

药物 6

Brivaracetam (布瓦西坦) 6

1. 先前抗发作药物的数量对布瓦西坦添加治疗控制不佳的局灶性癫痫的疗效和耐受性的影响：事后分析 6
2. 一例布瓦西坦肠内给药成功治疗非惊厥性癫痫持续状态的罕见病例 7
3. 布瓦西坦通过调节突触囊泡蛋白抑制与半通道相关的星形胶质细胞 L-谷氨酸释放 7
4. 静脉注射布瓦西坦治疗癫痫持续状态：意大利的一项多中心回顾性研究 8
5. 姑息治疗中的癫痫发作：布瓦西坦 8

吡仑帕奈 9

1. 探索吡仑帕奈广谱有效性的证据：对全面性癫痫发作临床数据的系统评价 9
2. 吡仑帕奈在真实世界癫痫患者临床护理中的应用：IV 期临床研究的中期分析 9
3. 吡仑帕奈对局灶性癫痫患者脑电图频谱功率和连通性的影响 10
4. 将吡仑帕奈用作局灶性癫痫患者的首次添加治疗或晚期添加治疗时的 12 个月保留率、有效性和耐受性比较：COM-PER 研究 11
5. PERMIT 研究：常规临床实践中吡仑帕奈的有效性和耐受性的全球汇总分析研究 11

拉考沙胺 12

1. 拉考沙胺作为首次添加或转换单一疗法：一项回顾性现实生活研究 12
2. 拉考沙胺快速静脉负荷对癫痫患者心脏的影响 13
3. 拉考沙胺治疗新生儿超难治性癫痫持续状态一例 13

Cannabidiol (大麻二酚) 14

1. 大麻二酚治疗 Dravet 综合征的起效时间：来自两项随机对照试验的分析 14
2. 大麻二酚在杏仁核点燃模型中的抗癫痫作用 15
3. Dravet 综合征患者的大麻二酚添加治疗：长期开放标签扩展试验的结果 15
4. 大麻二酚治疗儿童和青年重度难治性癫痫 16

森巴考特 Xcopri(cenobamate) 17

1. 森巴考特在控制不佳的局灶性癫痫患者中的疗效和安全性：meta 分析 17

唑尼沙胺 17

1. 唑尼沙胺对癫痫性痉挛患儿的疗效、耐受性和安全性：系统评价和 meta 分析 17

临床研究 18

1. 胶质瘤患者抗癫痫药物治疗的有效性：拉莫三嗪与拉考沙胺 18

2. 初始左乙拉西坦与丙戊酸单药治疗抗癫痫药 (ASM) 初治的特发性全面性癫痫伴强直阵挛性癫痫儿童患者的对比	19
3. 抗高血压药贝尼地平是一种有效的神经保护剂和抗癫痫药：一项实验性大鼠研究	20
4. 沙特阿拉伯癫痫儿童抗癫痫药物剂量的不利影响：一项前瞻性队列研究	20
5. 自发性脑出血抗癫痫预防的系统评价和荟萃分析	21
6. 照护者使用地西洋鼻喷雾剂治疗癫痫发作的经验总结：3 期、开放标签、重复剂量安全性退出调查研究的结果	21
7. 左乙拉西坦和奥卡西平对青春期前和青春期癫痫儿童 4 年脆性骨折风险的影响	22
8. 卢非酰胺作为 Lennox Gastaut 综合征患者辅助治疗的有效性和安全性：系统评价和 Meta 分析	23
9. 用卡马西平、苯妥英和生酮饮食治疗的早发性 SCN2A 癫痫婴儿的药物-药物和药物-食物相互作用	24
10. 苯巴比妥治疗东北农村老年癫痫患者的疗效：一项基于社区的干预试验	24
11. 癫痫持续状态患者在团注给药后左乙拉西坦血药浓度的变化	25
12. 左乙拉西坦和苯妥英钠治疗确诊癫痫持续状态的有效性和安全性比较：系统评价和 meta 分析	25
13. 左乙拉西坦用于神经重症监护中的癫痫预防：系统评价和 Meta 分析	26
14. 宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育：一项综述	27
15. 埃塞俄比亚癫痫患者抗癫痫药物依从性及其相关因素的系统回顾和 meta 分析	27
16. 局灶性癫痫患者对抗发作药物的病因特异性反应	28
17. 癫痫患者的代谢性骨病和抗癫痫药物的使用——来自丹麦横断面研究的研究	29
18. 成人癫痫发作患者癫痫持续状态及其复发的预测因素：一项多中心、长期随访的队列研究	29
19. 司替戊醇治疗成人局灶性癫痫的回顾性分析	30
20. 评估卡马西平和奥卡西平相关的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症：FDA 不良事件报告系统公开版本的数据挖掘	31
21. 使用质量改进方法改善对全面性惊厥性癫痫持续状态儿童使用二线抗癫痫药物的时间	31
22. 芬氟拉明治疗 Dravet 综合征患者癫痫发作的疗效、耐受性和保留率：德国的慈善用药计划	32
23. 埃塞俄比亚东北部 Dessie Town 公立医院癫痫患者抗癫痫药物的不依从性及相关因素	33
24. 大剂量泼尼松龙治疗氨己烯酸耐药的婴儿痉挛症	33
25. 韩国癫痫患者左乙拉西坦治疗药物监测的大样本队列研究	34
26. 2013-2019 年日本儿科门诊抗发作药物处方动态	34
27. 丙戊酸钠和拉莫三嗪/左乙拉西坦在癫痫和心力衰竭患者中的使用与预后关系：一项丹麦注册的研究	35
28. 苯二氮卓类药物在儿童难治性惊厥性癫痫持续状态升级为二线药物前的给药模式	36
29. 抗癫痫药物对新生儿惊厥的疗效比较：网络 meta 分析	36
30. 地西洋鼻腔喷雾剂治疗癫痫成簇发作的 3 期、长期、开放、重复剂量安全性研究的最终结果	37
31. 家用抗惊厥药物治疗二线癫痫持续状态的疗效观察	37
32. 地西洋治疗急性卒中可预防卒中后癫痫：EGASIS 试验的一项亚研究	38
33. 抗发作药物停药后癫痫复发患者丘脑皮质回路的功能连接	39

