药物治疗选择

### 一、初始 ASMs 治疗时机

前期研究结果显示,首次无明显诱因癫痫发作的患者在随后 2 年内早期复发风险为 21%~45%;癫痫的累积复发率随时间的延长而增加,但大多数复发发生在初次癫痫发作后的最初 2 年内<sup>[12-13]</sup>。多项研究结果表明,与复发风险相关的因素包括既往的脑损伤、脑电图显示有异常癫痫样放电、明显的脑部结构影像学异常及夜间发作;既往脑损伤相关的癫痫发作患者的复发风险约为无相关病史患者的 2.5 倍<sup>[14]</sup>。再发风险在首次发作后第 1 年最高,而累积发生率随时间延长不断增加;前期研究将首次非诱发发作的患者分为治疗组与未治疗组,结果显示,未治疗组的 2 年内累积复发率为治疗组的 2.8 倍<sup>[15]</sup>,提示在首次无明显诱因癫痫发作后立即使用 ASMs 可以降低 2 年内复发的风险,但立即使用 ASMs 并不能改善癫痫缓解的长期预后及提高其生活质量<sup>[16]</sup>。尽管如此,由于癫痫复发可能会导致严重的心理和社会后果,短期内癫痫复发的预防可能同样重要。患者在首次发作后接受恰当的癫痫相关驾驶、就业等方面的指导,可能会影响患者的用药选择<sup>[17]</sup>。ASMs 治疗的起始决定还应当结合患者的意愿。研究结果表明,与患者或其监护人进行充分的讨论,衡量用药的风险和收益后进行个体化的治疗方案选择,明显增加癫痫患者的生活质量和满意度<sup>[18]</sup>。因此,通常情况下,第二次癫痫发作后推荐开始用 ASMs 治疗。是否在首次癫痫发作后立即开始 ASMs 治疗应考虑再发风险增高的相关因素及患者个体因素进行综合评估。

近年来,现代癫痫诊疗学越来越强调癫痫病因学评估的核心地位,以及针对可治病因优先处理的重要性。ILAE 2017 年癫痫分类系统将癫痫病因分为六类:结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性、未知病因<sup>[19]</sup>,直接指导治疗决策。新诊断癫痫的处理,首先要区分是否有可识别的病因,并根据病因制定个体化策略,如发现明确的可治疗性病因,尤其是急性/亚急性病灶,包括:急性脑损伤:脑卒中(脑出血、脑梗死)、颅脑外伤(挫裂伤、颅内血肿)、脑手术后;颅内感染/炎症:脑炎、脑膜炎、脑脓肿;脑肿瘤:特别是生长迅速或位于皮质区的肿瘤;可逆性代谢紊乱:严重低血糖、低钠血症、尿毒症脑病;药物/毒物:某些药物过量或戒断、酒精戒断、毒物暴露;自身免疫性脑炎:如抗 N-甲基-D-天冬氨酸



表 3 常用抗癫痫发作药物的使用方法

Table 3 Usage methods of commonly used anti-seizure medications

药物名称及适用对象	起始剂量	增加剂量	维持剂量	最大剂量	服药次数(次/d)
卡马西平					
成人	100~200 mg/d	逐渐增加	400~1 200 mg/d	1 600 mg/d	2~3
儿童<6岁	5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	5~7 d 增加 1 次	10~20 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	400 mg	2
儿童≥6岁且<12岁	5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	每 2 周 增加 1 次 100 mg/d	400~800 mg/d	1 000 mg	2~3
氯硝西泮					
成人	1.5 mg/d	0.5~1.0 mg/3 d	4~8 mg/d	20 mg/d	3
儿童, 10 岁 以 下 或 体 重 < 30 kg	0.01~0.03 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	0.03~0.05 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	0.10~0.25 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	0.25 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2~3
苯巴比妥(鲁米那)					
成人	无	无	90 mg/d	250 mg/次, 500 mg/d	1~3
儿童	无	无	3~5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	1~3
苯妥英钠(大仑丁)					
成人	200 mg/d	逐渐增加	250~300 mg/d	400~500 mg/d	2~3
儿童	5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	逐渐增加	4~8 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	250 mg	2~3
扑痫酮(扑米酮)					
成人及≥8岁儿童	50 mg/d, 1 次晚服	逐渐增加	750 mg/d	1 500 mg/d	3
儿童<8岁	50 mg/d, 1 次服 5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	逐渐增加	375~700 mg/d 或 10~25 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>		3
丙戊酸					
成人	5~10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	逐渐增加	600~1 200 mg/d	1 800 mg/d	2~3
儿童	15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	逐渐增加	20~30 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	40~50 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2~3
加巴喷丁					
成人	300 mg/d	300 mg/d	900~1 800 mg/d	2 400~3 600 mg/d	3
儿童	12 岁 以 下 剂 量 未 定, 12~18 岁 剂 量 同 成 年 人	12 岁 以 下 剂 量 未 定, 12~18 岁 剂 量 同 成 年 人	12 岁 以 下 剂 量 未 定, 12~18 岁 剂 量 同 成 年 人	12 岁 以 下 剂 量 未 定, 12~18 岁 剂 量 同 成 年 人	3
老人	首次剂量由肌酐清除率决定 清除率决定	由肌酐清除率决定	由肌酐清除率决定	由肌酐清除率决定	3
拉莫三嗪					
单药治疗					
成人	50 mg/d	25 mg/周	100~200 mg/d	500 mg/d	2
儿童	0.3 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	0.3 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2~10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2
与肝酶诱导类的 ASMs 合用					
成人	50 mg/d	每 2 周 50 mg	100~200 mg/d	200 mg/d	2
儿童	0.6 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	0.6 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	5~15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2
与丙戊酸类药物合用					
成人	12.5 mg/d	每 2 周 12.5 mg	100~200 mg/d	200 mg/d	2
儿童	0.15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	0.15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	1~5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2
拉考沙胺					
成人	100 mg/d	每周 100 mg/d		400 mg/d	2
儿童	2 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	每周 2 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	6~12 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (体重 11~30 kg)	12 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (体重 11~30 kg)	2
			4~8 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (体重 30~50 kg)	8 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (体重 30~50 kg)	
左乙拉西坦					
成人	1 000 mg/d	每 2 周 500~1 000 mg	1 000~4 000 mg/d	4 000 mg/d	2
儿童	10~20 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	每周 10~20 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	20~60 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	60 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2



续表 3

药物名称及适用对象	起始剂量	增加剂量	维持剂量	最大剂量	服药次数 (次/d)
奥卡西平					
成人	300 mg/d	每周 300 mg	600~1 200 mg/d	2 400 mg/d	2
儿童	8~10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	每周 10 mg/kg	20~30 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	45 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2
吡仑帕奈	2 mg/d	每 1~2 周 2 mg	4~8 mg/d	12 mg/d	1
托吡酯					
成人	25 mg/d	每周 25 mg	100~200 mg/d	200 mg/d	2
儿童	0.5~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	0.5~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	3~6 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	6 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	
唑尼沙胺					
成人	100~200 mg/d	每 1~2 周 100 mg	200~400 mg/d	400 mg/d	2
儿童	2~4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	每周 2~4 mg/kg	4~8 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	8 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2
布立西坦					
成人	100 mg/d	无	50~200 mg/d	200 mg/d	2
体重≥50 kg 儿童	50~100 mg/d	无	50~200 mg/d	200 mg/d	2
体重≥20 kg 且<50 kg 儿童	1.0~2.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	无	1.0~4.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	4.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2
体重≥11 kg 且<20 kg 儿童	1.0~2.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	无	1.0~5.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	5.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2
体重<11 kg 的儿童	1.5~3.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	无	1.5~6.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	6.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	2

