

突触囊泡蛋白 2A 结合剂治疗癫痫的中国专家共识



中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组

执笔(排名不分先后)

吴欣桐(四川大学华西医院)、陈子怡(中山大学附属第一医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、刘洁(四川省人民医院)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、秦炯(北京大学人民医院)、乔梁(首都医科大学宣武医院)、任连坤(首都医科大学宣武医院)、邵晓秋(首都医科大学附属北京天坛医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、王艺(复旦大学附属儿科医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院河北医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐惠琴(温州医科大学附属第一医院)、谢旭芳(南昌大学第一附属医院)、朱国行(复旦大学附属华山医院)、周东(四川大学华西医院)

癫痫是全球最常见的神经系统疾病之一。2024 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计^[1], 全球约 5 000 万人患癫痫。中国至少有 1 000 万左右的癫痫患者, 每年新发约 40 万^[2]。据 2021 年全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)数据显示, 癫痫是神经系统伤残调整寿命年(disability adjusted life years, DALYs)前十大疾病之一^[3]。

近年来抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)不断发展, 但仍有约三分之一的患者癫痫发作未能得到有效控制。此外, 许多患者深受 ASMs 不良反应困扰, 治疗依从性差, 甚至自行停止治疗, 导致复发和死亡风险增加。突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 是 ASMs 研发中的重要靶点之一^[4]。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)是首个研发成功的 SV2A 结合剂, 先后于 1999 年和 2007 年在美国和中国获批上市。布立西坦(brivaracetam, BRV)是第二个上市的 SV2A 结合剂, 于 2016 年和 2024 年相继在美国和中国上市。

本共识制定方法学如下: 首先, 组建共识专家组, 根据国际指南共识及临床经验, 确定共识范围和 4 类临床问题。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)》制定了如下撰写流程: ① 本共识专家组制定撰写方案; ② 以“癫痫/epilepsy”、“突触囊泡蛋白 2A/SV2A”、“左乙拉西坦/levetiracetam”、

“布立西坦/brivaracetam”为关键词, 截至 2025 年 4 月 30 日, 从知网(1 708 篇)、Pubmed(4 941 篇)及 Web of Science(2 018 篇)3 个数据库中检索, 去重后共计 1 667 篇, 依据临床问题进行筛选、文献质量评价和证据汇总; ③ 编写组根据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 13 条推荐意见, 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(表 1); ④ 线上德尔菲调查, 将德尔菲问卷和证据综述发送给中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组专家, 专家结合文献证据及临床经验填写问卷。每个问题结果分完全同意、同意、不确定、不同意及完全不同意 5 级, 对应问题后专家可填写补充意见。选择完全同意及同意的专家比例 > 80% 表示就该条意见达成共识; 如存在未达成共识的意见, 将根据反馈意见修改后再次进行调查, 直至达成共识或删除。2025 年 6~8 月共进行两轮投票, 最终专家组对 13 条推荐意见达成共识, 共识率为 88.9%~100.0%。

1 SV2A 结合剂概述

1.1 抗癫痫作用机制

SV2 是神经元和内分泌颗粒突触小泡中的特异蛋白, 有 SV2A、SV2B 和 SV2C 三种亚型^[5]。其中, SV2A 分布最广泛, 在突触前神经末梢高度表达, 参与调节胞吐作用和神经递质释放^[6], 维持脑内兴奋性和抑制性神经递质平衡。动物实验发现, SV2A 基因敲除小鼠神经元兴奋性增加并表现出严重的癫痫易感性^[7]。SV2A 结合剂通过靶向结合 SV2A, 调节神经递质释放, 恢复中枢神经系统兴奋



表 1 英国牛津大学循证医学中心证据等级和推荐等级标准（2011）

证据级别	说明	
I 级	随机试验的系统综述	
II 级	随机试验或效果显著的观察性研究	
III 级	非随机对照队列/随访研究	
IV 级	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	
V 级	基于机制推理	
推荐等级	释义	评定条件
A 级	强推荐	I 级证据证实疗效确切且安全性良好
B 级	可推荐	II 级证据证实疗效确切且安全性良好或 I 级证据证实疗效确切但安全性存在一定顾虑
C 级	慎重推荐	III 级证据证实疗效确切且安全性良好或 II 级证据证实疗效确切但安全性存在一定顾虑
D 级	仅在一定范围内推荐	IV 级证据证实有效且安全性良好

表 2 SV2A 结合剂获批的适应证

药物	FDA 获批适应证	中国获批适应证
左乙拉西坦	(1) 适用于治疗 1 个月及以上癫痫患者部分性发作； (2) 作为添加治疗，适用于治疗 12 岁及以上青少年肌阵挛性癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME) 患者肌阵挛发作； (3) 作为添加治疗，适用于治疗 6 岁及以上特发性全面性癫痫 (idiopathic generalized epilepsy, IGE) 患者全面性强直-阵挛发作	用于成人及 4 岁以上儿童癫痫患者部分性发作的加用治疗
布立西坦	适用于治疗 1 个月及以上癫痫患者的部分性发作	适用于 16 岁及以上癫痫患者部分性发作的单药治疗和添加治疗

性，进而发挥抗癫痫作用。其与 SV2A 的亲合力程度与其抗癫痫活性密切相关，亲合力越高，其抗癫痫活性也相应增强^[8]。

1.2 适应证

LEV 和 BRV 在欧美和中国均已获批，适应证详见表 2^[9]。在各国癫痫治疗指南中，两者均被推荐为单药或添加治疗选择^[10, 11]，因其广谱强效、耐受性良好和药物相互作用风险低而广泛应用于临床。

1.3 药代动力学

LEV 和 BRV 均具有理想的药代动力学特征：生物利用度完全且稳定；半衰期较长；一级药代动力学特征；蛋白结合率低，并且呈饱和性；对肝酶作用二者有细微差异，LEV 对肝酶无影响；CYP450 酶系是重要的肝酶之一，包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 和 CYP3A5 等，广泛参与多种药物的代谢。其中，BRV 仅对 CYP2C19 具有轻度抑制作用，且通常不会导致具有临床意义的药物相互作用，对其他 CYP450 酶则无影响（表 3）。

LEV 在认知、药物相互作用、肝肾损伤、皮疹发生方面安全性良好^[12, 13]，妊娠期使用风险较低，

表 3 左乙拉西坦和布立西坦的药理学特征

	左乙拉西坦	布立西坦
生物利用度	<100%	<100%
一级药动学	是	是
蛋白结合率	0	<20%
半衰期	6 ~ 8 h	~ 9 h
血浆达峰浓度时间	0.6 ~ 1.3 h	0.25 ~ 3 h
活性代谢产物	无	无
对肝酶的作用	无	弱抑制 CYP2C19

美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 妊娠分级为 C 级^[14]。LEV 的化学名称为 (S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺，其确切的抗癫痫机制尚不明确，可能与调节 SV2A、增强氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 抑制作用、阻断 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPA) 受体及高压激活 Ca^{2+} 通道等有关^[12]。LEV 至少需滴定 2 周才能达到 WHO 推荐的治疗日剂量 (defined daily doses, DDD)。

BRV 是第三代广谱 ASM，化学名称为 (2S)-2-

[(4R)-2-氧基-4-丙基吡咯烷丁-1-基]丁酰胺。BRV是在LEV的基础上修饰合成的高亲和力SV2A配体,承袭了LEV的综合安全性优势。BRV对SV2A的亲合力较LEV高15~30倍^[15],BRV与LEV的用药剂量比为1:10或1:15;BRV仅结合SV2A,不抑制高压激活Ca²⁺通道和AMPA受体,激越、易激惹、攻击性发生率显著低于LEV^[16];BRV可快速穿透血脑屏障,数分钟内即可达血浆峰值,比LEV至少快7倍^[17];BRV无需滴定,第一天即可给予足量治疗,达到DDD。

2 SV2A 结合剂在癫痫患者中的临床应用推荐

2.1 局灶性发作

推荐意见 1: 推荐LEV或BRV作为局灶性发作伴或不伴双侧强直-阵挛发作的单药/添加治疗(推荐等级: A, 共识率: 100%)