新药研发 39

1. 选定的黄酮类化合物及其在治疗癫痫中的作用——对实验研究最新报告的回顾..... 39
2. 花椒毒素增强左乙拉西坦和丙戊酸钠对 6Hz 角膜电刺激小鼠模型的抗惊厥作用..... 40
3. α -细辛酮衍生物的合成、抗癫痫作用和构效关系：选定衍生物的体外和体内神经保护作用 40
4. 柴胡龙骨木里汤通过改善海马神经元焦亡发挥抗癫痫作用..... 41
5. 萘菲咪酮衍生物对抗癫痫合并症的潜力：体外、体内和硅研究..... 41
6. 6-姜酚，姜的主要成分，在戊四唑诱导的斑马鱼幼鱼癫痫发作模型中发挥抗惊厥活性..... 42
7. 水飞蓟素作为一种黄酮类 P-糖蛋白抑制剂，对卡马西平、奥卡西平和苯妥英在大鼠体内的药代动力学有影响 .. 43
8. 木犀草素和微粉木犀草素对成年斑马鱼 (Danio rerio) 抗惊厥作用的研究 43
9. 斑马鱼作为从植物成分中发现抗惊厥化合物的工具 44
10. 探索大麻素和香草酸治疗癫痫的机制 44
11. 苯并噻唑衍生物作为抗惊厥药物的研究进展 44
12. 非氮杂环化合物作为抗惊厥药物的化学和治疗潜力综述 45
13. 姜黄素治疗癫痫的研究进展..... 45

其他药物 46

1. 监测左乙拉西坦血清浓度在清醒开颅手术中控制术中癫痫发作的效用..... 46
2. 基于对印度尼西亚儿科癫痫门诊患者群体药代动力学参数和癫痫发作频率的预测，建立丙戊酸糖浆的药代动力学-药效学模型 46
3. 长期丙戊酸治疗的成人癫痫患者血清肉碱水平的相关因素..... 47
4. 持续速率输注咪达唑仑作为狗癫痫发作的紧急治疗 48
5. 儿童 (4-16 岁) 和成人局灶性癫痫发作的普瑞巴林群体药代动力学和暴露-反应分析，以支持儿童剂量建议 48
6. 芬氟拉明用于 Dravet 综合征和其他基因介导的癫痫中的难治性癫痫 49
7. 专家意见:在患有癫痫的女孩和有生育潜力的妇女中使用丙戊酸:基于文献综述和临床经验的建议和替代方案-欧洲的观点..... 49
8. 去甲文拉法辛对小鼠大脑单胺类和氧化应激的抗惊厥作用..... 50
9. 奥卡西平的群体药代动力学：一项系统评价 50
10. 癫痫持续状态静脉注射丙戊酸钠的回顾与 meta 分析 51
11. 皮下注射左乙拉西坦用于临终癫痫的治疗: 审查和最新文献综述 51
12. 拉考沙胺和乙琥胺长期治疗对匹罗卡品诱发小鼠癫痫持续状态后神经前体细胞和认知功能的影响..... 52

机制研究 53

1. 黄芩苷通过激活大鼠的 TLR4/MYD88/Caspase-3 通路来挽救认知功能障碍、减轻神经变性并发挥抗癫痫作用	53
2. miR-485 通过调节 SV2A/PSD-95 和靶向 ABCC1 和大鼠海马神经元信号转导蛋白的抗药性癫痫作用	53
3. N-甲基-D-天冬氨酸受体参与 Licofelone 对戊四氮致小鼠阵挛发作的抗惊厥作用	54
4. 电压门控钠钙通道亚型对脱氢表雄酮治疗铁诱发癫痫的反应	54

副作用 55

1. 抗癫痫药司替戊醇可能会影响骨骼	55
2. 卡马西平相关药物与嗜酸性粒细胞增多症和全身症状综合征的反应	56
3. 青少年左乙拉西坦过敏反应：非常罕见	56
4. 维持性血液透析中原发性抗磷脂综合征患者的慢性奥卡西平中毒	56
5. 托吡酯致双侧前房积脓性葡萄膜炎合并脉络膜脱离 2 例报告并文献复习	57
6. 非高氨血症丙戊酸钠脑病：1 例报告	57
7. 左乙拉西坦和苯妥英对创伤性脑损伤患者神经行为副作用的影响	58
8. 纷乱如麻的 DRESS：拉莫三嗪和拉考沙胺交叉过敏反应的病例	58
9. 丙戊酸对儿童的血液学影响：一项基于机制方法的系统综述	59
10. 东南亚一例妊娠期卡马西平引起中毒性表皮坏死松解症合并 Stevens-Johnson 综合症的病例报告	59
11. 病例报告：利用基于蒙特卡罗模拟的药代动力学模型预测拉莫三嗪的浓度范围——以抗癫痫药物相关性白细胞减少症为例	60