受体脑炎、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 脑炎等。在这些情况下,优先处理原发病因,是控制癫痫发作的根本。如果病因明确且正在积极处理,且发作是急性的、很可能由该病因直接诱发(如卒中后 7 d 内的早期痫性发作多为局部水肿所致),可考虑暂不启动 ASMs<sup>[20]</sup>,但需谨慎评估癫痫反复发作的风险,如果病因处理疗程长,或已出现反复发作,或评估后短期内再发风险高(如大面积脑梗死、严重脑炎等),则应在处理病因的同时使用 ASMs 控制发作,预防癫痫持续状态和进一步脑损伤。待病因消除且稳定一段时间后,可考虑逐渐减停 ASMs<sup>[21]</sup>。

对于长间隔癫痫,目前尚无明确的定论。目前认为,虽然已有 2 次发作,但发作间隔期在 1 年以上,可以暂时推迟药物治疗<sup>[1]</sup>;一项研究纳入了 407 例首次无诱因发作的儿童,随访发现,第一次癫痫发作后 6 个月的第二次发作与复发可能性增加相关( $RR=1.7$ )<sup>[22]</sup>;而另有研究纳入 204 例首次无诱因发作的患者,发现前两次发作的间隔与再发风险无关<sup>[23]</sup>。对于一些年龄相关性儿童癫痫综合征,如伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫,ASMs 可以控制全面性癫痫发作,但不总是有助于治疗局灶性癫痫发作。对于大多数患儿,无论治疗与否,癫痫都会缓解<sup>[24]</sup>,部分患者发作并不频繁,因此并不是所有的患者及其家人都会选择药物治疗,应当与患者及其家属或照顾者充分讨论治疗与否的获益与风险,进而确定治疗方案。对于特殊类型癫痫,如反

射性癫痫也符合癫痫的诊断,但治疗上首先考虑去除诱发因素;在反射性癫痫的药物治疗方面,若发作类型和综合征尚不明确,可考虑广谱抗癫痫药物如左乙拉西坦、丙戊酸等均治疗有效<sup>[25]</sup>。

**推荐意见:**(1)是否在首次癫痫发作后立即开始 ASMs 治疗应基于个体评估,权衡复发风险与治疗的不良反应,并考虑患者意愿(I 级证据,A 级推荐)。(2)首次无明显诱因癫痫发作的成年患者应被告知,他们的癫痫复发风险在最初的 2 年内最高(I 级证据,A 级推荐)。(3)在以下情况下,癫痫复发的风险较高,建议可在首次癫痫发作后立刻开始 ASMs 治疗,包括既往的脑损伤(I 级证据,A 级推荐)、脑电图显示有异常癫痫样放电(I 级证据,A 级推荐)、明显的脑部结构影像学异常(I 级证据,A 级推荐)和夜间发作(II 级证据,B 级推荐)。(4)与第二次癫痫发作后再治疗相比,立即使用 ASMs 治疗可能会在首次发作后的 2 年内降低复发风险(II 级证据,B 级推荐),但可能不会改善生活质量(IV 级证据,C 级推荐)。(5)针对可治病因优先处理,需根据具体的病因类型、发作情况、风险因素进行精细化的个体决策。对于急性脑部新发病灶(如卒中、感染灶、血肿等),积极处理原发病灶是首要任务,ASMs 的使用是策略性的而非必须立即和长期使用的(II 级证据,B 级推荐)。(6)对于发作间隔期在 1 年以上的癫痫,可以暂时推迟药物治疗(IV 级证据,C 级推荐)。(7)反射性癫痫治疗上首先



表 4 抗癫痫发作药物常见的不良反应

Table 4 Common adverse reactions of anti-seizure medications

药物	剂量相关的不良反应	长期治疗的不良反应	特异体质不良反应	对妊娠的影响
卡马西平	复视、头晕、视物模糊、恶心、困倦、中性粒细胞减少、低钠血症	低钠血症	皮疹、再生障碍性贫血、Stevens-Johnson 综合征、肝损害	FDA 妊娠安全分级 D 级, 能透过胎盘屏障, 可能导致神经管畸形
氯硝西洋	常见: 镇静(成人比儿童更常见)、共济失调	易激惹、攻击行为、多动(儿童)	少见, 偶见白细胞减少	FDA 妊娠安全分级 D 级, 能透过胎盘屏障, 有致畸性及胎儿镇静、肌张力下降
苯巴比妥	疲劳、嗜睡、抑郁、注意力涣散、多动、易激惹(见于儿童)、攻击行为、记忆力下降	少见皮肤粗糙、性欲下降、突然停药可出现戒断症状, 焦虑、失眠等	皮疹、中毒性表皮溶解症、肝炎	FDA 妊娠安全分级 D 级, 能透过胎盘屏障, 可发生新生儿出血
苯妥英钠	眼球震颤、共济失调、厌食、恶心、呕吐、攻击行为、巨幼红细胞性贫血	痤疮、齿龈增生、面部粗糙、多毛、骨质疏松、小脑及脑干萎缩(长期大量使用)、性欲缺乏、维生素 K 和叶酸缺乏	皮疹、周围神经病、Stevens-Johnson 综合征、肝毒性	FDA 妊娠安全分级 D 级, 能透过胎盘屏障, 可能导致胎儿头面部畸形、心脏发育异常、精神发育缺陷及新生儿出血
扑痫酮	同苯巴比妥	同苯巴比妥	皮疹、血小板减少、狼疮样综合征	FDA 妊娠安全分级 D 级, 同苯巴比妥
丙戊酸钠	震颤、厌食、恶心、呕吐、困倦	体重增加、脱发、月经失调或闭经、多囊卵巢综合征	肝毒性(尤其在 2 岁以下的儿童)、血小板减少、急性胰腺炎(罕见)、丙戊酸钠脑病	FDA 妊娠安全分级 D 级, 能透过胎盘屏障, 可能导致神经管畸形及新生儿出血
加巴喷丁	嗜睡、头晕、疲劳、复视、感觉异常、健忘	较少	罕见	FDA 妊娠安全分级 C 级
拉莫三嗪	复视、头晕、头痛、恶心、呕吐、困倦、共济失调、嗜睡	攻击行为、易激惹	皮疹、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮溶解症、肝衰竭、再生障碍性贫血	FDA 妊娠安全分级 C 级
拉考沙胺	头晕、头痛、恶心, 复视, PR 间期延长	较少	无报告	FDA 妊娠安全分级 C 级
左乙拉西坦	头痛、困倦、易激惹、感染	较少	无报告	FDA 妊娠安全分级 C 级
奥卡西平	疲劳、困倦、复视、头晕、共济失调、恶心	低钠血症	皮疹	FDA 妊娠安全分级 C 级
吡仑帕奈	头晕、嗜睡、头痛、疲劳、易怒、恶心和跌倒	较少	无报告	FDA 妊娠安全分级 C 级
托吡酯	厌食、注意力障碍、语言障碍、记忆障碍、感觉异常、无汗	肾结石、体重下降	急性闭角性青光眼(罕见)	FDA 妊娠安全分级 C 级
布立西坦	嗜睡和疲劳	较少	无报告	FDA 妊娠安全分级 C 级