2.1.1 单药治疗 2025年英国国立健康与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)指南以及2022年《中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南》均推荐SV2A结合剂作为局灶性发作(focal-onset seizures, FOS)的单药治疗^[10, 11]。多项研究证实SV2A结合剂单药治疗FOS的疗效。一项纳入89项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的网状meta分析显示,对于FOS患者,LEV和拉莫三嗪单药治疗失败风险无显著差异[HR=1.01, 95%CI(0.88, 1.20)],且二者均优于其他ASMs,包括一线药物卡马西平^[18](I级证据)。另一RCT纳入246例新发局灶性癫痫患者,结果显示,LEV单药治疗失败率非劣效于奥卡西平^[19](II级证据)。Arnold等^[20]对BRV单药治疗FOS的长期疗效进行了探讨,结果显示,BRV单药治疗6、12个月的保留率分别为66%和54%,表明BRV单药治疗FOS患者长期有效且耐受(II级证据)。

2.1.2 添加治疗 2025年NICE指南推荐SV2A结合剂作为FOS伴或不伴双侧强直-阵挛发作的添加治疗^[10]。一项纳入62项RCT的网状meta分析显示,比较16种第二、三代ASMs添加治疗难治性FOS患者的疗效,基于无发作率的累积排名曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)疗效结果显示,BRV排名第一,LEV排名第三,均高于拉莫三嗪和奥卡西平^[21](I级证据)。另一纳入29项RCTs的网状meta分析亦显示,BRV添加治疗难治性FOS的无发作率SUCRA值在包括拉考沙胺和吡仑帕奈在内的7种第三代

ASMs中排名第一^[22](I级证据)。一项长达11年的开放标签长期随访研究显示,BRV添加治疗FOS≥4年的保留率高达49.2%,6、12个月无发作率分别为30.3%和20.3%;≥50%应答率随BRV服药时间延长逐步提升,在9年观察队列中趋于稳定,达77.1%^[23](II级证据)。

综上,LEV或BRV单药或添加治疗FOS均可有效降低癫痫发作频率,BRV长期应用显示更加稳定的疗效。

2.2 全面性发作

推荐意见 2: 推荐LEV或BRV作为全面性强直-阵挛发作和肌阵挛发作的单药/添加治疗(推荐等级: A, 共识率: 100%)

2.2.1 全面性强直-阵挛发作 2025年NICE指南推荐LEV作为全面性强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)的单药/添加治疗,BRV作为添加治疗^[10]。一项纳入89项RCT的Meta分析显示,LEV[HR=1.13, 95%CI(0.89, 1.42)]和拉莫三嗪[HR=1.06, 95%CI(0.81, 1.37)]单药治疗GTCS的失败风险与丙戊酸钠无显著性差异^[18](I级证据)。另一纳入152例GTCS患者的队列研究显示,LEV添加治疗6个月无发作率达62.5%^[24](III级证据)。三项III期RCT数据的汇总分析纳入409例继发性GTCS患者,结果显示,BRV添加治疗12周的≥50%应答率较安慰剂显著更高(P<0.005)^[25](I级证据)。

2.2.2 肌阵挛发作 2025年NICE指南推荐LEV作为肌阵挛发作的单药治疗,BRV作为单药/添加治疗^[10]。一项网状meta分析,纳入28项RCT,共4282例IGE患者,针对肌阵挛发作,基于无发作率的SUCRA疗效结果显示,LEV添加治疗排名第一,高于拉莫三嗪和吡仑帕奈^[26](I级证据)。一项RCT纳入50例Unverricht-Lundborg病(EPM1)患者,其中34例接受BRV治疗后肌阵挛评分较基线下降21.4%^[27](II级证据)。

2.3 分类不明的癫痫发作

推荐意见 3: 推荐使用LEV或BRV治疗分类不明的癫痫发作(推荐等级: A, 共识率: 94.4%)

对于分类不明的癫痫患者,药物使用不当可能诱发或加重癫痫发作:拉莫三嗪可能加重肌阵挛发作;卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁可能加重肌阵挛、失神、强直或失张力发作;苯妥英钠可能加重全面性强直-阵挛、失神和肌阵挛发作等^[28]。LEV和BRV属于广谱ASMs,对局灶性和全面性发作均有效,且不会加重其他类型的癫痫发作,适合

治疗分类不明癫痫发作^[29]。一项 RCT 包括 123 例分类不明癫痫亚组,其亚组分析显示,从随机分组到首次实现 12 个月无发作的时间,LEV 与丙戊酸钠无显著差异[HR=1.07, 95%CI (0.69, 1.67)]^[30] (Ⅲ级证据)。一项回顾性研究纳入 61 例癫痫患者,其中有 6 例分类不明癫痫患者,LEV 添加治疗 6 个月的 $\geq 50\%$ 应答率为 29.5%、无发作率为 24.6%^[31] (Ⅲ级证据)。另一回顾性研究纳入 262 例癫痫患者,包括 16 例分类不明的癫痫患者,BRV 添加治疗 12 个月的 $\geq 50\%$ 应答率为 33.1%、无发作率为 10.9%、保留率为 61.1%^[32] (Ⅲ级证据)。

2.4 青少年肌阵挛癫痫

推荐意见 4: 可选择 LEV 或 BRV 治疗青少年肌阵挛癫痫 (推荐等级: B, 共识率: 100%)

JME 是 IGE 中的一种,首选丙戊酸钠治疗,能有效控制肌阵挛、强直-阵挛和失神发作,需长期规范服药。LEV 和丙戊酸钠单药治疗 JME 疗效相当,且 LEV 耐受性更优。一项网状 meta 分析,纳入 28 项 RCT,共 4 282 例 IGE 患者,其中包括 142 例 JME,基于无发作率的 SUCRA 疗效结果显示,LEV 添加治疗 IGE 排名第二,LEV 添加治疗肌阵挛发作排名第一,高于拉莫三嗪和吡仑帕奈^[26] (Ⅰ级证据)。另一项 meta 分析显示,LEV 治疗 JME 肌阵挛发作的无发作率与丙戊酸相当,且显著优于拉莫三嗪^[33] (Ⅰ级证据)。此外,两项回顾性队列研究均纳入 16 例 JME 患者,BRV 添加治疗 3 个月 $\geq 50\%$ 应答率为 60%,无发作率为 40%^[34]; 6 个月治疗保留率高达 68.8%,无发作率达 62.5%^[35] (Ⅲ级证据)。

除 JME 外,IGE 还包括儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE)、青少年失神癫痫 (juvenile absence epilepsy, JAE) 和仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫 (generalized tonic-clonic seizures alone, GTCA)。2023 年《临床诊疗指南·癫痫病分册》推荐 LEV 作为 IGE 的添加治疗^[28]。两项 RCT 共纳入 27 例 JAE 患者,LEV 添加治疗 $\geq 50\%$ 应答率显著高于安慰剂 ($P=0.004$)^[36]。一项回顾性研究纳入 87 例 GTCA 成人患者,最常使用的 ASMs 为 LEV (37.9%),12 个月内无发作率可达 82.8%^[37]。综上所述,LEV 和 BRV 治疗 CAE、JAE 和 GTCA 同样有效,但目前的循证医学证据尚不充分,有待进一步累积。

2.5 癫痫持续状态

推荐意见 5: 可选择静脉注射 LEV 或 BRV 作为癫痫持续状态的二线治疗 (推荐等级: B, 共识

率: 100%)

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 的年发病率约为 10~40 例/10 万人,其中儿童和老年人为高风险人群^[38]。部分患者对现有一线药物 (如苯二氮草类) 无效,出现难治性 SE。

ESETT 研究纳入 462 例 ≥ 2 岁苯二氮草难治性 SE 患者,结果显示,LEV、磷苯妥英和丙戊酸治疗的 1 h 无发作率相当,均约为 50%^[39] (Ⅱ级证据)。EcLiPSE 研究纳入 286 例儿童惊厥性 SE 患者,结果显示,LEV 与苯妥英在终止率和终止时间上无显著差异,有效性相当^[40] (Ⅱ级证据)。BRV 较 LEV 具有更高的脂溶性和 SV2A 亲和力,使其能更迅速地穿透血脑屏障并起效^[41],这一药理学优势使其在控制癫痫急性发作及治疗发作频繁患者方面更具潜力。基于生理的药代动力学模型预测^[17],BRV 静脉给药后数分钟内即可分布到大脑,而 LEV 约为 1 h (V 级证据)。一项系统综述纳入 77 例 SE 患者,结果显示,静脉注射 BRV 的终止率为 48%,癫痫发作可在用药后几分钟至数小时内停止,治疗相关不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 主要为嗜睡^[42] (Ⅱ级证据)。另一项真实世界研究纳入 21 例需二线治疗的 SE 患者,BRV 添加治疗 6 h 终止率达 66.7%,24 h 无发作率达 52.4%,且未发生任何不良事件^[43] (Ⅲ级证据)。基于 SV2A 结合剂的高应答率、快速起效和良好耐受,可作为苯二氮草类药物治疗后的首选药物。