环境毒理 61

1. 废水中卡马西平及其电氧化副产物的同步光电化学监测	61
-----------------------------------	----

药物基因相关研究 61

1. ABCB1 C3435T、G2677T/A 和 C1236T 多态性对艾司利卡西平的药代动力学没有影响	61
2. 在南印度泰米尔人群中 HLA-B*51:01, HLA-B*55:01, CYP2C9*3 和苯妥英钠诱导的皮肤药物不良反应的关联	62
3. UGT1A6、UGT2B7 基因多态性及其对丙戊酸钠单药治疗儿童癫痫患者的影响	63

药物

Brivaracetam (布瓦西坦)

1. 先前抗发作药物的数量对布瓦西坦添加治疗控制不佳的局灶性癫痫的疗效和耐受性的影响：事后分析

Effect of Number of Previous Antiseizure Medications on Efficacy and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam for Uncontrolled Focal Seizures: Post Hoc Analysis

Adv Ther. 2021 Jun 21.

Sang-Kun Lee 1, Kyoung Heo 2, Sung-Eun Kim 3, Sang-Ahm Lee 4, Sami Elmoufti 5, Cédric Laloyaux 6, Boeun Hur 7

简介： 本研究目的是评估布瓦西坦 (BRV) 在严重耐药局灶性癫痫的成人与耐药性较低的患者中添加治疗的疗效和耐受性。

方法： 在 12 周治疗期的 3 项 3 期临床试验中(N01252 [NCT00490035], N01253 [NCT00464269], and N01358 [NCT01261325]), 将合用 1-2 种抗发作药物 (ASM)的局灶性癫痫患者随机分配至 BRV 50、100、200mg/d 或安慰剂组, 数据汇总后在 ≥ 5 种和 0-4 种既往 ASM (在试验药物开始前停止) 的患者中评估结果。

结果： 在 ≥ 5 种既往 ASM 亚组 (BRV 50、100、200mg/d: $n = 26$ 、 $n = 137$ 、 $n = 120$; 安慰剂: $n = 151$) 中, 28 天调整后局灶性发作频率比安慰剂降低的百分比分别为 50mg/d 组 13.0%($p = 0.38$)、100mg/d 组 18.1% ($p = 0.006$)、200mg/d 组 19.8% ($p = 0.004$)以及总 BRV 治疗组 17.0% ($p = 0.001$)。BRV 50、100、200 和 50-200mg/d 的 50%应答率分别为 26.9%、29.9%、30.0% 和 29.7% (安慰剂: 13.2%) ; 对于 BRV 100、200 和 50-200mg/d 组, 其比值比与安慰剂组相比具有统计学差异 ($p < 0.05$)。在 0-4 种先前 ASM 亚组 (BRV 50、100、200mg/d: $n = 135$ 、 $n = 195$ 、 $n = 129$; 安慰剂: $n = 267$) 中, 所有 BRV 剂量组在以下 3 点均显示出统计学差异: (1) 与安慰剂组相比, 在 28 天调整后的局灶性癫痫发作频率降低 (21.4-28.7%); (2) 与安慰剂组相比, 在 28 天调整后局灶性癫痫发作频率比基线降低的中位数百分数方面存在差异 (35.5-45.9%; 安慰剂: 21.3%) ; (3)较之安慰剂组 50%应答率的优势比有利于 BRV 组。在接受 BRV 治疗的患者中, 治疗中出现的不良事件 (TEAE) 发生率 (73.8% [217/294] vs 64.6% [329/509]) 和因 TEAE 导致的停药 (10.5% vs 4.5%) 在先前 ≥ 5 种亚组中比 0-4 种亚组中更常见; 严重的 TEAE 在两个亚组中都较罕见 (既往 ≥ 5 种 ASM: 3.1%; 既往 0-4 种 ASM: 2.9%)。

结论： 添加 BRV 显示出疗效并且在局灶性癫痫的成人中通常具有良好的耐受性, 与既往 ASM 的数量无关。

2. 一例布瓦西坦肠内给药成功治疗非惊厥性癫痫持续状态的罕见病例

An uncommon case of nonconvulsive status epilepticus successfully treated with enteral Brivaracetam

Acta Biomed. 2021 Apr 30;92(S1):e2021156.