注: \*美国食品药品监督管理局(FDA)根据药物对动物或人类所具有的不同程度的致畸性, 将药物对妊娠的影响分为 5 级: A 级: 妊娠头 3 个月的孕妇充分的良好对照研究没有发现对胎儿的危害(并且也没有在其后 6 个月具有危害性的证据), 此类药物对胎儿的影响甚微。B 级: 动物研究没有发现对胎仔的危害, 但在孕妇没有充分的良好对照的研究; 或动物研究发现对胎仔有危害, 但对孕妇的充分的良好对照的研究没有发现对胎儿的危害。此类药品对胎儿影响较小。C 级: 动物研究结果表明, 药物对胎仔有致畸或杀死胚胎的作用, 但对孕妇没有充分的良好对照的研究; 或对孕妇没有研究, 也没有动物研究, 此类药品必须经过医师评估, 权衡利弊后才能使用。D 级: 有危害人类胎儿的明确证据, 但在某些情况下(如孕妇存在严重的、危及生命的疾病, 没有更安全的药物可供使用, 或药物虽安全但使用无效)孕妇用药的益处大于危害。X 级: 动物或人类研究结果表明, 能导致胎儿异常; 或根据人类和动物用药经验, 有危害胎儿的明确证据; 孕妇使用药物显然没有益处; 禁用于怀孕或可能怀孕的妇女。

考虑去除诱发因素(IV 级证据, C 级推荐)。

## 二、新诊断癫痫初始药物选择

研究报告结果显示, 近 50% 新诊断的癫痫患者可以通过服用初始 ASMs 方案达到临床无发

作<sup>[2, 26]</sup>, 推荐的初治方案均为单药治疗。单药治疗时, 由于其药代动力学单纯、药物间相互作用少、不良反应少、服用方便、价格较低、依从性好, 被多个国际国内癫痫临床诊疗指南推荐作为新诊断癫痫



药物治疗的首选模式。一项超 20 年的前瞻性研究纳入了 525 例癫痫患者随访癫痫用药及用药结局<sup>[26]</sup>,结果显示,近半数患者在第一种 ASM 使用后实现癫痫无发作;而第一种药物治疗失败更换第二种药物,实现癫痫无发作的比例下降至 9%,更换第三种 ASM 后实现癫痫无发作的比例下降至 1%。因此,初始治疗的药物选择非常重要,选药正确可以增加治疗的成功率和依从性,而第一种 ASM 治疗失败增加了其他药物耐受性的可能。

不同的 ASMs 对不同的癫痫发作类型及综合征疗效不同,有些药物可能增加某些特殊癫痫发作类型的发作频率及程度<sup>[27-28]</sup>。因此,在选择初始药物时应根据癫痫发作类型和综合征选药,药物选择不当可能加重特定类型癫痫发作。根据发作类型和综合征分类选择药物仍是癫痫治疗的基本原则。同时,初始用药还需要考虑以下因素如禁忌证、可能的不良反应、达到治疗剂量的时间、服药次数及恰当的剂型、特殊治疗人群(如育龄期妇女、哺乳期妇女、老人等)的需要、共患病、药物之间的相互作用、药物来源、可及性和费用及其患者或监护人的意愿等进行个体化治疗。

在局灶性癫痫方面,一篇系统综述纳入了 89 项前期研究,发现对于局灶性癫痫患者,卡马西平、拉莫三嗪及左乙拉西坦在治疗失败率和癫痫控制方面表现最佳<sup>[29]</sup>。英国 2007 年一项随机对照试验纳入 1 721 例患者,比较了卡马西平、加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平及托吡酯治疗部分癫痫的有效性,发现就治疗失败时间而言,拉莫三嗪优于卡马西平、加巴喷丁和托吡酯,与奥卡西平相比具有非显著优势<sup>[30]</sup>。一项研究纳入 271 例新诊断局灶性癫痫患者,比较了奥卡西平与左乙拉西坦的有效性,发现奥卡西平单药治疗效果显著优于左乙拉西坦<sup>[31]</sup>。2013 年,在 ILAE 对成人新发癫痫初始单药治疗相关的循证医学证据文献回顾中,有两项分别纳入 579 例和 583 例新发局灶性癫痫患者的随机双盲对照研究结果提示,左乙拉西坦、唑尼沙胺单药治疗效果与卡马西平相当<sup>[32]</sup>。卡马西平/奥卡西平/拉莫三嗪/左乙拉西坦在 2016 年 NICE 指南中被推荐作为局灶性癫痫中的一线治疗。2021 年的 SANAD II 研究比较了左乙拉西坦、唑尼沙胺与拉莫三嗪在新诊断局灶性癫痫中的有效性,纳入 990 例患者,随访 2 年,发现与拉莫三嗪相比,左乙拉西坦治疗后 12 个月患者症状缓解时间未达到非劣性终点,而唑尼沙胺达到非劣性终点<sup>[33]</sup>。成本效

益分析结果表明拉莫三嗪优于左乙拉西坦或唑尼沙胺,提示拉莫三嗪作为局灶性癫痫一线用药的可能优势。

左乙拉西坦在新诊断局灶性癫痫患者的治疗中发挥的作用也得到了证实。一项研究纳入 574 例新诊断局灶性癫痫患者,证实成年局灶性癫痫患者的单药治疗中,左乙拉西坦在第 24 周的无癫痫发作和不良事件导致的治疗停药率方面不劣于奥卡西平<sup>[34]</sup>。另有研究纳入 409 例新诊断癫痫患者,结果证实新诊断的局灶性和全面性癫痫中,左乙拉西坦和拉莫三嗪的疗效和耐受性没有显著差异,左乙拉西坦组的滴定速度更快<sup>[35]</sup>。在儿童患者中,一项研究纳入 102 例接受左乙拉西坦单药治疗的儿童患者,证实左乙拉西坦单药治疗在儿童癫痫患者中的有效性<sup>[36]</sup>。此外,一项研究纳入儿童局灶性癫痫患者 229 例,比较左乙拉西坦与卡马西平的有效性与安全性,证实与卡马西平相比,左乙拉西坦可能具有更好的疗效和更低的不良反应风险<sup>[37]</sup>。在妊娠期癫痫患者中,左乙拉西坦与拉莫三嗪均表现出较好的安全性。一项研究纳入妊娠早期使用左乙拉西坦的 364 例患者,发现妊娠早期的左乙拉西坦暴露不会导致出生缺陷的风险增加<sup>[38]</sup>。另一项研究纳入了 671 例妊娠期癫痫患者,结果证实对于育龄癫痫女性,左乙拉西坦单药治疗可被视为丙戊酸更安全的替代品<sup>[39]</sup>。

部分研究结果提示,唑尼沙胺在新诊断局灶性癫痫患者的治疗中具有较好的有效性与安全性。一项随机对照研究纳入 583 例新诊断为局灶性癫痫的成年患者,比较唑尼沙胺与卡马西平缓释剂型在新诊断局灶性癫痫患者中的安全性与耐受性,结果证实唑尼沙胺的疗效不劣于卡马西平缓释剂型<sup>[40]</sup>。此外,一项研究通过长期随访比较了唑尼沙胺与卡马西平在新诊断局灶性癫痫中的长期安全性和有效性,该研究纳入 137 例新诊断局灶性癫痫患者,证实唑尼沙胺单药治疗在新诊断的成年局灶性癫痫方面表现出良好的长期安全性和维持疗效<sup>[41]</sup>。2018 年,AAN 新发癫痫药物治疗实践指南推荐拉莫三嗪作为成人局灶性癫痫的首选用药,其次为左乙拉西坦和唑尼沙胺。另外,丙戊酸作为传统的广谱抗癫痫药,对各种发作类型均有效,适用于局灶性癫痫的单药或添加治疗<sup>[42]</sup>,但长期服用耐受性不如拉莫三嗪、左乙拉西坦及第三代 ASMs 等新型药物,且对于线粒体脑病或育龄期女性应避免使用<sup>[43]</sup>。