2.6 丛集性发作

推荐意见 6: 丛集性发作可选择 LEV 或 BRV 作为治疗用药 (推荐等级: B, 共识率: 94.4%)

约 21.7%~42.5% 的癫痫患者在其病程中会经历至少一次丛集性发作,更常见于患有脑结构性损害和难治性癫痫患者^[44]。急性期治疗常依赖苯二氮草类药物,但存在药效持续时间短、副作用大、耐药风险等问题。

一项实用性 RCT 纳入 63 例预先接受苯二氮草类药物治疗的丛集性发作患者,结果显示,静脉注射 LEV 治疗的 24 h 内无发作率与苯妥英相当,但 LEV 治疗较苯妥英能够获得更好的功能结局 ($P < 0.05$)^[45] (Ⅱ级证据)。一项 II 期概念验证研究纳入 46 例丛集性发作患者,结果显示,与劳拉西泮相比,BRV 治疗 12 h 无发作率更高,救援药物使用率更低,且两者安全性相当^[46] (Ⅱ级证据)。另一项多中心回顾性研究纳入 97 例丛集性发作患者,静脉注射 BRV 的 24 h 无发作率可达 58%,且未发生严重 TEAEs^[47] (Ⅲ级证据)。当前研究证实,SV2A 结

合剂治疗丛集性发作的疗效与苯二氮䓬类药物相当,且安全耐受性更优,可作为有效的替代方案。

2.7 不同病因的癫痫发作

推荐意见 7: 对于不同病因(脑炎、外伤、肿瘤或特定基因异常)的癫痫发作患者,可选择 LEV 或 BRV 作为治疗用药(推荐等级: A, 共识率: 100%)

癫痫的病因可分为六类:结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和病因不明,如围产期脑损伤、中枢神经系统感染、卒中、脑外伤、免疫相关的中枢神经系统疾病(免疫性脑炎、脱髓鞘疾病等)、肿瘤和特定基因异常(如 *STXBP1*、*SCN1A*)等^[28]。LEV 和 BRV 在多种病因的癫痫中均有应用。

一项纳入 100 例急性脑炎综合征致急性症状性癫痫发作患儿的实用性 RCT 显示,LEV 治疗 7 天的无癫痫发作率、认知和行为特征与苯妥英相当,但苯妥英组 TEAEs 发生率显著更高($P=0.04$)^[48](II 级证据)。一项 RCT 纳入 95 例创伤性脑损伤患者,伤后 7 天内开始预防性使用 ASMs,结果显示,LEV 组伤后 12 个月内晚期创伤后癫痫发作累积发生率显著低于丙戊酸钠和对照组($P<0.05$)^[49](II 级证据)。

一项多中心回顾性研究纳入 33 例脑肿瘤相关癫痫患者,予 BRV 添加治疗,平均随访 10 个月,结果显示,癫痫平均月发作频率较基线显著降低($P=0.001$)^[50](III 级证据)。EXPERIENCE 汇总分析中分别纳入 68 和 49 例脑肿瘤和创伤性脑损伤相关癫痫患者,结果显示,BRV 治疗 12 个月的 $\geq 50\%$ 应答率分别为 34.1% 和 50.0%,持续无发作率分别为 11.4% 和 13.8%^[51](III 级证据)。

在治疗基因异常相关癫痫方面,一项多中心真实世界研究纳入 26 例接受 LEV 治疗的 *STXBP1* 突变癫痫患儿,结果显示,LEV 治疗 6 个月 $\geq 50\%$ 应答率达 88.5%,无发作率达 53.8%^[52](II 级证据)。另一项回顾性研究纳入 4 例 *STXBP1* 突变癫痫患儿,LEV 治疗半年后,除 1 例同时携带 *DIAPH3* 突变患儿外,其余 3 例患儿癫痫发作停止、脑电图恢复正常^[53](III 级证据)。一项多中心前瞻性研究纳入了 28 例 Dravet 综合征患者,其中 16 例携带 *SCN1A* 突变,结果显示,LEV 添加治疗携带与不携带 *SCN1A* 突变患者的疗效相当,均能有效降低癫痫发作频率^[54](II 级证据)。

2.8 卒中后癫痫

推荐意见 8: 卒中后癫痫可选择 LEV 或 BRV 作为治疗用药(推荐等级: B, 共识率: 100%)

卒中是成人(尤其老年人)症状性癫痫的常见病因,约 10% 的卒中患者会发生卒中后癫痫(post-stroke seizures, PSE)^[55]。

一项多中心 RCT 纳入 128 例卒中后迟发性癫痫患者,分别服用 LEV 和卡马西平 52 周,结果显示两组无发作率相当(94% vs. 85%),但 LEV 不良事件发生率显著更低($P=0.02$)^[56](II 级证据)。另一中国人群 RCT 纳入 104 例老年卒中后癫痫患者,给予丙戊酸钠联合 LEV 治疗 6 个月,癫痫发作次数和单次发作持续时间均显著低于丙戊酸钠组(均 $P<0.05$);认知功能总评分[采用简易智能精神状态检查表(minimum mental state examination, MMSE)评估]、数字广度、词语流畅性和数字符号转换分数均显著高于丙戊酸钠组($P<0.05$)^[57](II 级证据)。BRIVAFIRST 研究纳入 75 例卒中后癫痫亚组,BRV 添加治疗 1 年 $\geq 50\%$ 应答率达 42.7%,无发作率达 34.7%,停药率仅 13.3%,20.3% 患者报告不良事件,均为轻中度^[58](III 级证据)。EXPERIENCE 汇总分析纳入 51 例卒中后癫痫亚组,BRV 添加治疗 1 年 $\geq 50\%$ 应答率达 41.7%,无发作率达 35.3%,TEAEs 发生率为 16.7%^[51](III 级证据)。

可见,LEV 和 BRV 均是 PSE 的合理治疗选择,有效控制癫痫发作的同时,药物相互作用少,治疗中断率低,不影响患者认知功能。

2.9 癫痫合并精神障碍

推荐意见 9: 使用 LEV 导致癫痫患者出现或加重其精神行为问题的,可换用 BRV(推荐等级: A, 共识率: 88.9%)

相较于 LEV, BRV 在分子设计上进行了优化,其核心在于高选择性和高亲和力地结合 SV2A。BRV 几乎仅作用于 SV2A 靶点,不影响其他通道或受体(如 AMPA 受体、钙通道等)^[16],因此在有效控制癫痫发作的同时,诱发易怒、攻击性行为的风险较低。一项涵盖 6 项 RCT 的 meta 分析显示,BRV 添加治疗的失眠、抑郁和焦虑发生率与安慰剂相似^[59](I 级证据)。六项 RCT 的汇总安全性数据表明,BRV 添加治疗的精神不良事件(psychiatric adverse events, PAEs)发生率为 11.3%,行为不良事件(behavioral adverse events, BAEs)仅 4.0%(其中易怒为 2.7%,愤怒、攻击性和易激惹均 $\leq 1\%$)^[60](II 级证据)。一项纳入 42 项研究的系统综述显示,BRV 组易怒、攻击性的发生率(5.6% vs. 9.9%; 2.5% vs. 2.6%)及停药率(0.8% vs. 3.4%; 0.8% vs. 2.4%)均低于 LEV。从 LEV 换用 BRV 后,66.6% 的

患者行为不良事件改善 (33.3 % ~ 83.0%)^[61] (Ⅱ级证据)。

一项前瞻性Ⅲb期研究显示,服用LEV出现BAEs的患者换用BRV治疗12周后,93.1%的患者BAEs显著改善,62.1%完全缓解,生活质量(QOLIE-31-P)评分平均提高12.1^[62] (Ⅱ级证据)。另一回顾性研究纳入41例既往使用LEV疗效不佳或不耐受的患者,一夜换用BRV后,80%易激惹/攻击性改善,70%抑郁改善;癫痫发作频率方面,61%保持稳定,26.8%有所改善^[63] (Ⅲ级证据)。上述研究均证实接受LEV的患者可直接转换为BRV,换用后BAEs明显改善且耐受性更好,推荐换药剂量比为10:1~15:1^[63, 64],临床医生可根据患者治疗反应适当调整。