Alfredo De Liso 1, Lorenzo Ricci 2, Maria Cristina Bravi 3, Francesca Romana Pezzella 4, Sabrina Anticoli 5

本研究的背景和目的：我们介绍了一名在颈动脉内膜剥脱术 (CEA) 后因脑过度灌注综合征 (CHS) 引起非惊厥性癫痫持续状态 (NCSE) 的病例，该患者通过鼻胃管给予布瓦西坦 (BRV) 成功治疗。

病例介绍：一位 82 岁的女性在右侧 CEA 术后第 4 天因血压升高、严重头痛和两次局灶性运动性发作而被转诊。CT 扫描显示右半球水肿，中线偏移 5 mm。患者每天接受脑电图 (EEG) 监测，结果显示右半球持续癫痫样放电，符合癫痫持续状态的诊断。她接受了标准抗癫痫药物（苯妥英、拉考沙胺和左乙拉西坦 iv）治疗，但没有临床反应。在尝试通过鼻胃管 (NGT) 给药 200mg BRV 的试验性治疗后表现出明显的临床获益。

结论：新的抗癫痫药物 (AEDs) 如 BRV 的给药可能导致难治性癫痫持续状态病例的显著临床改善。当标准静脉内治疗失败或不可能时，对于难治性癫痫持续状态病例应始终考虑通过 NGT 肠内给药 AED。

3. 布瓦西坦通过调节突触囊泡蛋白抑制与半通道相关的星形胶质细胞 L-谷氨酸释放

Brivaracetam prevents astroglial l-glutamate release associated with hemichannel through modulation of synaptic vesicle protein

Biomed Pharmacother. 2021 Jun;138:111462.

Motohiro Okada 1, Kouji Fukuyama 2, Takashi Shiroyama 3, Yuto Ueda 4

布瓦西坦的抗癫痫/抗惊厥作用被认为是通过调节突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 实现的，然而药理作用机制尚未完全明确。为了探索布瓦西坦与 SV2A 调节相关的抗癫痫/抗惊厥机制，本研究确定了布瓦西坦对与连接蛋白 43 (Cx43)、肿瘤坏死因子- α (TNF α) 和 α -氨基-相关的星形胶质细胞 L-谷氨酸释放的浓度依赖性影响使用超高效液相色谱法测定大鼠原代培养星形胶质细胞的 3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA)/谷氨酸受体。此外，TNF α 之间的相互作用、升高的细胞外 K⁺ 使用毛细管免疫印迹测定和布瓦西坦对 SV2A 和 Cx43 表达的影响。TNF α 和升高的细胞外 K⁺ 主要增强了与相应的 AMPA/谷氨酸受体和半通道相关的星形胶质细胞 L-谷氨酸释放。这些作用通过 TNF α 的协同作用和升高的细胞外 K⁺ 结合。星形胶质细胞 L-谷氨酸释放的激活以及质膜中 SV2A 和 Cx43 的表达受到亚慢性布瓦西坦给药的抑制，但不受急性给药的影响。这些结果表明 SV2A 通过过度兴奋迁移到星形胶质细胞质膜激活了星形胶质细胞谷氨酸能传递，可能是通过半通道激活。亚慢性布瓦西坦给药通过抑制异位 SV2A 抑制 TNF α 诱导的 AMPA/谷氨酸受体和半通道激活。这些发现表明，囊泡和异位 SV2A 功能的联合抑制有助于布瓦西坦作用的抗癫痫/抗惊厥机制。

4. 静脉注射布瓦西坦治疗癫痫持续状态：意大利的一项多中心回顾性研究

Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicentric retrospective study in Italy

Seizure. 2021 Mar;86:70-76.

Niccolò Orlandi 1, Emanuele Bartolini 2, Daniela Audenino 3

目的： 评估静脉注射布瓦西坦 (BRV) 在癫痫持续状态 (SE) 中的使用、有效性和不良事件。

方法： 从 2018 年 3 月到 2020 年 6 月进行了一项涉及 24 个意大利神经病学单位的回顾性多中心研究。参与中心使用共享病例报告表来消除回顾性数据收集的偏差。SE 的诊断和分类遵循 2015 年 ILAE 定义。我们认为 BRV 试验是成功的，因为它是临床癫痫发作和/或脑电图解决之前的最后一次给药，并且在医院观察期间 SE 没有复发。此外，我们考虑了早期反应的病例，定义为在 BRV 给药后 6 小时内 SE 的消失。

结果： 包括 56 名患者 (平均年龄 62 岁; 57% 为男性)。21 人 (38%) 既往诊断为癫痫。关于 SE 病因分类, 46% 为急性症状, 18% 为慢性症状, 16% 为渐进症状。具有突出运动特征的 SE 发作占大多数 (80%)。在苯二氮卓类药物失效后, 21% 的患者使用 BRV 作为第一药物, 38% 和 38% 的患者使用 BRV 作为第二或第三(或更多)药物。中位负荷剂量为 100 mg (范围 50-300 mg)。BRV 在 32 例 (57%) 中有效。在 22 名患者 (占整个样本的 39%) 中记录了早期应答。SE 发病后 6 小时内使用 BRV 与早期 SE 终止独立相关 (OR 32; 95% CI 3.39-202; $p = 0.002$)。

结论： BRV 治疗 SE 是安全有效的, 癫痫发作的缓解时间在 SE 早期使用时显得更短。

5. 姑息治疗中的癫痫发作：布瓦西坦

Seizures in palliative medicine: brivaracetam

BMJ Support Palliat Care. 2021 Jul 13;bmjspcare-2021-003228.