全面性癫痫包括全面强直阵挛发作、肌阵挛发作、失神发作、强直或失张力发作等多种发作类型。2022年NICE指南将丙戊酸作为男性及非育龄期女性全面强直阵挛发作的首选用药。如果丙戊酸不适用则推荐优选拉莫三嗪或左乙拉西坦。对于有生育潜力的妇女,左乙拉西坦应是首选治疗药物。同时,2022年NICE指南也推荐丙戊酸作为男性及非育龄期女性肌阵挛发作及强直或失张力发作的一线单药治疗药物。在全面强直阵挛发作的药物治疗中,丙戊酸被认为是首选药物。一项系统综述纳入89项前期研究,发现丙戊酸钠治疗效果最佳;同时,在治疗失败方面,丙戊酸钠、拉莫三嗪与左乙拉西坦之间没有显著差异<sup>[29]</sup>。一项研究比较了丙戊酸钠与左乙拉西坦在新诊断全面性癫痫及未分类癫痫中的有效性,纳入患者520例并随访2年,结果证实对于新确诊的特发性全面性或难分类癫痫患者,左乙拉西坦在治疗效果及成本效益方面均劣于丙戊酸钠<sup>[44]</sup>。另有研究比较了拉莫三嗪、托吡酯与丙戊酸在全面性发作及无法分类的癫痫发作中的有效性,共纳入了716例癫痫患者,结果证实丙戊酸相比托吡酯具有更好的安全性,相比拉莫三嗪具有更好的有效性<sup>[45]</sup>。

失神发作的初始单药首选药物为丙戊酸和乙琥胺,其次为拉莫三嗪。2022年NICE指南推荐乙琥胺作为失神发作治疗的一线单药治疗药物。一项研究纳入了54例典型失神发作儿童,通过安慰剂对照研究发现拉莫三嗪单药治疗对儿童典型失神发作有效<sup>[46]</sup>;为比较乙琥胺、拉莫三嗪及丙戊酸在失神发作中的有效性及安全性,一项研究纳入了453例患儿,随访至第16周,发现乙琥胺和丙戊酸治疗无失败率相似且高于拉莫三嗪;同时乙琥胺与更多的注意力功能障碍有关<sup>[47]</sup>。而在长期随访中,在第12个月时乙琥胺和丙戊酸治疗无失败率依旧高于拉莫三嗪,且丙戊酸组发生导致停药的不良事件发生率较高,并且对注意力指标产生显著的负面影响,提示乙琥胺作为失神发作的初始单药治疗药物具有较好的有效性与安全性<sup>[48]</sup>。由于乙琥胺未在国内获批上市,多年以来我国针对失神发作这一发作类型或儿童失神癫痫这一癫痫综合征的用药指南均推荐丙戊酸、拉莫三嗪为一线药物。需注意的是,在选择拉莫三嗪作为失神发作治疗方案时需制订详细的滴定时间表并密切关注过敏反应。若乙琥胺、丙戊酸及拉莫三嗪均无法控制癫痫发作,氯巴占、托吡酯、唑尼沙胺、吡仑帕奈等ASMs均可考虑使用。

肌阵挛发作的一线治疗药物为丙戊酸、左乙拉西坦、托吡酯。一项研究比较了托吡酯与丙戊酸单药治疗在青少年肌阵挛发作(juvenile myoclonic epilepsy, JME)中的安全性与有效性,纳入了28例JME患者,在12周的维持期内,托吡酯的癫痫无发作率高于丙戊酸,提示托吡酯在青少年肌阵挛癫痫中具有较好的安全性与有效性<sup>[49]</sup>。另一项研究同样证实,在JME患者中,托吡酯可以用来替换丙戊酸且具有更少的不良反应<sup>[50]</sup>。一项有关托吡酯单药治疗JME患者的系统评价结果显示,在疗效方面,托吡酯和丙戊酸控制肌阵挛发作和全面性强直-阵挛发作差别不大<sup>[51]</sup>。一项前瞻性研究<sup>[52]</sup>以及近期荟萃分析<sup>[53]</sup>结果均显示氯硝西泮作为肌阵挛发作的辅助治疗药物有效。一项回顾性研究结果显示,唑尼沙胺对JME患者的失神发作、肌阵挛发作和全面性强直-阵挛发作均有效,且耐受性良好<sup>[54]</sup>。一项研究观察了32例JME患者以左乙拉西坦作为初始单药治疗药物的有效性与安全性,在12个月随访时,29例患者达到癫痫无发作,提示左乙拉西坦可能对治疗新诊断的JME患者有效<sup>[55]</sup>。此外,一项研究纳入543例女性特发性全面性癫痫患者,发现在JME患者中相比拉莫三嗪,左乙拉西坦的治疗失败风险更低<sup>[56]</sup>。唑尼沙胺与托吡酯作用机制相似,有新的证据表明,唑尼沙胺药物保留率、对认知的影响优于托吡酯<sup>[57]</sup>。2016年美国成人及青少年癫痫治疗专家共识推荐唑尼沙胺为特发性全面性癫痫和肌阵挛癫痫的一线治疗药物,2022年NICE指南推荐唑尼沙胺为局灶性发作、肌阵挛发作的单药或添加治疗药物。2023年中国抗癫痫协会指南也推荐唑尼沙胺为失神发作、肌阵挛发作的添加治疗药物。

随着第三代ASMs的问世,新诊断癫痫患者的用药也有了更大的选择空间。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准吡仑帕奈用于4岁以上患者局灶性癫痫的单药或联合治疗以及12岁以上患者全面强直阵挛发作的单药或联合治疗,拉考沙胺(儿童仅限口服)被批准用于4岁以上患者局灶性癫痫的单药或联合治疗及全面强直阵挛发作的添加治疗。近期意大利一项第三代抗癫痫药物之间的研究纳入960例患有癫痫(69.58%为局灶性癫痫),且使用这5种第三代ASMs(布立西坦、左乙拉西坦切换为布立西坦、醋酸艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈)中的其中一种作为初始治疗药物的成人癫痫



患者<sup>[58]</sup>。结果显示,治疗3年拉考沙胺保留率超80%,而其他第三代ASMs都有更高的停药风险,与男性相比,接受布立西坦初治的女性疗效更好( $OR=10.32, 95\%CI 1.55\sim 68.78$ )。

一项研究纳入888例受试者,比较了拉考沙胺和卡马西平缓释片在新诊断癫痫患者中的有效性与安全性,结果显示拉考沙胺达到非劣性终点<sup>[59]</sup>。另有一项研究纳入287例新诊断颞叶癫痫患者,结果证实拉考沙胺单药治疗颞叶癫痫患者有效且耐受性良好,疗效与卡马西平控释剂相当<sup>[60]</sup>。一项研究纳入332例成人局灶性癫痫患者,结果证实癫痫患者使用拉考沙胺单药治疗具有较好的安全性与保留率<sup>[61]</sup>。一项前瞻性、多中心、非干预性研究纳入573例≥16岁的局灶性(伴或不伴继发全面性发作)癫痫患者,以拉考沙胺作为首选添加,6个月有效率达82.1%,60.5%的患者实现无发作<sup>[62]</sup>。真实世界研究也证实拉考沙胺可显著降低癫痫患者的发作频率,同时具有较高的安全性<sup>[63]</sup>。相比传统钠通道阻滞剂,拉考沙胺的过敏等不良反应相对较少;新的证据也表明,拉考沙胺对情绪、精神、行为、嗜睡和睡眠无负面影响,对认知有改善作用<sup>[64]</sup>。拉考沙胺在2022年NICE指南中被作为局灶性癫痫的三线单药治疗及一线添加治疗药物推荐。