综上,BRV精神行为副作用显著低于LEV,耐受性更好。对于使用LEV疗效显著,但不耐受其攻击、易怒不良反应的患者,可选择BRV治疗,低剂量起始,逐步加量,并定期评估行为变化,密切观察。

3 SV2A 结合剂在特殊人群中的应用推荐

3.1 育龄女性

推荐意见 10: 对于女性癫痫患者,推荐使用LEV或BRV(推荐等级:A,共识率:100%);妊娠期/哺乳期患者推荐使用LEV(推荐等级:A,共识率:100%)

癫痫发作及ASMs会影响女性性激素水平、卵巢功能、口服避孕药。一项纳入18例健康育龄女性的RCT显示,LEV与口服避孕药(oral contraceptives, OC)联用,不影响炔雌醇和左炔诺孕酮的暴露量,患者血清孕酮/黄体生成素(luteinizing hormone, LH)始终低于排卵阈值,可有效避孕,且无需调整避孕药剂量^[65] (Ⅱ级证据)。另一研究证实,育龄女性患者接受LEV单药治疗≥6个月,其激素水平(雌二醇、孕酮、LH、促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)等)与健康组无显著差异^[66] (Ⅲ级证据)。

一项RCT研究纳入28例健康女性,结果显示,BRV(100 mg/d)与常用OC不存在具有临床意义的药代动力学相互作用,对女性的卵巢激素(雌二醇、孕酮、LH和FSH)水平影响非常小,未引起激素升高,也未诱发排卵。女性患者服用BRV与OC时,两药均无需调整剂量,且避孕或癫痫控制效果不受影响^[67] (Ⅱ级证据)。需要注意的是,超高剂量BRV(400 mg/d)可显著降低OC中的炔雌醇

与左炔诺孕酮血药浓度,但未观察到排卵或内源性激素(雌二醇、孕激素、LH、FSH)异常,避孕效果未受影响^[68] (Ⅱ级证据)。

LEV在妊娠期的安全性已获得多项研究支持。一项纳入58 461例妊娠期服用ASMs的女性癫痫患者的网状meta分析显示,LEV的安全性排名(SUCRA)最高,未显著增加主要先天畸形(major congenital malformation, MCM)风险[OR=0.72, 95% CI(0.43, 1.16)],而丙戊酸、卡马西平、托吡酯等的MCM风险显著升高^[69] (Ⅰ级证据)。EURAP国际注册研究纳入7 355例单药治疗的妊娠期癫痫患者,发现LEV的MCM发生率为2.8%,与未服药人群(约2.6%)接近,为8种常用ASMs(卡马西平、拉莫三嗪、LEV、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英钠、托吡酯和丙戊酸盐)中最低。^[70] (Ⅱ级证据)。此外,孕期LEV暴露对子代生长与认知发育的影响有限。瑞典国家登记研究纳入6 720例子宫内ASMs暴露的婴儿,与拉莫三嗪相比,暴露于LEV的新生儿(307例)平均早产0.5天,出生时体重与头围略低,未见显著生长不良^[71] (Ⅲ级证据)。英国癫痫与妊娠登记系统及EURAP多国队列研究提示,LEV孕期暴露对学龄儿童的认知、语言、注意力及执行功能无显著不良影响,整体神经发育良好^[72, 73] (Ⅱ级证据)。上述结果均证实LEV在妊娠期的应用不仅致畸风险较低,且对子代生长及认知发育影响轻微。

相较LEV,BRV上市时间较短,妊娠期使用的安全性证据有限,多为小样本回顾性研究及病例报告。一项回顾性病例系列研究纳入8例妊娠期使用BRV的女性,未见胎儿宫内生长受限、早产或MCM等不良结局^[74] (Ⅲ级证据)。另有4篇病例报道显示,7例BRV妊娠暴露病例,均顺利足月分娩,未见MCM^[75-78] (Ⅳ级证据)。目前BRV孕期暴露均未发现严重不良结局,但鉴于样本量较小,暂无法据此评估其致畸风险。综上,目前暂缺乏足够数据支持BRV在妊娠期的广泛使用。对于病情明确、需持续用药的患者,建议在产科与神经科协同管理下,进行个体化风险评估后慎重使用。

3.2 老年人

推荐意见 11: 对于老年癫痫患者,推荐使用LEV或BRV(推荐等级:A,共识率:94.4%)

老年患者代谢功能减退,且常伴多种基础用药,选择ASMs时应考虑其对心脑血管、肝肾功能的影响以及药物相互作用风险,需格外谨慎。多项临床研究与真实世界数据显示,BRV在老年与年轻

患者中疗效相当,耐受性良好。3项Ⅲ期 RCT 汇总分析显示, ≥ 65 岁患者服用 BRV 200 mg/d $\geq 50\%$ 应答率为 66.7%, 安慰剂组为 14.3%; TEAEs 发生率低于安慰剂组, 提示其良好耐受性^[79] (I 级证据)。另一回顾性研究显示, LEV 单药治疗老年癫痫患者 (46 例), 12 个月无发作率达 70.8%, 仅 3 例 (12.5%) 报告轻度头晕/乏力^[80] (Ⅲ级证据)。

老年癫痫患者多合并心脑血管疾病, 且癫痫本身亦可增加老年人群发生心血管事件 (如卒中、短暂性脑缺血发作、心肌梗死等) 的风险^[81]。癫痫患者发生心脏疾病的风险较普通人群增加约 1.5 ~ 2 倍^[82]。与使用非酶诱导型 ASMs (如拉莫三嗪、LEV) 相比, 使用 P450 酶诱导型 ASMs (如苯妥英钠、卡马西平) 者新发高脂血症的风险增加近 23%^[83], 其血清同型半胱氨酸及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平升高与颈动脉内膜中层厚度增加密切相关^[84]。将酶诱导型 ASMs 转换为 LEV 等非酶诱导型药, 可持续降低血清胆固醇和 CRP 水平^[85], 降低心血管风险。一项纳入 11 项 RCT 的 meta 分析显示, LEV 相关心律失常发生率极低 (0.5%), 高低剂量组间风险无差异 (0.6% vs. 0.4%)^[86] (I 级证据)。STEP-ONE 试验纳入 ≥ 60 岁新发癫痫患者 194 例, 随访 52 周, 结果显示无论是否联用他汀类药物, 服用卡马西平者总胆固醇水平均显著高于 LEV, 提示 LEV 对血脂影响小, 不干扰他汀疗效^[87] (Ⅱ级证据)。健康受试者服用治疗剂量 (75 mg, 每日两次) 和超治疗剂量 (400 mg, 每日两次) BRV 6.5 天, 均未导致临床相关 QT 间期延长, 提示其对心脏复极无影响^[88] (Ⅱ级证据)。

需要注意的是, 老年癫痫患者使用 LEV 或 BRV 应小剂量起始, 缓慢加量。定期监测肝肾功能, 评估跌倒风险, 注意步态与警觉性。长期疗效评估应结合生活质量、认知状态变化。

3.3 儿童和青少年

推荐意见 12: 对于儿童和青少年癫痫患者, 推荐使用 LEV 或 BRV (推荐等级: A, 共识率: 94.4%); 伴中央-颞区棘波的自限性癫痫和睡眠中癫痫性电持续状态可选择 LEV (推荐等级: B, 共识率: 94.4%), 癫痫性脑病, 尤其是 Lennox-Gastaut 综合征可选择 LEV 或 BRV (推荐等级: B, 共识率: 94.4%)

儿童和青少年癫痫患者选择 ASMs 需综合考虑年龄、生理发育、癫痫类型、药物副作用、认知影响及长期用药依从性等多种因素, 以实现最佳疗效并最小化不良反应。一篇纳入 11 项 RCT 的 meta 分

析显示, BRV 添加治疗局灶性癫痫和混合型癫痫患儿的 $\geq 50\%$ 应答率分别为 51.5% 和 39.8%, 无发作率分别为 20.7% 和 11.7%, 总体保留率为 66%^[89] (I 级证据)。另一纳入 17 项 RCT 的 meta 分析, 比较了 9 种 ASMs 的疗效, 在 $\geq 50\%$ 应答率和无发作率方面, SUCRA 排名显示 LEV 分列第二 (80.8%) 和第一 (76.6%)^[90] (I 级证据)。