Katie Rebecca Bond 1, Emily Rea 2, Charlotte Lawthom 3 4

大约 13% 的癌症患者会出现癫痫发作, 这可能会让家人感到痛苦。对于不能正常使用抗癫痫药物的患者, 可以使用注射器驱动器皮下注射咪达唑仑, 但这可能会导致镇静。布瓦西坦是一种较新的药物, 被批准作为辅助治疗, 用于治疗伴或不伴继发性全面性发作的部分性癫痫, 并限制用于难治性癫痫患者。与左乙拉西坦相比, 它的行为或精神方面的副作用更少, 药物相互作用的发生率非常低, 并且最大剂量可以容纳在单个注射器驱动器中。我们报告了 2019 年至 2020 年的三个案例, 其中皮下注射布瓦西坦已成功用于专科住院姑息治疗环境中以控制癫痫发作。布瓦西坦的剂量从口服转换为皮下比例 1:1, 成功使用了 150 mg 至 300 mg/24 小时的注射器驱动剂量, 未观察到任何不良反应。

吡仑帕奈

1. 探索吡仑帕奈广谱有效性的证据：对全面性癫痫发作临床数据的系统评价

Exploring the Evidence for Broad-Spectrum Effectiveness of Perampanel: A Systematic Review of Clinical Data in Generalised Seizures

CNS Drugs. 2021 Jul 7.

Eugen Trinkaus^{1,2,3}, Simona Lattanzi⁴, Kate Carpenter⁵, Tommaso Corradetti⁴, Bruna Nucera⁶, Fabrizio Rinaldi⁶, Rohit Shankar⁷, Francesco Brigo⁶

背景：除了批准的局灶性癫痫发作和原发性全面强直阵挛发作 (PGTCS) 用于特发性全面性癫痫 (IGE) 的适应证外，还没有系统地评估添加吡仑帕奈在癫痫发作类型中的有效性。

目的：我们旨在确定和评估关于吡仑帕奈治疗全面性癫痫发作和癫痫结局的现有证据，以检验其作为广谱抗癫痫药物的潜力。

方法：检索截至 2020 年 8 月的出版物、临床试验和会议摘要的书目数据库，以确定报告任何年龄患者的癫痫发作或安全性结果的研究，任何类型的癫痫相关全面性癫痫发作均使用吡仑帕奈进行治疗。从选定记录中提取的数据按发作类型和综合征制成表格，并进行定性分析 (PROSPERO 协议 CRD42020201564)。

结果：91 份报告符合纳入标准并被选中：1 项随机对照试验 (RCT) 的 15 份报告、4 项非随机干预研究的 8 份报告、观察性研究的 37 份报告、21 份病例报告和 10 份系统评价和荟萃分析。提取的数据包括 359 名任何病因的 PGTCS 患者、251 名肌阵挛癫痫患者、112 名失神癫痫患者、50 名强直性癫痫患者和 32 名癫痫性痉挛儿童。最常见的癫痫类型是 IGE (N = 378)，最常见的综合征是青少年肌阵挛癫痫 (N = 92)、进行性肌阵挛癫痫 (N = 59) 和失神癫痫 (N = 43)。RCT 提供了 I 类证据，证明了添加吡仑帕奈对 12 岁以上 IGE 患者的 PGTCS 的疗效和耐受性。来自其他研究的数据提供了较弱 (观察性) 证据证明其在多种全面性癫痫发作类型中的有效性，包括肌阵挛、失神和强直性癫痫发作。在任何癫痫发作或癫痫类型中，没有迹象表明发作恶化或加重。

结论：确定的研究表明吡仑帕奈作为广谱抗癫痫药物的潜力。然而，大部分可用数据来自非随机、非对照研究，并且存在高偏倚风险。需要进一步研究以提供更可靠的证据。

2. 吡仑帕奈在真实世界癫痫患者临床护理中的应用：IV 期临床研究的中期分析

Perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy: Interim analysis of a phase IV study

Epilepsia Open. 2020 Dec 19;6(1):79-89.

James Wheless¹, Robert T Wechsler², Marcelo Lancman³, Sami Aboumatar⁴, Anna Patten⁵, Manoj Malhotra⁶

目的: 通过回顾性 IV 期 PROVE 研究(NCT03208660), 评价癫痫患者在常规临床护理中使用吡仑帕奈的保留率、有效性、安全性和剂量。

方法: 对在美国 29 个研究点从 2014 年 1 月 1 日以后使用吡仑帕奈的患者的医疗记录进行暴露、疗效和安全性分析。这项中期分析的截止日期是 2018 年 10 月 10 日。主要疗效终点为保留率。次要疗效终点包括癫痫发作频率的中位百分比变化, 癫痫无发作率, 以及整个研究者对癫痫发作效应的印象。

结果: 所有入选患者(n = 1121)均接受了吡仑帕奈治疗。平均 (标准偏差[SD]) 接触吡仑帕奈的累积持续时间为 16.6 (14.7) 个月; 总体平均值 (SD) 每日吡仑帕奈剂量为 5.7 (2.7) mg。吡仑帕奈剂量增加的发生率为: 每周一次 (21.1%), 每两周一次(23.8%), 每 3 周一次(1.5%), 其他(43.3%), 未知(10.3%)。整个安全性分析集(n = 1121), 吡仑帕奈 24 个月的保留率为 49.5% (n = 319/645)。在 12 个月时, 有数据可查的少数患者中, 平均 28 天癫痫发作频率的中位数较基线减少为 75.0% (n = 85), 30/85(35.3%)患者癫痫无发作。根据研究人员的印象, 在治疗结束时, 改善、没有变化(即, 稳定)或恶化的癫痫发作报告分别为 54.3%, 33.7%, 和 12.0% 的患者。治疗相关不良事件发生了 500 例(44.6%), 最常见的是头晕(9.2%)、攻击性(5.4%)和易激惹(4.5%)。32 例(2.9%)患者发生了严重治疗相关不良事件。

意义: 在常规临床治疗期间, 癫痫患者在开始吡仑帕奈治疗后 ≥ 12 个月内表现出良好的保留和持续疗效。

3. 吡仑帕奈对局灶性癫痫患者脑电图频谱功率和连通性的影响

The effect of Perampanel on EEG spectral power and connectivity in patients with focal epilepsy

Clin Neurophysiol. 2021 Jun 25;132(9):2176-2183.