吡仑帕奈在新诊断癫痫患者中的有效性也在一系列开放研究中得以证实<sup>[65,66]</sup>。吡仑帕奈在新诊断局灶性癫痫患者单药治疗的多中心、前瞻性、开放标签Ⅲ期研究结果表明,在26周维持期内,73例患者中接受吡仑帕奈4 mg/d治疗者无发作率为63.0%,4或8 mg/d治疗者无发作率为74.0%<sup>[65]</sup>。针对全面性癫痫,一项全球多中心随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期研究结果显示,吡仑帕奈8 mg/d治疗全面性强直-阵挛发作的50%应答率为64.2%(显著高于安慰剂组39.5%)<sup>[67]</sup>,且事后分析结果表明吡仑帕奈不加重失神和肌阵挛发作<sup>[68]</sup>。此外,一项真实世界研究汇总分析的事后分析结果显示,吡仑帕奈单药治疗全面性发作12个月时无发作率为80.0%<sup>[28]</sup>。吡仑帕奈在2022年NICE指南中被列为局灶性发作二线添加治疗、全面性强直阵挛发作的一线添加治疗以及特发性全面性癫痫的三线添加治疗药物。2023年中国癫痫诊疗指南中也推荐拉考沙胺/吡仑帕奈作为局灶性发作的一线治疗及全面性发作的添加治疗药物。

布立西坦是一种具有新型高亲和力突触小泡蛋白2A配体的三代抗癫痫发作药物。一项随机双

盲安慰剂对照研究纳入了396例新诊断癫痫患者,证实与安慰剂相比,布立西坦50 mg/d辅助治疗可以显著降低癫痫发作频率<sup>[69]</sup>。另一项随机双盲安慰剂对照研究纳入了448例亚洲成人局灶性癫痫患者,发现与安慰剂相比,布立西坦50 mg/d和200 mg/d辅助治疗组的局灶性癫痫发作频率降低百分比分别为24.5%和33.4%<sup>[70]</sup>。一项随机双盲安慰剂对照研究纳入了760例癫痫患者,结果证实布立西坦100 mg/d和200 mg/d辅助治疗可有效减少不同时使用左乙拉西坦的成人的癫痫发作,并且耐受性良好<sup>[71]</sup>。在开放标签研究中,一项系统评价总结了4项临床试验,纳入648例局灶性癫痫患者,在2年随访时癫痫发作频率中位数减少了57.3%,50%应答率为55.6%<sup>[72]</sup>。在儿童癫痫患者中,一项开放标签研究纳入了257例17岁以下患者,显示2岁以上及以下患者发作频率中位数分别下降了62.9%和96.9%,而50%应答率分别为50.9%和68.2%<sup>[73]</sup>。一项真实世界研究纳入了1 029例使用布立西坦添加治疗的患者,发现12个月时无发作率为16.4%,50%应答率为37.2%<sup>[74]</sup>。另一项真实世界研究纳入109例患者,结果显示在末次随访中,50%应答率为30.8%,其中12.1%的患者无癫痫发作<sup>[75]</sup>。尽管如此,目前尚缺少在新诊断癫痫患者初始治疗选用布立西坦的高等级证据。

同时,更多的新型ASMs不断涌现。cenobamate现已被FDA批准用于成人局灶性癫痫的治疗,醋酸艾司利卡西平已被批准用于4岁以上患者局灶性癫痫的治疗,为ASMs的选择提供了更多的可能。在我国尚未上市的ASMs新药中,大麻二酚可能在除Dravet综合征和Lennox-Gastaut综合征以外的难治性癫痫中获益<sup>[76]</sup>;芬氟拉明对Dravet综合征治疗有效<sup>[77]</sup>;氨基甲酸酯在添加治疗局灶性癫痫时,患者的无发作率显著下降。一项回顾性的研究结果显示,依维莫司添加治疗结节性硬化相关局灶性癫痫可能获益<sup>[78]</sup>。这些新药丰富了ASMs的选择。推荐选药见表5。

**推荐意见:**(1)新诊断癫痫患者首选单药治疗(I级证据,A级推荐)。(2)根据发作类型和综合征分类选择药物是癫痫治疗的基本原则,还应考虑性别、年龄、生育需求、合并症、合并用药、不良反应等(I级证据,A级推荐)。(3)局灶性发作推荐使用卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、拉考沙胺、唑尼沙胺作为首选一线治疗药物(I级证据,A级推荐),也可以考虑使用吡仑帕奈(Ⅱ级证据,B



**表 5** 根据发作类型的抗癫痫发作药物选药推荐  
**Table 5** Anti-seizure medications selection recommendations based on seizure types

发作类型	一线药物	可以考虑的药物	可能加重发作的药物
全面性强直-阵挛发作	丙戊酸	吡仑帕奈	卡马西平
	拉莫三嗪	布立西坦	奥卡西平
	左乙拉西坦	唑尼沙胺	苯妥英钠
	卡马西平	托吡酯	加巴喷丁
	奥卡西平		普瑞巴林
失神发作	丙戊酸		替加宾 <sup>a</sup>
	乙琥胺 <sup>a</sup>	氯硝西泮	氨己烯酸
	拉莫三嗪	氯巴占	(加重同时存在的失神或肌阵挛发作)
		托吡酯	卡马西平
		吡仑帕奈	奥卡西平
肌阵挛发作	丙戊酸	氯硝西泮	苯妥英钠
	左乙拉西坦	氯巴占	加巴喷丁
	托吡酯	唑尼沙胺	普瑞巴林
		吡仑帕奈	替加宾 <sup>a</sup>
		布立西坦	氨己烯酸
强直或失张力发作	丙戊酸		卡马西平
	拉莫三嗪		奥卡西平
	托吡酯		苯妥英钠
	氯硝西泮		加巴喷丁
	左乙拉西坦		普瑞巴林
局灶性发作		替加宾 <sup>a</sup>	替加宾 <sup>a</sup>
			氨己烯酸
	卡马西平	布立西坦	
	拉莫三嗪	托吡酯	
	奥卡西平	苯妥英钠	
	左乙拉西坦	苯巴比妥	
	丙戊酸		
	唑尼沙胺		
	拉考沙胺		
	吡仑帕奈		

注:<sup>a</sup>为目前国内尚未上市的抗癫痫发作药物

级推荐)、丙戊酸(Ⅱ级证据, B 级推荐)、布立西坦(Ⅲ级证据, B 级推荐)、托吡酯(Ⅳ级证据, C 级推荐)作为单药初始治疗药物。(4)全面强直阵挛发作推荐首选丙戊酸降低癫痫发作频率(Ⅰ级证据, A 级推荐), 丙戊酸存在禁忌则首选拉莫三嗪或左乙拉西坦降低癫痫发作频率(Ⅰ级证据, A 级推荐),