此外, LEV 和 BRV 在不同的癫痫综合征患儿中也表现出良好疗效。伴中央-颞区棘波的自限性癫痫 (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS) 是一种常见儿童期自限性癫痫综合征, 若出现发作频繁 (>2 次/月), 发作伴跌倒或全面性发作, 建议启动治疗。2025 年 NICE 指南推荐 LEV 为 SeLECTS 的一线治疗药物^[10]。一项 RCT 纳入 92 例 SeLECTS 患儿, 给予 LEV 和卡马西平治疗后, 两组患儿 2、4、6 个月癫痫发作频率较基线均显著降低 ($P < 0.001$), 且组间无差异。卡马西平组有皮疹风险 (4.1%), LEV 组副作用更少, 仅 1 例不耐受^[91] (Ⅱ级证据)。另一项 RCT 纳入 43 例 SeLECTS 患儿, 分别使用 LEV 和舒噻嗪单药治疗 27 周, 患儿棘-慢波指数 (spike-wave-index, SWI) 均显著降低 ($P < 0.001$), 两药均可快速显著抑制脑电图 (electroencephalography, EEG) 癫痫样放电 (第一周起效), 且效果无差异^[92] (Ⅱ级证据)。

睡眠中癫痫性电持续状态 (electrical status epilepticus during sleep, ESES) 是由睡眠诱发的持续棘慢波发放的特殊脑电现象, 可出现在一系列以癫痫发作、ESES 和认知损伤为共同特征的儿童癫痫综合征中^[93], 以 SeLECTS 合并 ESES 较常见^[94]。一项 RCT 纳入 18 例 ESES 患儿, LEV 单药治疗 8 周可显著降低棘波指数 (平均降幅 34%, $P < 0.0002$), 有效控制 ESES 患儿的夜间癫痫样放电^[95] (Ⅱ级证据)。另一回顾性研究纳入 73 例 ESES 患儿, LEV 治疗 19 个月, $\geq 50\%$ 应答率为 63.5%, 其中单药组 69.2%, 添加组 61.5%, EEG 改善率达 56.2% (SWI 减少)^[96] (Ⅲ级证据)。

大多数癫痫性脑病 (epileptic encephalopathies, EE) 对 ASMs 反应不佳, 属于难治性癫痫。多项研究证实 BRV 治疗 EE 疗效确切。一项回顾性研究纳入 42 例耐药性发育性癫痫性脑病 (developmental EE, DEE) 患儿, BRV 添加治疗 2 年 $\geq 50\%$ 应答率为 69%, 无发作率为 7.2%, 29 例有效者均伴 EEG 改善; 不良反应发生率仅 16.7%, 且均为轻度无需停药^[97] (Ⅲ级证据)。一项意大利多中心回顾性研究纳入 45 例耐药性癫痫患儿 (64.4%

EE), BRV 添加治疗至少 1 个月 $\geq 50\%$ 应答率达 42.2%^[98] (Ⅲ级证据)。另一回顾性研究纳入 46 例癫痫患儿, 其中 9 例 EE 患儿使用 BRV 添加治疗 12 个月, $\geq 50\%$ 应答率为 44.4%^[99] (Ⅲ级证据)。

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种严重的儿童期 EE, 目前临床治疗仍面临较大挑战。多项研究证实, LEV 或 BRV 均可积极改善 LGS。一项前瞻性研究纳入 55 例 LGS 患儿, LEV 治疗 8 周 $\geq 50\%$ 应答率和 EEG 改善率分别为 58.2% 和 51.4%, 27.3% 的患儿实现无发作, 不良事件发生率 34.5%^[100] (Ⅱ级证据)。另一前瞻性研究纳入 43 例 LGS 患儿, 65.1% 选择含 LEV 的联合治疗方案, $\geq 50\%$ 应答率高达 81.4%, 25.6% 的患儿日常生活能力显著改善^[101] (Ⅱ级证据)。德国多中心回顾性研究纳入 44 例难治性 EE 患者 (45.5% LGS), BRV 治疗 6 个月的 $\geq 50\%$ 应答率为 43%, 无发作率为 5%, 保留率为 52%^[102] (Ⅲ级证据)。另一以色列单中心回顾性研究也显示, BRV 治疗 LGS 的 $\geq 50\%$ 应答率达 40%^[103] (Ⅲ级证据)。

LEV 和 BRV 对儿童及青少年患者认知、学习能力、生长发育均无明显不良影响。一项纳入 98 例难治性 FOS 儿童观察 12 周的 RCT 研究证实, LEV 对患儿的记忆、注意力、神经认知功能均无负面影响, 非劣效于安慰剂^[104] (Ⅱ级证据)。一项纳入 257 例癫痫儿童的Ⅲ期开放标签长期随访试验显示 (N01266), BRV 添加治疗 (最长用药 9.5 年) 可稳定或轻微改善患儿的攻击行为、焦虑抑郁等症状, 对认知功能无影响^[105] (Ⅱ级证据)。N01266 试验中有 209 例癫痫患儿的体重数据, 分析显示, BRV 添加治疗未导致体重/BMI 异常增长或下降 (z-score 曲线正常)^[106] (Ⅱ级证据)。儿童和青少年癫痫患者使用 LEV 或 BRV 应告知家长可能的行为或情绪副作用。起始阶段建议每月评估行为、睡眠、注意力情况, 定期检查肝肾功能。

4 SV2A 结合剂的其他相关临床问题

4.1 药物相互作用

推荐意见 13: 对于合并共病用药复杂的癫痫患者, 推荐使用 LEV 或 BRV (推荐等级: A, 共识率: 94.4%)

ASMs 间或与其他药物间的相互作用复杂, 主要通过影响药物代谢酶系统 (尤其是肝细胞色素 P450 酶系)、药物蛋白结合率、肾脏排泄等途径发生。相互作用可导致药物浓度变化, 从而影响疗效

或增加毒性反应。LEV 在体内代谢较少, 主要代谢产物为无活性的 UCBL057, 不经肝细胞色素 P450 同工酶途径, 不抑制或诱导肝酶进而产生临床相关的药物相互作用^[107]。LEV 药物相互作用详见表 4^[110]。

BRV 主要通过酰胺酶、CYP2C9 及 CYP2C19 进行代谢, 三种主要代谢物 (酸、羟基及羧基酸) 均无药理活性^[109]。BRV 对 CYP 代谢酶和药物转运蛋白无显著抑制作用^[110]。BRV 药物间的相互作用详见表 5^[111-112]。

4.2 肝肾功能损害患者剂量调整

4.2.1 肝功能受损 药代动力学研究表明, LEV 在轻-中度肝功能受损 (Child-Pugh A 或 B 级) 患者中的清除率与健康人群无显著差异, 无需调整剂量。在重度肝硬化 (Child-Pugh C 级) 患者中, LEV 的总清除率降低 57%, 半衰期延长 2.27 倍, 主要与严重肝病患者的肾功能减退相关。因此, 对于轻-中度肝功能损害者无需调整 LEV 剂量, 但对于可能伴有肾功能不全的重度肝功能受损患者建议初始剂量减半, 以确保安全性和疗效^[113]。另外, 研究显示, LEV 与药物性肝损伤存在潜在关联, 可表现为血清酶升高、肝功能受损、自身免疫性肝炎、急性肝衰竭及肝坏死等, 发生时间从 1 周到 5 个月不等^[114-116]。一项 I 期研究显示, BRV 在健康对照和轻、中和重度肝功能损害患者中的血浆半衰期分别为 9.8、14.2、16.4 和 17.4 h, AUC 分别为 29.7、44.6、46.7 和 47.1 $\mu\text{g h/mL}$; 与健康对照相比, 肝功能损害患者的酸代谢物产生增加, 羟基化代谢物减少^[117]。BRV 在肝功能损害患者中的暴露量升高约 50%~60%, 且与肝损害程度无明显相关性。因此, 肝功能不全患者可使用 BRV, 但建议根据个体情况调整剂量, 具体见表 6。FDA 不良事件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库超过 260 万份不良事件报告显示, 未观察到 BRV 与药物性肝损伤风险增加有关^[115]。与上述结论一致的是, LiverTox 数据表明, 长期使用 BRV 治疗未伴有血清转氨酶水平显著升高, 且未观察到临床明显的肝损伤^[118]。

4.2.2 肾功能受损 LEV 在肾功能受损患者中的药代动力学特征主要表现为其清除率与肌酐清除率 (creatinine clearance, CL_{cr}) 呈显著正相关, 且因肾脏排泄占比高达 66% (原形药物) 而受到肾功能状态的直接影响^[119]。基于此, LEV 的用药方案应根据 CL_{cr} 进行调整。具体参见表 7。需要注意的是透析患者, 一项系统综述显示, 透析患者中 LEV 清除