Jacopo Lanzone¹, Lorenzo Ricci², Mario Tombini², Marilisa Boscarino², Oriano Mecarelli³, Patrizia Pulitano³, Vincenzo Di Lazzaro², Giovanni Assenza²

目的: 定量脑电图 (qEEG) 综合描述了 EEG 信号的特征, 是评估抗癫痫药物 (ASM) 引起的神经生理学变化的一种有前途的工具。在这项研究中, 我们描述了与吡仑帕奈 (PER) 附加治疗相关的 qEEG 改变。PER 是唯一直接发挥谷氨酸拮抗作用的 ASM, 因此对 PER 诱导的 EEG 变化的表征有助于更好地了解其广谱疗效。

方法: 我们分析了 25 名癫痫患者 (PwE) 在引入 PER 作为附加治疗之前 (T0) 和之后 (T1) 的标准 19 通道 EEG 进行分析。在 30 个性别和年龄匹配的健康对照 (HC) 中获得了正常值。使用 Matlab™ 以及 EEGLab 和 Brainstorm 工具包分析 EEG。我们提取了 EEG 信号的频谱功率和连通性 (锁相值), 然后比较了 T0 和 T1 之间以及跨组 (PwE、HC) 的这些特征, 我们还评估了与临床特征的相关性。

结果: 在引入 PER 后, PwE 显示出增加的 theta 功率 ($p = 0.036$), 但 EEG 连接性没有显著变化。我们还发现, 与 HC 相比, PwE 降低了 beta 功率 ($p = 0.012$) 并增加了 delta ($p = 0.013$) 和 theta ($p = 0.007$) 范围内的连通性, 但

在 PwE 的 T0 和 T1 之间没有观察到显著变化。最后，我们发现被归类为对 PER 的药物应答者的 PwE 在 T0 和 T1 时都具有更大的 alpha 功效 ($p = 0.024$)，表明该参数可以预测对治疗的反应。

结论： PER 会导致 theta 活动略微增加，并且不会改变标准 EEG 评估的连通性。此外，更大的 alpha 功率可能是对 PER 治疗和潜在的 ASM 治疗反应的良好标志。

意义： 我们的结果证实了药物脑电图是研究 ASM 诱导的神经生理学变化的可行工具的假设。此外，我们的工作强调了 alpha 功率作为 ASM 治疗反应标志物的作用。

4. 将吡仑帕奈用作局灶性癫痫患者的首次添加治疗或晚期添加治疗时的 12 个月保留率、有效性和耐受性比较：COM-PER 研究

Comparative 12-month retention rate, effectiveness and tolerability of perampanel when used as a first add-on or a late add-on treatment in patients with focal epilepsies: The COM-PER study

Seizure. 2021 Mar;86:109-115.

Nuno Canas¹, Catarina Félix², Vanessa Silva³, Ana Arraiolos³, Fernando Fernandez-Llimos⁴

目的： 比较吡仑帕奈 (PER) 作为首次或晚期添加治疗局灶性发作 (FOS) 成人患者 (包括局灶性至双侧强直阵挛发作 (FBTCS)) 的 12 个月保留率、有效性和耐受性。

方法： 这项回顾性、观察性、多中心研究在对 60 例接受 PER 作为晚期附加治疗的 FOS 患者中进行了研究，在 3 种 AED 失败后，以及接受 PER 作为首次添加治疗的一组患者治疗 ($n = 21$)。

结果： 在 12 个月时，保留率 (90.5 % 对 48.3 %; $p = 0.001$)、癫痫无发作率 (71.4 % 对 13.3 %; $p < 0.001$) 和应答率 (85.7 % 对 28.3 %; $p < 0.001$) 分别为与晚期添加组相比，第一个添加组的发生率更高。在 FBTCS 患者中，第一和晚期添加组之间的 12 个月保留率没有显著差异 (93.8 % 对 66.7 %)；然而，第一个附加组的癫痫无发作 (81.2 % 对 27.8 %; $p = 0.002$) 和应答率 (93.8 % 对 44.4 %; $p = 0.002$) 明显更高。两组之间的耐受性没有显著差异，包括 FBTCS 患者。54.3 % 的患者 (44/81) 报告了不良事件，大多数为轻度或中度，头晕是最常见的。

结论： 总体而言，首次服用 PER 的患者在 12 个月时的保留率和有效性显著高于晚期服用 PER 的患者，并且 PER 的耐受性在各组之间没有显著差异。PER 在 FBTCS 患者中表现出很高的有效性，即使作为一种晚期添加治疗也是如此。

5. PERMIT 研究: 常规临床实践中吡仑帕奈的有效性和耐受性的全球汇总分析研究

PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice

J Neurol. 2021 Aug 24.