可考虑使用吡仑帕奈单药治疗(Ⅱ级证据, B 级推荐)。(5)儿童失神癫痫应首选丙戊酸(Ⅰ级证据, A 级推荐)、乙琥胺(Ⅰ级证据, A 级推荐), 如不适用可考虑拉莫三嗪(Ⅱ级证据, B 级推荐)。(6)肌阵挛发作推荐首选丙戊酸(Ⅰ级证据, A 级推荐), 丙戊酸存在禁忌则可选左乙拉西坦(Ⅰ级证据, A 级推荐)、托吡酯(Ⅲ级证据, B 级推荐)、唑尼沙胺(Ⅳ级证据, C 级推荐)。(7)强直/失张力发作推荐首选丙戊酸(Ⅰ级证据, A 级推荐)。

### 三、特殊人群 ASMs 选择注意事项

**1. 女性癫痫患者:** (1)女性患者尤其关注药物对容貌的影响, 长期使用苯妥英可导致皮肤多毛症和齿龈增生, 应尽可能避免长期使用。(2)癫痫女性发生内分泌紊乱、多囊卵巢综合征的机率增加, 尤其在服用丙戊酸时尤为明显, 进而可能导致体重增加、月经紊乱、不育、性功能减退等, 使用时应慎重。(3)应与育龄期女性癫痫患者及家属(包括青少年女性可能需要治疗到育龄期者)讨论有关 ASMs 引起胎儿畸形的风险和胎儿可能发生的神经发育损害。特别需要讨论的是持续应用丙戊酸对于胎儿可能造成的风险, 应当警惕大剂量丙戊酸(超过 800 mg/d)以及联合丙戊酸的多药治疗, 可能造成比较大的风险<sup>[79]</sup>。有关新型 ASMs 对于胎儿可能造成风险的相关数据报道还比较有限。(4)育龄期女性首选拉莫三嗪或左乙拉西坦, 避免使用丙戊酸钠(致畸风险高)和苯妥英钠(影响胎儿发育)、苯巴比妥、氯硝西泮、托吡酯, 孕前 3 个月至孕早期补充叶酸, 降低胎儿畸形风险; 妊娠期药物代谢加快, 必要时监测血药浓度(如拉莫三嗪)<sup>[80]</sup>。(5)对哺乳期癫痫患者, 拉莫三嗪、左乙拉西坦乳汁浓度低, 是相对安全的哺乳期用药。注意避免可能引起婴儿镇静或体重下降(如苯巴比妥、托吡酯、氯硝西泮等)的药物<sup>[81]</sup>。

**2. 老年癫痫患者:** 老年癫痫患者选择 ASMs 治疗的基本原则与青年人一致, 但应该特别注意, 老年癫痫患者合并慢性病(高血压、糖尿病、心脏病、高血脂等)者需服用其他药物的情况很常见, 应系统性考虑患者服用的非 ASMs 与 ASMs 的相互作用以及多种 ASMs 联合应用之间的相互作用。特别注意以下几点。(1)老年患者通常对 ASMs 较敏感, 应尽可能小剂量起始、缓慢加量、维持较低的有效治疗剂量, 加强必要的血药浓度监测。(2)合并严重心脑血管疾病如冠心病/心力衰竭患者避免使用强效肝酶诱导剂(卡马西平、苯妥英钠)或抑制剂(丙戊



酸),慎用钠通道阻滞剂(卡马西平、奥卡西平、拉考沙胺等加重房室传导阻滞和低钠血症风险)<sup>[82]</sup>;合并心房颤动者需抗凝治疗预防卒中,应避免使用传统抗癫痫药物如卡马西平、苯妥英钠(显著降低华法林抗凝效果),而新型抗凝药(如利伐沙班)又被丙戊酸轻微升高浓度,增加出血风险。可考虑选择左乙拉西坦、托吡酯、第三代抗癫痫药物(如拉考沙胺、吡仑帕奈、布立西坦等)<sup>[83]</sup>。(3)合并泌尿系统疾病者,慎用托吡酯、加巴喷丁等;合并慢性肝病者首选不经肝脏代谢的药物如左乙拉西坦、加巴喷丁、普瑞巴林,禁用丙戊酸(诱发肝衰竭)、苯妥英钠(蛋白结合率变化)<sup>[84]</sup>;合并慢性肾病者首选拉莫三嗪(肾排泄<10%)、丙戊酸(蛋白结合率高但肾脏损害轻微),左乙拉西坦可根据肌酐清除率调整剂量,禁用加巴喷丁(完全肾排泄)<sup>[85]</sup>。(4)老年患者尤其是绝经后女性患者容易出现骨质疏松,首选左乙拉西坦、拉莫三嗪,建议尽可能避免使用有肝酶诱导作用的ASMs如苯妥英钠、苯巴比妥,并可补充维生素D和钙剂<sup>[86]</sup>。老年患者常合并的糖尿病及电解质紊乱可通过多重途径降低惊厥阈值,对于老年患者,首选拉莫三嗪、左乙拉西坦(对血糖无影响),慎用苯妥英钠(抑制胰岛素分泌,升高血糖)<sup>[87]</sup>和丙戊酸(增加胰岛素抵抗)<sup>[88]</sup>,托吡酯可能导致体重下降(有利),但可能诱发代谢性酸中毒(需监测血HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)<sup>[89]</sup>;老年癫痫患者尽量避免使用容易引起低钠血症的药物,以免进一步加剧电解质紊乱<sup>[90]</sup>。(5)一项在全球范围共纳入65项随机对照研究、16 025例局灶性癫痫患者的荟萃分析结果提示,拉莫三嗪和卡马西平对癫痫控制疗效相当,但前者耐受程度更好、不良反应更小、药代动力学更稳定,对于大于65岁的老年性局灶性癫痫患者更应优先考虑<sup>[91-93]</sup>。因此,老年患者中局灶性癫痫首选拉莫三嗪(注意过敏,小剂量起始缓慢添加),全面性发作可选用左乙拉西坦。

**推荐意见:**育龄期女性癫痫患者应避免使用丙戊酸,可首选拉莫三嗪或左乙拉西坦(I级证据,A级推荐),针对大于65岁的老年局灶性癫痫患者,拉莫三嗪可作为首选单药治疗药物(I级证据,A级推荐),全面性发作可首选左乙拉西坦(II级证据,B级推荐)。

#### 四、小结

新诊断癫痫的初始药物治疗的正确选择至关重要,首选单药治疗。在药物选择时,基于痫性发作的类型及癫痫综合征选择合适的药物是基本原

则,寻找病因是关键,除此之外,还应充分考虑禁忌证、可能的不良反应、达到治疗剂量的时间、服药次数及恰当的剂型、特殊治疗人群(如育龄妇女、老人等)的需要、药物之间的相互作用以及药物来源和费用等,以提高患者的治疗依从性,使患者受益最大。

**执笔** 刘文钰(四川大学华西医院)、洪桢(四川大学华西医院)

**核心专家** 周东(四川大学华西医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、陈阳美(重庆医科大学附属第二医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、周列民(中山大学附属第一医院)