表 4 左乙拉西坦的药物相互作用情况

药物	药物相互作用
左乙拉西坦 ASMs ^[108]	左乙拉西坦与卡马西平、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、去氧苯巴比妥、丙戊酸钠、托吡酯均无相互作用
非ASMs ^[108]	左乙拉西坦与口服避孕药、地高辛、华法林和丙磺舒均无相互作用

表 5 布立西坦的药物相互作用情况

药物	药物相互作用
布立西坦 ASMs ^[111]	布立西坦与拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、苯巴比妥、普瑞巴林、托吡酯、丙戊酸、唑尼沙胺均无相互作用； 布立西坦会导致卡马西平的活性代谢产物（卡马西平环氧化物）浓度增加； 布立西坦超高治疗剂量（400 mg/d）可使苯妥英的血浆浓度增加20%
非ASMs ^[112]	布立西坦与口服避孕药联合给药时，对药动学无影响； 患者同时接受布立西坦和利福平治疗时，需将布立西坦剂量增加100%，即剂量加倍

表 6 布立西坦在肝功能损害患者中的推荐剂量

年龄和体重	起始剂量	最大维持剂量
成人（16岁及以上）	每日2次，每次25 mg（50 mg/d）	每日2次，每次75 mg（150 mg/d）
体重≥50 kg儿童	每日2次，每次0.5 mg/kg[1 mg/（kg·d）]	每日2次，每次1.5 mg/kg[3 mg/（kg·d）]
体重20 kg~<50 kg儿童	每日2次，每次0.5 mg/kg[1 mg/（kg·d）]	每日2次，每次2 mg/kg[4 mg/（kg·d）]
体重11 kg~<20 kg儿童	每日2次，每次0.75 mg/kg[1.5 mg/（kg·d）]	每日2次，每次2.25 mg/kg[4.5 mg/（kg·d）]

表 7 左乙拉西坦在肾功能不全患者中的剂量调整建议（基于 CL_{cr} 值）

肾功能损害程度	CL _{cr} (mL/min/1.73 m ²)	人群	推荐剂量
正常患者	≥80	成人	每次500~1 500 mg，每日2次
		儿童	每次10~30 mg/kg（0.10~0.30 mL/kg），每日2次
轻度异常	50~79	成人	每次500~1 000 mg，每日2次
		儿童	每次10~20 mg/kg（0.10~0.20 mL/kg），每日2次
中度异常	30~49	成人	每次250~750 mg，每日2次
		儿童	每次5~15 mg/kg（0.05~0.15 mL/kg），每日2次
严重异常	<30	成人	每次250~500 mg，每日2次
		儿童	每次5~10 mg/kg（0.05~0.10 mL/kg），每日2次
正在进行透析的晚期肾病患者	—	成人	服用第一天推荐负荷剂量为750 mg；然后500~1 000 mg，每日1次；透析后推荐给予250~500 mg的追加剂量
		儿童	服用第一天推荐负荷剂量15 mg/kg（0.15 mL/kg）；然后10~20 mg/kg（0.10~0.20 mL/kg），每日1次；透析后，推荐给5~10 mg/kg（0.05~0.10 mL/kg）的追加剂量

率与肾功能正常（GFR>90 mL/min）的健康成人相似；危重患者因肾功能衰竭而减少剂量可能会导致大量患者的药物浓度低于治疗水平，因此透析患者应考虑每日两次 750~1 000 mg，初始负荷剂量为 60 mg/kg，同时进行药物监测^[120]。

LEV 对肾功能的影响亦有研究报道。一项 ASMs 上市后安全性研究显示，LEV 单药与其他 ASMs 相比，急性肾衰竭风险差异很小，可能存在

轻微保护或不良效应；在多药治疗患者中，差异接近于零，同样提示可能存在轻微保护或不良效应^[121]。另一项回顾性研究显示，LEV 与 180 天内发生急性肾损伤风险无显著相关性[OR=0.70，95%CI（0.43，1.13）]；使用者与非使用者之间血清肌酐浓度的变化无显著差异^[122]。

BRV 治疗肾功能损害患者无需调整给药剂量。一项 I 期研究结果显示，严重肾功能损害对

表 8 左乙拉西坦和布立西坦常见不良反应

系统/类型	左乙拉西坦		布立西坦	
	表现症状	说明	表现症状	说明
中枢神经系统	嗜睡、头晕、乏力、协调障碍	最常见，通常在起始期出现	嗜睡、头晕、疲劳、协调障碍	常见，但通常较左乙拉西坦轻微
精神行为	易激惹、焦虑、抑郁、攻击性、幻觉	尤其在儿童、青少年中较常见	易激惹、焦虑、失眠、抑郁、攻击性	发生率低于左乙拉西坦
消化系统	腹痛、腹泻、消化不良、恶心、呕吐	常见，一般轻度	恶心、呕吐、便秘	常见，一般较轻
血液系统	血小板减少	常见	中性粒细胞减少症	不常见
其他	皮疹、湿疹	常见	支气管痉挛、血管性水肿	不常见

BRV 的药代动力学影响较小， C_{max} 较健康对照组基本不变^[123]。鉴于目前缺乏关于透析患者的药代动力学和安全性数据，故不建议接受透析的终末期肾病患者使用 BRV。截至目前，尚未见明确报道或系统性证据表明 BRV 与肾功能损伤或急性肾损伤存在关联。

ASMs 的选择首先需要基于癫痫发作类型，还需要结合患者的个体化特征，包括年龄、性别、病因、基础疾病、精神状态等多种因素。本共识仅针对 SV2A 结合剂的临床应用进行推荐，其他 ASMs 如适用相应的癫痫类型，要遵循相关指南共识用药。LEV 和 BRV 作为作用于 SV2A 的代表性 ASMs 适用于多种癫痫发作类型，使用过程中仍需密切关注不良反应（表 8），如嗜睡、精神行为异常等，确保个体化、安全、有效的癫痫规范治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。本专家共识的核心目标在于制定系统性策略与构建循证医学框架，以辅助临床医师进行诊疗决策，但其内容并不具备法律层面的强制约束力。在临床实践中，医师需依据患者的具体病情、个体差异及实际需求，独立选择最合适的治疗措施。需特别说明的是，即使遵循本共识所提供的建议，亦无法保证所有患者均能获得预期的治疗效果。

中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组（按作者姓氏拼音排序，排名不分先后）

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（空军军医大学西京医院）、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）、洪楨（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（空军军医大

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（空军军医大学西京医院）、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（浙江医科大学附属第一医院）、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）、吴洵昞（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（贵州医科大学附属医院）、肖波（中南大学湘雅医院）、肖争（重庆医科大学附属第一医院）、许贤瑞（宁夏医科大学总医院）、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）、于云莉（贵州医科大学附属医院）、毓青（天津医科大学总医院）、张琳（海军军医大学长征医院）、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)