Vicente Villanueva¹, Wendl D'Souza², Hiroko Goji³

吡仑帕奈疗效和耐受性汇总分析 (PERMIT) 研究是对来自 17 个国家的 44 项真实世界研究数据的汇总分析, 其中癫痫患者 (PWE; 局灶性和全面性) 接受了吡仑帕奈 (PER) 治疗。在 3、6 和 12 个月后以及最后一次随访 (最后一次观察结束) 时评估保留率和有效性。有效性评估包括 50% 应答率 (癫痫发作频率比基线降低 50% 以上) 和癫痫无发作率 (至少自上次就诊以来没有癫痫发作); 在伴有癫痫持续状态的 PWE 中, 反应被定义为癫痫发作得到控制。通过评估不良事件 (AEs) 和因 AEs 导致的停药来评价安全性和耐受性。完整分析集包括 5193 PWE。分别在 4721、4392 和 4617 例患者中评估了保留率、有效性和安全性/耐受性。3、6 和 12 个月时 PER 治疗的保留率分别为 90.5%、79.8% 和 64.2%。PER 治疗的平均保留时间为 10.8 个月。12 个月时 50% 应答率为 58.3%, 末次随访时为 50.0%, 相应的癫痫无发作率分别为 23.2% 和 20.5%; 52.7% 的癫痫持续状态 PWE 对 PER 治疗有反应。总体而言, 49.9% 的 PWE 报告了 AEs, 最常报告的 AEs (\geq PWE 的 5%) 是头晕/眩晕 (15.2%)、嗜睡 (10.6%)、易怒 (8.4%) 和行为障碍 (5.4%)。在 12 个月时, 17.6% 的 PWE 因 AEs 停药。PERMIT 证明, 在日常临床实践中, 当用于治疗局灶性和/或全面性癫痫患者时, PER 是有效的并且通常耐受性良好。

拉考沙胺

1. 拉考沙胺作为首次添加或转换单一疗法: 一项回顾性现实生活研究

Lacosamide as first add-on or conversion monotherapy: A retrospective real-life study

Epilepsy Behav. 2021 Jul 3;122:108128.

Sara Casciato¹, Pier Paolo Quarato¹, Alessandro Gialluisi¹, Alfredo D'Aniello¹, Addolorata Mascia¹, Liliana G Grammaldo¹, Giancarlo Di Gennaro²

目的: 拉考沙胺 (LCM) 是 2-乙酰氨基-N-苄基-3-甲氧基丙酰胺的 R-对映异构体, 是一种新批准的抗癫痫药物, 其特点是具有新的药效学和有利的药代动力学特征, 在 2008 年已被批准作为成人局灶性发作及局灶继发双侧强直阵挛发作的添加治疗, 最近也用于单药治疗。本研究的目的是评估 LCM 在成年局灶性癫痫患者中作为首次添加或转换单一疗法的有效性和耐受性。

方法: 我们回顾性纳入了所有在开始图表审查前至少 12 个月接受 LCM 作为首次附加方案或替代单药治疗的成年患者, 历史基线为首次使用 LCM 前 6 个月。根据常规临床实践, 治疗选择由癫痫专科医生独立做出。在受试者开始 LCM 后 3、6 和 12 个月获得临床数据, 然后进行分析以评估保留率、癫痫无发作率和不良事件 (AE)。

结果: 共有 101 名患者 (58 名男性) 被纳入研究, 平均年龄为 44 岁, 中位癫痫病程为 6.6 年 (范围 1-53)。在 12 个月时, 72 名患者保留 LCM, 其中 54 名 (75%) 癫痫无发作, 44 名 (81.5%) 接受单药治疗, 10 名 (18.5%) 接受 LCM 添加治疗。在所有受试者中, 31 名 (57.4%) 在整个观察期内在 LCM 单药治疗下没有癫痫发作。在 12 个月时保

留 LCM 的 72 名 PwE 中有 31 名 (43%) 在整个观察期内没有癫痫发作。LCM 的维持中位剂量为 200mg/d。十名 (10%) 受试者报告了轻度至中度 AE，最常见的是嗜睡和头晕。没有记录到严重的 AE。

结论： 这项现实生活中的研究证实 LCM 是一种有效且耐受性良好的治疗选择，作为局灶性癫痫发作的首次添加或转换单一疗法。

2. 拉考沙胺快速静脉负荷对癫痫患者心脏的影响

Cardiac effects of rapid intravenous loading of lacosamide in patients with epilepsy

Epilepsy Res. 2021 Jul 7;176:106710.

Hyun Kyung Kim¹, Hyemi Lee², Eun-Kee Bae³, Dong Wook Kim⁴

背景： 拉考沙胺 (LCM) 是一种新的抗癫痫药物，最近使用静脉 (IV) 注射 LCM 来治疗癫痫持续状态。LCM 的静脉用药通常具有良好的耐受性；然而，人们担心 LCM 引起的心脏严重不良事件。本研究旨在调查 LCM 的快速 IV 负荷是否与现实环境中癫痫紧急情况下的心脏或血流动力学不良事件相关。

方法： 我们回顾了 2019 年 1 月至 2020 年 12 月期间接受单次负荷剂量 (400 mg) IV LCM 的连续成年癫痫患者的医疗记录，包括表现出癫痫持续状态或急性重复性癫痫发作的患者。收集静脉输注 LCM 前后的心电图结果、血压和心率。