**专家委员会成员(按姓氏拼音顺序排列)** 陈晓红(中山大学附属第三医院)、陈阳美(重庆医科大学附属第二医院)、陈子怡(中山大学附属第一医院)、邓学军(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、邓艳春(第四军医大学西京医院)、丁晶(复旦大学附属中山医院)、丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院)、洪桢(四川大学华西医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、黄华品(福建医科大学附属协和医院)、江文(第四军医大学西京医院)、金丽日(中国医学科学院北京协和医院)、李嫚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李其富(海南医学院第一附属医院)、连亚军(郑州大学第一附属医院)、廖卫平(广州医科大学附属第二医院神经科学研究所)、林卫红(吉林大学第一医院)、林一聪(首都医科大学宣武医院)、刘洁(四川省医学科学院四川省人民医院)、刘献增(北京大学国际医院)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院)、刘学伍(山东大学齐鲁医院)、刘旸(北京大学第一医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、马磊(空军军医大学第一附属医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、牛争平(山西医科大学第一医院)、任连坤(首都医科大学宣武医院)、宋毅军(天津医科大学总医院)、孙红斌(四川省医学科学院四川省人民医院)、孙伟(首都医科大学宣武医院)、孙妍萍(青岛大学附属医院)、谭兰(青岛市市立医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王康(浙江大学医学院附属第一医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、王爽(浙江大学医学院附属第二医院)、王薇薇(北京大学第一医院)、王湘庆(解放军总医院第一医学中心)、王小姗[南京脑科医院(南京医科大学附属脑科医院)]、王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、王玉(安徽医科大学第四附属医院)、王中原(南京大学医学院附属鼓楼医院)、吴立文(中国医学科学院北京协和医院)、吴欣桐(四川大学华西医院)、吴洵帙(复旦大学附属华山医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、伍国锋(贵阳医学院附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、肖争(重庆



医科大学第一附属医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、于云莉(贵州医科大学附属医院)、余璐(广西医科大学第一附属医院)、虞培敏(复旦大学附属华山医院)、毓青(天津医科大学总医院)、张琳(第二军医大学附属长征医院)、张庆(宁夏医科大学总医院)、张颖冬(南京医科大学附属南京医院)、赵秀鹤(山东大学齐鲁医院)、赵永波(上海交通大学附属第一人民医院)、赵正卿(海军军医大学附属长征医院)、周东(四川大学华西医院)、周列民(中山大学附属第一医院)、朱国行(复旦大学附属华山医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱雨岚(哈尔滨医科大学附属第二医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参考文献

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2023修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- Chinese Anti-Epilepsy Association. Clinical diagnosis and treatment guidelines: epilepsy volume (revised edition 2023) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.
- [2] Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
- [3] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- [4] Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy[J]. *Neurology*, 2018, 91: 74-81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005755.
- [5] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults: NG217[S/OL]. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence, 2022[2025-03-01]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng217>. DOI: 10.1007/978-3-030-83383-4.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(1): 56-65. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.01.015.
- Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy. Expert consensus opinion in treatment of epilepsy[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(1): 56-65. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.01.015.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(12): 1341-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy. Chinese guidelines for standardized diagnosis and treatment of focal epilepsies in adults[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(12): 1341-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289.
- [8] 中华医学会儿科学分会神经学组. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(10): 734-737.
- DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.10.006.
- Neurology Group of Chinese Society of Pediatrics. Expert consensus on initial monotherapy for newly diagnosed childhood epilepsy[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(10): 734-737.
- DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.10.006.
- [9] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国老年癫痫患者管理专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(8): 885-892. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.08.001.
- Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy. Consensus for the management of epilepsy in elderly patients [J]. *Chin J Geriatr*, 2022, 41(8): 885-892. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.08.001.
- [10] Akyuz E, Koklu B, Ozmen C, et al. Elucidating the potential side effects of current anti-seizure drugs for epilepsy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(11): 1865-1883. DOI: 10.2174/1570159X19666210826125341.
- Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(5): 1015-1018. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x.
- Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure[J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(9): 522-528. DOI: 10.1056/nejm198208263070903.
- [11] Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, et al. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure[J]. *Epilepsia*, 1986, 27(1): 43-50. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1986.tb03499.x.
- [12] Pang E, Lawn N, Lee J, et al. Identification and characterization of pure sleep epilepsy in a cohort of patients with a first seizure[J]. *Neurology*, 2022, 98(18): e1857-e1864. DOI: 10.1212/WNL.00000000000200149.
- [13] First Seizure Trial Group (FIR. S. T. Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure[J]. *Neurology*, 1993, 43(3 Pt 1): 478-483. DOI: 10.1212/WNL.43.3\_part\_1.478.
- [14] Leone MA, Solari A, Beghi E, et al. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy[J]. *Neurology*, 2006, 67(12): 2227-2229. DOI: 10.1212/01.wnl.0000249309.80510.63.
- [15] Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. *Neurology*, 2015, 84(16): 1705-1713. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001487.
- [16] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482. DOI: 10.1111/epi.12550.
- [17] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.12550.
- [18] Zhao Y, Li X, Zhang K, et al. The progress of epilepsy after stroke[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(1): 71-78. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083253.
- [19] Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(1): 48-56. DOI: 10.1136/svn-2018-000175.
- [20] Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, et al. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from



- the time of their first unprovoked seizure[J]. Ann Neurol, 2000, 48(2): 140-147. DOI: 10.1002/1531-8249(200008)48:2<140::aid-ana2>3.0.co;2-y.
- [23] Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures[J]. N Engl J Med, 1998, 338(7): 429-434. DOI: 10.1056/nejm199802123380704.
- [24] Tan HJ, Singh J, Gupta R, et al. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(9): CD006779. DOI: 10.1002/14651858.cd006779.pub2.
- [25] Koepp MJ, Caciagli L, Pressler RM, et al. Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(1): 92-105. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00219-7.
- [26] Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy[J]. Neurology, 2012, 78(20): 1548-1554. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182563b19.
- [27] Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy[J]. Epilepsia, 2007, 48(11): 2116-2120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01210.x.
- [28] Gelisse P, Genton P, Kuate C, et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies[J]. Epilepsia, 2004, 45(10): 1282-1286. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.19704.x.
- [29] Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 4(4): CD011412. DOI: 10.1002/14651858.cd011412.pub2.
- [30] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaith M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(9566): 1000-1015. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60460-7.
- [31] Zhu H, Deng X, Feng L, et al. Efficacy comparison of oxcarbazepine and levetiracetam monotherapy among patients with newly diagnosed focal epilepsy in China: a multicenter, open-label, randomized study[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(7): 1072-1080. DOI: 10.1111/cns.13840.
- [32] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. Epilepsia, 2013, 54(3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- [33] Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10282): 1363-1374. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00247-6.
- [34] Kharel S, Ojha R, Khanal S. Levetiracetam versus oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Brain Behav, 2022, 12(11): e2779. DOI: 10.1002/brb3.2779.
- [35] Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, et al. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy—an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(11): 1093-1098. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301999.
- [36] Mazur RD, Wang Ba Q, Kato B, et al. Effectiveness of levetiracetam monotherapy in pediatric patients with epilepsy[J]. J Child Neurol, 2019, 34(10): 593-597. DOI: 10.1177/0883073819846804.
- [37] Kanemura H, Sano F, Ohyama T, et al. Effect of levetiracetam monotherapy in nonlesional focal childhood epilepsy[J]. Neuropediatrics, 2018, 49(2): 135-141. DOI: 10.1055/s-0037-1613680.
- [38] Hoeltzenbein M, Bartz I, Fietz AK, et al. Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: an observational study[J]. Epilepsia, 2024, 65(1): 26-36. DOI: 10.1111/epi.17800.
- [39] Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers[J]. Neurology, 2013, 80(4): 400-405. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31827f0874.
- [40] Baulac M, Brodie MJ, Patten A, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(7): 579-588. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70105-9.
- [41] Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study[J]. Epilepsia, 2014, 55(10): 1534-1543. DOI: 10.1111/epi.12749.
- [42] Jedrzejczak J, Kuncikova M, Magureanu S, et al. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy[J]. Eur J Neurol, 2008, 15(1): 66-72. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.02003.x.
- [43] Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(2): 210-218. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00314-2.
- [44] Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10282): 1375-1386. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00246-4.
- [45] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaith M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(9566): 1016-1026. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60461-9.
- [46] Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children[J]. Epilepsia, 1999, 40(7): 973-979. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00805.x.
- [47] Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 790-799. DOI: 10.1056/nejmoa0902014.