参考文献

- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- Li S, Wang Y, Wang W, *et al.* The national comprehensive governance for epilepsy prevention and control in China. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 27-35.
- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 344-381.
- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, *et al.* The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(26): 9861-9866.
- Buckley K, Kelly RB. Identification of a transmembrane glycoprotein specific for secretory vesicles of neural and endocrine cells. *J Cell Biol*, 1985, 100(4): 1284-1294.
- Löscher W, Gillard M, Sands ZA, *et al.* Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. *CNS Drugs*, 2016, 30(11): 1055-1077.
- Dibbens LM, Hodgson BL, Helbig KL, *et al.* Rare protein sequence variation in SV2A gene does not affect response to levetiracetam. *Epilepsy Res*, 2012, 101(3): 277-279.
- Kaminski RM, Matagne A, Leclercq K, *et al.* SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. *Neuropharmacology*, 2008, 54(4): 715-720.
- KEPPRA XR (levetiracetam) extended-release tablets. Initial U. S. Approval: 1999. FDA Approved Labeling text dated Jul 2013.
- Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline. Published: 27 April 2022. Last updated: 30 January 2025.
- 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. *中华神经科杂志*, 2022, 55(12): 1341-1352.
- 顾翠, 杨美丽, 王继华, 等. 左乙拉西坦在癫痫治疗中的应用进展. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(3): 24-27.
- 杨黎, 董宪喆, 齐晓涟, 等. 左乙拉西坦在临床应用中疗效与安全性的研究进展. *中国新药杂志*, 2021, 30(7): 607-610.
- Khuda I, Aljaafari D. Epilepsy in pregnancy: a comprehensive literature review and suggestions for saudi practitioners. *Neurosciences (Riyadh)*, 2018, 23(3): 185-193.
- Ben-Menachem E, Mameniskienė R, Quarato PP, *et al.* Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology*, 2016, 87(3): 314-323.
- Gillard M, Fuks B, Leclercq K, *et al.* Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol*, 2011, 664(1-3): 36-44.
- Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, *et al.* Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 201-209.
- Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, *et al.* Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4): CD011412.
- Kim JH, Lee SK, Loesch C, *et al.* Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: a long-term, randomized, open-label trial. *Epilepsia*, 2017, 58(4): e70-e74.
- Arnold S, Laloyaux C, Schulz AL, *et al.* Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: Results from an open-label, multinational, follow-up trial. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106404.
- Hu TY, Wang HQ, Zhang WP, *et al.* Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*, 2020, 167: 106433.
- Chen YK, Li WZ, Lu CF, *et al.* Efficacy, tolerability and safety of add-on third-generation antiseizure medications in treating focal seizures worldwide: a network meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *E Clinical Medicine*, 2024, 70: 102513.
- 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. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 636-646.
- Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia*, 2012, 3(1): 111-119.
- Moseley BD, Sperling MR, Asadi-Pooya AA, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam for secondarily generalized tonic-clonic seizures: Pooled results from three Phase III studies. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 179-185.
- 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.
- Kälviäinen R, Genton P, Andermann E, *et al.* Brivaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): Results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 210-21.
- 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2023修订版). 北京: 人民出版社, 2023.
- Lattanzi S, Chiesa V, Di Gennaro G, *et al.* (2024). Brivaracetam use in clinical practice: a Delphi consensus on its role as first add-on therapy in focal epilepsy and beyond. *Neurol Sci*, 2024, 45(9): 4519-4527.
- 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. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1375-1386.
- Kanemura H, Sano F, Tando T, *et al.* Efficacy and safety of add-on levetiracetam in refractory childhood epilepsy. *Brain Dev*, 2013, 35(5): 386-391.
- Strzelczyk A, Zaveta C, von Podewils F, *et al.* Long-term efficacy, tolerability, and retention of brivaracetam in epilepsy treatment: a longitudinal multicenter study with up to 5 years of follow-up.

- Epilepsia*, 2021, 62(12): 2994-3004.
- 33 Pereira ARO, Leão IA, Dias LA, *et al.* Levetiracetam for myoclonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2025, 171: 110512.
 - 34 Strzelczyk A, Kay L, Bauer S, *et al.* Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1549-1556.
 - 35 Fonseca E, Guzmán L, Quintana M, *et al.* Efficacy, retention, and safety of brivaracetam in adult patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106657.
 - 36 Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, *et al.* Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res*, 2009, 85(1): 72-80.
 - 37 Peña-Ceballos J, Moloney PB, Kilbride RD, *et al.* Oligoepilepsy and lifelong seizure susceptibility in epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone: Experience at an adult tertiary center. *Epilepsy Res*, 2024, 202: 107362.
 - 38 Hesdorffer, DC, Logroscino, G, Cascino, G, *et al.* Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology*, 1998, 50(3): 735-741.
 - 39 Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, *et al.* Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*, 2020, 395(10231): 1217-1224.
 - 40 Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, *et al.* levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*, 2019, 393(10186): 2125-2134.
 - 41 Wu PP, Cao BR, Tian FY, *et al.* Development of SV2A ligands for epilepsy treatment: a review of levetiracetam, brivaracetam, and padsevonil. *Neurosci Bull*, 2024, 40(5): 594-608.
 - 42 Moalong KMC, Espiritu AI, Fernandez MLL. Efficacy and tolerability of intravenous brivaracetam for status epilepticus: a systematic review. *J Neurol Sci*, 2020, 413: 116799.
 - 43 Martellino C, Lagana A, Atanasio G, *et al.* The real-world effectiveness of intravenous brivaracetam as a second-line treatment in status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 2023, 148: 109464.
 - 44 Chung S, Szaflarski JP, Choi EJ, *et al.* A systematic review of seizure clusters: Prevalence, risk factors, burden of disease and treatment patterns. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106748.
 - 45 Gujjar AR, Nandhagopal R, Jacob PC, *et al.* Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: a prospective, randomized study. *Seizure*, 2017, 49: 8-12.
 - 46 Szaflarski JP, Sadek A, Greve, B *et al.* Randomized open-label trial of intravenous brivaracetam versus lorazepam for acute treatment of increased seizure activity. *Epilepsy Behav*, 2020, 109: 107127.
 - 47 Orlandi N, d'Orsi G, Pauletto G, *et al.* A retrospective multicentric study on the effectiveness of intravenous brivaracetam in seizure clusters: data from the Italian experience. *Seizure*, 2023, 108: 72-80.
 - 48 Sharawat IK, Murugan VK, Bhardwaj S *et al.* Efficacy and safety of phenytoin and levetiracetam for acute symptomatic seizures in children with acute encephalitis syndrome: an open label, randomised controlled trial. *Seizure*, 2024, 118: 110-116.
 - 49 Wang YL, Wang YQ, Wang HF, *et al.* Effect of levetiracetam and valproate on late-onset post-traumatic seizures. *Acta Epileptol*, 2023, 5(1): 10.
 - 50 Maschio M, Maialetti A, Mocellini C, *et al.* Effect of brivaracetam on efficacy and tolerability in patients with brain tumor-related epilepsy: a retrospective multicenter study. *Front Neurol*, 2020, 11: 813.
 - 51 Szaflarski JP, Besson H, D'Souza W, *et al.* Effectiveness and tolerability of brivaracetam in patients with epilepsy stratified by comorbidities and etiology in the real world: 12-month subgroup data from the international EXPERIENCE pooled analysis. *J Neurol*, 2024, 271(6): 3169-3185.
 - 52 Wang QH, Cao JJ, Wang YY, *et al.* Efficacy of levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with different phenotypic and genetic spectra. *Seizure*, 2022, 95: 64-74.
 - 53 Liu LY, Liu F, Wang QH, *et al.* Confirming the contribution and genetic spectrum of de novo mutation in infantile spasms: evidence from a Chinese cohort. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(6): e1689.
 - 54 Striano P, Coppola A, Pezzella M, *et al.* An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, 2007, 69(3): 250-254.
 - 55 Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs Aging*, 2012, 29(7): 533-538.
 - 56 D Consoli, D Bosco, P Postorino, *et al.* levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(4): 282-3289.
 - 57 唐青青, 杨秋妹, 胡慧. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗老年脑卒中后癫痫的临床分析. *老年医学与保健*, 2024, 30(3): 677-682.
 - 58 Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, *et al.* Brivaracetam as add-on treatment in patients with post-stroke epilepsy: real-world data from the BRIVAracetam add-on First Italian netwoRK Study (BRIVAFIRST). *Seizure*, 2022, 97: 37-42.
 - 59 Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, *et al.* Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016, 86(14): 1344-1352.
 - 60 Brandt C, Klein P, Badalamenti V, *et al.* Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: In-depth pooled analysis. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106864.
 - 61 Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, *et al.* Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107939.
 - 62 Yates SL, Fakhoury T, Liang W, *et al.* An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 165-168.
 - 63 Abraira L, Salas-Puig J, Quintana M, *et al.* Overnight switch from levetiracetam to brivaracetam. Safety and tolerability. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16: 100504.
 - 64 Villanueva V, López-González FJ, Mauri JA, *et al.* BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(4): 360-368.
 - 65 Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Janik F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia*, 2002, 43(7): 697-702.
 - 66 Svalheim, S. , Taubøll, E. , Luef, G, *et al.* Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 16(2):