- [48] Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 141-155. DOI: 10.1111/epi.12028.
- [49] Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison[J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(4): 547-552. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.03.003.
- [50] Park KM, Kim SH, Nho SK, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(8): 1079-1082. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.10.020.
- [51] Liu J, Tai YJ, Wang LN. Topiramate for juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): Cd010008. DOI: 10.1002/14651858.cd010008.pub4.
- [52] Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1989, 30(5): 603-606. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05479.x.
- [53] Al-Otaibi F. Safety and efficacy of clonazepam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2022, 14(3): 126-131. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs\_298\_22.
- [54] Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epileptic Disord*, 2004, 6(4): 267-270. DOI: 10.1684/j.1950-6945.2004.tb00075.x.
- [55] Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2008, 50(1): 29-32. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.02009.x.
- [56] Cerulli Irelli E, Cocchi E, Morano A, et al. Levetiracetam vs lamotrigine as first-line antiseizure medication in female patients with idiopathic generalized epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(11): 1174-1181. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3400.
- [57] Meschede C, Witt JA, Bromling S, et al. Changes in cognition after introduction or withdrawal of zonisamide *versus* topiramate in epilepsy patients: a retrospective study using Bayes statistics[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1481-1490. DOI: 10.1111/epi.16576.
- [58] Roberti R, Di Gennaro G, Anzellotti F, et al. A real-world comparison among third-generation antiseizure medications: results from the COMPARE study[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(2): 456-472. DOI: 10.1111/epi.17843.
- [59] Baulac M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy *versus* controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 43-54. DOI: 10.1016/s1474-4422(16)30292-7.
- [60] Terada K, Kubota Y, Dimova S, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed temporal lobe epilepsy: post hoc analysis of a randomized, double-blind trial[J]. *Seizure*, 2023, 112: 62-67. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.09.011.
- [61] Vossler DG, Wechsler RT, Williams P, et al. Long-term exposure and safety of lacosamide monotherapy for the treatment of partial-onset (focal) seizures: results from a multicenter, open-label trial[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1625-1633. DOI: 10.1111/epi.13502.
- [62] Runge U, Arnold S, Brandt C, et al. A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: the VITOBA study[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1921-1930. DOI: 10.1111/epi.13224.
- [63] Maloney E, McGinty RN, Costello DJ. Real world experience with lacosamide monotherapy-a single center 1-year follow-up study[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 142: 16-19. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2018.03.006.
- [64] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(10): 1079-1111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9.
- [65] Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, et al. Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: the open-label Study 342 (FREEDOM Study) [J]. *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 274-284. DOI: 10.1002/epi.4.12398.
- [66] Zhao F, Ren Y, Geng G, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel monotherapy in children with newly diagnosed focal epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1144759. DOI: 10.3389/fneur.2023.1144759.
- [67] French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial[J]. *Neurology*, 2015, 85(11): 950-957. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001930.
- [68] 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[J]. *Seizure*, 2020, 80: 115-123. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.06.011.
- [69] Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 57-66. DOI: 10.1111/epi.12433.
- [70] Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(3): 1007-1020. DOI: 10.1007/s12325-024-02795-z.
- [71] Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1890-1898. DOI: 10.1111/epi.13212.
- [72] O'Brien TJ, Borghs S, He QJ, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life outcomes with adjunctive brivaracetam treatment at individualized doses in patients with epilepsy: an up to 11-year, open-label, follow-up trial[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 636-646. DOI: 10.1111/epi.16484.
- [73] Lagae L, Klotz KA, Fogarasi A, et al. Long-term safety and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: an open-label, follow-up trial[J]. *Epilepsia*,



- 2023, 64(11): 2934-2946. DOI: 10.1111/epi.17754.
- [74] Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Adjunctive brivaracetam in focal epilepsy: real-world evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk STudy (BRIVAFIRST) [J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(12): 1289-1301. DOI: 10.1007/s40263-021-00856-3.
- [75] Naddell S, Manuel M, Cavill R, et al. BRIVEST: a 'real-world' observational, single-centre study investigating the efficacy, safety and tolerability of brivaracetam[J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 138: 108985. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108985.
- [76] Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: a systematic review of epileptic conditions beyond Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(3): 265-281. DOI: 10.1007/s40263-021-00807-y.
- [77] Frampton JE. Fenfluramine: a review in Dravet and Lennox-Gastaut syndromes[J]. *Drugs*, 2023, 83(10): 923-934. DOI: 10.1007/s40265-023-01881-w.
- [78] Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis[J]. *Neurology*, 2016, 87(23): 2408-2415. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003400.
- [79] Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1006-1019. DOI: 10.1111/epi.13021.
- [80] Gedzelman E, Meador KJ. Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2012, 3(2): 71-87. DOI: 10.1111/ane.13315.
- [81] Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, et al. Antiepileptic drugs and breastfeeding[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39: 50. DOI: 10.1089/bfm.2019.0238.
- [82] Zaccara G, Lattanzi S, Brigo F. Cardiac adverse effects of antiseizure medications[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(5): 641-652. DOI: 10.1080/14740338.2022.2023128.
- [83] Giustozzi M, Mazzetti M, Paciaroni M, et al. Concomitant use of direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs: a prospective cohort study in patients with atrial fibrillation[J]. *Clin Drug Investig*, 2021, 41(1): 43-51. DOI: 10.1007/s40261-020-00982-8.
- [84] Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 77: 23-36. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013.
- [85] Mahmoud SH, Zhou XY, Ahmed SN. Managing the patient with epilepsy and renal impairment[J]. *Seizure*, 2020, 76: 143-152. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.02.006.
- [86] Lee SK. Epilepsy in the elderly: treatment and consideration of comorbid diseases[J]. *J Epilepsy Res*, 2019, 9(1): 27-35. DOI: 10.14581/jer.19003.
- [87] Wong HY, Chu TS, Chan YW, et al. The effects of phenytoin and its metabolite 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin on cellular glucose transport[J]. *Life Sci*, 2005, 76(16): 1859-1872. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.10.032.
- [88] Rehman T, Sachan D, Chitkara A. Serum insulin and leptin levels in children with epilepsy on valproate-associated obesity[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2017, 12(2): 135-137. DOI: 10.4103/jpn.jpn\_152\_16.
- [89] Mirza NS, Alfrevic A, Jorgensen A, et al. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(5): 297-302. DOI: 10.1097/fpc.0b013e3283441b95.
- [90] Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1227-1233. DOI: 10.1111/epi.13777.
- [91] Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(12): 1255-1271. DOI: 10.1002/phar.1855.
- [92] Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(11): 1543-1551. DOI: 10.1517/14656566.2014.922544.
- [93] Ji L, Chen Y, Mao Z, et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in the treatment of focal epilepsy among children and adolescents: a meta-analysis[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(4): 807-818. DOI: 10.21037/tp-20-379.

## ·启事·

## 中华医学会杂志社对一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。(2)如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿通知。

知,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