- 281-287.
- 67 Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*, 2014, 55(3): 27-31.
- 68 Stockis A, Rolan P. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(12): 1313-1321.
- 69 Veroniki AA, Cogo E, Rios P, *et al.* Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*, 2017, 15(1): 95.
- 70 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al.* Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6): 530-538.
- 71 Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, *et al.* Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0214180.
- 72 Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, *et al.* UK epilepsy and pregnancy register: cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*, 2016, 87(18): 1943-1953.
- 73 Stjerna S, Huber-Mollema Y, Tomson T, *et al.* Cognitive outcomes after fetal exposure to carbamazepine, lamotrigine, valproate or levetiracetam monotherapy: Data from the EURAP neurocognitive extension protocol. *Epilepsy Behav*, 2024, 159: 110024.
- 74 Devin, JE, O'Shaughnessy F, Sardana, M, *et al.* The use of newer anti-seizure medicines in women with epilepsy in pregnancy: a case series. *Epilepsy Behav Rep*, 2025, 29: 100741.
- 75 Paolini SL, Pilato M, Rajasekaran V, *et al.* Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141: 438-441.
- 76 Landmark CJ, Rektorli L, Burns ML, *et al.* Pharmacokinetic data on brivaracetam, lacosamide and perampanel during pregnancy and lactation. *Epileptic Disord*, 2021, 23: 426-431.
- 77 Hahn W, Möller L, Menzler K, *et al.* Brivaracetam and topiramate serum levels during pregnancy and delivery: a case report and a review of literature. *Neurol Res Pract*, 2024, 6(1): 17.
- 78 Navarro CE. A healthy outcome of a pregnant woman with drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy treated with brivaracetam. *Neurol Sci*, 2023, 44(2): 753-755.
- 79 Brodie MJ, Whitesides J, Schiemann J, *et al.* Tolerability, safety, and efficacy of adjunctive brivaracetam for focal seizures in older patients: a pooled analysis from three phase III studies. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 114-118.
- 80 Bianco CD, Placidi F, Liguori C, *et al.* Long-term efficacy and safety of lacosamide and levetiracetam monotherapy in elderly patients with focal epilepsy: a retrospective study. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 178-182.
- 81 Li J, Shlobin NA, Thijs RD, *et al.* Antiseizure Medications and cardiovascular events in older people with epilepsy in the Canadian longitudinal study on aging. *JAMA Neurol*, 2024, 81(11): 1178-1186.
- 82 Mayer J, Fawzy AM, Bisson A, *et al.* Epilepsy and the risk of adverse cardiovascular events: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol*, 2024, 31(3): e16116.
- 83 Mintzer S, Yi M, Hegarty S, *et al.* Hyperlipidemia in patients newly treated with anticonvulsants: a population study. *Epilepsia*, 2020, 61(2): 259-266.
- 84 Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, *et al.* Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 120-128.
- 85 Mintzer S, Miller R, Shah K, *et al.* Long-term effect of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Behav*, 2016, 58: 127-32.
- 86 Li Y, Su S, Zhang M, *et al.* Risk assessment of arrhythmias related to three antiseizure medications: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Neurol*, 2024, 15: 1295368.
- 87 Mintzer S, Trinka E, Kraemer G, *et al.* Impact of carbamazepine, lamotrigine, and levetiracetam on vascular risk markers and lipid-lowering agents in the elderly. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 1899-1907.
- 88 Rosillon D, Astruc B, Hulhoven R, *et al.* Effect of brivaracetam on cardiac repolarisation—a thorough QT study. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(8): 2327-2337.
- 89 Hassan MA, Awad AA, Marey A, *et al.* Efficacy and safety of Brivaracetam as adjunctive therapy in pediatric epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 2025, 46(8): 3525-3536.
- 90 Wang SR, Sun H, Wang ZX, *et al.* Adjunctive treatment for pediatric focal epilepsy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2025, 81(4): 507-523.
- 91 Ahadi P, Nasiri J, Ghazavi MR, *et al.* A comparative study on the efficacy of levetiracetam and carbamazepine in the treatment of rolandic seizures in children: an open-label randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract*, 2020, 9(2): 68-72.
- 92 Tacke M, Borggräfe I, Gerstl L, *et al.* Effects of levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: a randomized controlled trial. *Seizure*, 2018, 56: 115-120.
- 93 杨志仙. 睡眠中癫痫性电持续状态的研究进展. 中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会•第七届CAAE脑电图与神经电生理大会会刊, 2020: 25-26.
- 94 唐漆, 刘文春. 睡眠中癫痫性电持续状态的现状及研究进展. 神经疾病与精神卫生, 2025, 25(4): 258-263.
- 95 Larsson PG, Bakke KA, Bjørnæs H, *et al.* The effect of levetiracetam on focal nocturnal epileptiform activity during sleep—a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(1): 44-48.
- 96 Chen XQ, Zhang WN, Yang ZX, *et al.* Efficacy of levetiracetam in electrical status epilepticus during sleep of children: a multicenter experience. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3): 243-249.
- 97 Caraballo RH, Reyes G, Chacón S, *et al.* Brivaracetam as add-on therapy in children with developmental epileptic encephalopathies: a study of 42 patients. *Epilepsy Behav*, 2024, 150: 109561.
- 98 Russo A, Pruccoli J, Cesaroni CA, *et al.* Brivaracetam add-on treatment in pediatric patients with severe drug-resistant epilepsy: Italian real-world evidence. *Seizure*, 2022, 102: 120-124.
- 99 Visa-Reñé N, Raspall-Chaure M, Paredes-Carmona F, *et al.* Clinical experience with brivaracetam in a series of 46 children. *Epilepsy Behav*, 2020, 107: 107067.
- 100 Kim HJ, Kim SH, Kang HC, *et al.* Adjunctive levetiracetam treatment in pediatric Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(4): 527-531.

- 101 Rathaur BR, Garg RK, Malhotra HS, *et al.* Lennox-Gastaut syndrome: a prospective follow-up study. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8(2): 225-227.
- 102 Willems LM, Bertsche A, Bösebeck F, *et al.* Efficacy, retention, and tolerability of brivaracetam in patients with epileptic encephalopathies: a multicenter cohort study from Germany. *Front Neurol*, 2018, 9: 569.
- 103 Nissenkorn A, Tzadok M, Bar-Yosef O, *et al.* Treatment with brivaracetam in children - the experience of a pediatric epilepsy center. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(Pt A): 106541.
- 104 levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, *et al.* N01103 levetiracetam study group: neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2377-2389.
- 105 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. *Epilepsia*, 2023, 64(11): 2934-2946.
- 106 Floricel EF, Reichel PE, Dickson N, *et al.* Treatment with brivaracetam has no apparent long-term effects on body weight in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia Open*, 2024, 9(6): 2230-2240.
- 107 Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(2): 77-85.
- 108 UCB Pharma S. A. (比利时). 左乙拉西坦片说明书: [S]. 2016.
- 109 Steinhoff BJ, Staack AM. Levetiracetam and brivaracetam: a review of evidence from clinical trials and clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419873518.
- 110 Moseley BD, Chanteux H, Nicolas JM, *et al.* A review of the drug-drug interactions of the antiepileptic drug brivaracetam. *Epilepsy Res*, 2020, 163: 106327.
- 111 Moseley BD, Otoul C, Staelens L, *et al.* Pharmacokinetic interaction of brivaracetam on other antiepileptic drugs in adults with focal seizures: Pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res*, 2019, 158: 106218.
- 112 江西青峰药业有限公司. 布立西坦片说明书: [S]. 2024.
- 113 Brockmüller J, Thomsen T, Wittstock M, *et al.* Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(6): 529-541.
- 114 He Z, Liu C, Lin L, Feng G, *et al.* Real-world safety of Levetiracetam: Mining and analysis of its adverse drug reactions based on FAERS database. *Seizure*, 2024, 117: 253-260.
- 115 Kamitaki BK, Minacapelli CD, Zhang P, *et al.* Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA adverse event reporting system (FAERS). *Epilepsy Behav*, 2021, 117: 107832.
- 116 LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Levetiracetam [Updated 2019 Apr 18].
- 117 Stockis A, Sargentini-Maier ML, Horsmans Y. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(6): 633-641.
- 118 LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Brivaracetam [Updated 2017 Oct 2].
- 119 Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(11): 707-724.
- 120 Sweatman J, Mahdi SA, Lonsdale DO, *et al.* Levetiracetam dosing in continuous renal replacement therapy: a systematic review and development of a novel pharmacokinetic model to optimise dosing in critically ill patients: do recommended doses achieve therapeutic drug concentrations? *J Intensive Care Soc*, 2025, 26(2): 193-204.
- 121 Beau-Lejdstrom R, Hong LS, Garcia de Albeniz X, *et al.* Incidence of acute renal failure in patients using levetiracetam versus other antiseizure medications: a voluntary post-authorization safety study. *Drug Saf*, 2022, 45(7): 781-790.
- 122 Yau K, Burneo JG, Jandoc R, *et al.* Population-based study of risk of AKI with levetiracetam. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(1): 17-26.
- 123 Sargentini-Maier ML, Sokalski A, Boulanger P, *et al.* Brivaracetam disposition in renal impairment. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(12): 1927-1933.

收稿日期: 2025-09-16 修回日期: 2025-09-26