结果： 在纳入的 85 名患者中，32.9% (28/85 名患者) 至少经历了一次心脏不良事件。最常见的不良事件是新发的一级房室传导阻滞 (19 名患者) 和低血压 (7 名患者)。两名患者出现心房颤动和心动过缓，一名患者出现心房扑动。在 LCM 静脉注射后，平均 PR 间期显著增加 (从 169.3ms 到 184.5ms, $P < 0.01$) 和平均心率降低 (从 91.7 到 86.9, $P = 0.01$)。年龄较大与 LCM 静脉注射前后 PR 间期差异的幅度较大显著相关。

结论： 在癫痫急诊病例的情况下，心脏不良事件通常发生在 LCM 静脉负荷后，尽管大多数不良事件的严重程度较轻或没有临床意义。老年患者或有基础心脏疾病的患者在 LCM 静脉负荷后更容易表现出更长的 PR 间期。因此，静脉 LCM 的负荷剂量应在严密的心电图监测下注入。

3. 拉考沙胺治疗新生儿超难治性癫痫持续状态一例

Efficacy of lacosamide in neonatal-onset super-refractory status epilepticus: a case report

Epileptic Disord. 2021 Aug 1;23(4):655-660.

Veronica Bertozzi¹, Claudia M Bonardi², Gaia Biscalchin¹, Clarissa Tona¹, Angela Amigoni², Stefano Sartori³

我们报告了一个既往健康的新生儿在 B 组链球菌脑膜脑炎后出现超难治性癫痫持续状态的病例。在服用一线、二线和三线抗惊厥药后，癫痫持续状态未缓解，我们开始静脉注射拉考沙胺作为苯巴比妥、苯妥英以及持续输注

氯胺酮和咪达唑仑的辅助治疗。使用拉考沙胺后，我们观察到神经系统临床症状有明显改善，并通过连续视频脑电图监测发现癫痫发作被控制，即使在暂停除苯巴比妥以外的所有其他药物后也是如此。未见相关不良反应的报道。目前已有数据证明，关于使用拉考沙胺治疗成人和儿童癫痫持续状态是有希望的，尽管目前只有新生儿癫痫持续状态的传闻证据。它不具潜在的相互作用、良好的耐受性和静脉内使用的选择，使其作为癫痫持续状态的治疗方法具有吸引力。据我们所知，这是最早报道的有效输注拉考沙胺治疗新生儿发作的超难治性癫痫持续状态的病例之一。这一证据应促使进一步评估拉考沙胺的有效性和安全性，以支持其在该人群中的使用。

Cannabidiol (大麻二酚)

1. 大麻二酚治疗 Dravet 综合征的起效时间：来自两项随机对照试验的分析

Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials

Epilepsia. 2021 Jul 15.

Jennifer Madan Cohen¹, Daniel Checketts², Eduardo Dunayevich³, Boudewijn Gunning⁴, Ann Hyslop⁵, Deepak Madhavan⁶, Vicente Villanueva⁷, Marta Zolnowska⁸, Sameer M Zuberi⁹

目标：我们对两项随机对照试验 GWPCARE1 (NCT02091375) 和 GWPCARE2 (NCT02224703) 进行了事后分析，以评估大麻二酚(CBD)治疗 Dravet 综合征(DS)患者的疗效(癫痫发作减少和不良事件[AEs])起效时间。

方法：患者接受植物来源的高纯度 CBD (美国的 Epidiolex; 100 毫克/毫升口服溶液) 10mg/kg/d (CBD10; GWPCARE2) 或 20 mg/kg/d (CBD20; GWPCARE1&2) , 或匹配安慰剂 14 周。治疗从 2.5mg/kg/d 开始, 在第 7 天达到 10 mg/kg/d, 并在 14 天的滴定期间在第 11 天上升到 20 mg/kg/d。抽搐发作频率相对于基线的百分比变化按累积天数计算 (即, 包括所有以前的天数)。还评估了 AE 的发生和缓解时间。

结果：总体而言, 124 名患者接受了安慰剂, 194 名患者接受了 CBD (CBD10, n = 64; CBD20, n = 130) 。平均年龄为 9.5 岁 (范围 = 2.2-18.9) 。患者停用的抗癫痫药物的中位值为 4 (范围 = 0-26) , 目前正在服用中位数为三种 (范围 = 1-5) 。安慰剂和 CBD 之间抽搐发作减少的差异在滴定期间出现, 并且在 CBD20 的第 12 天 (p = .02) 和 CBD10 的第 13 天 (p = .03) 具有显著差异。此外, 在滴定过程中, 安慰剂和 CBD 之间 50% 应答率的差异变得明显。第一次报告的 AE 发生在 48.4% 的安慰剂患者和 54.1% 的 CBD 患者的滴定期间。在大多数 CBD 治疗的患者中, 嗜睡、食欲下降和腹泻这三种最常见的 AE 在发病后 4 周内得到解决(56.3%-72.9%)。

意义：CBD 对 DS 的治疗作用可能在某些患者治疗后 2 周内开始出现。尽管 CBD 的 AE 持续时间比安慰剂长, 但大多数在 14 周的研究期内得到缓解。

2. 大麻二酚在杏仁核点燃模型中的抗癫痫作用

Antiseizure effects of the cannabinoids in the amygdala-kindling model

Epilepsia. 2021 Jul 12.

Merrick S Fallah^{1,2}, Lukasz Dlugosz², Brian W Scott², Miles D Thompson^{3,4}, W McIntyre Burnham²

目的：局灶性意识障碍癫痫发作 (FIAS) 是成人中最常见的癫痫发作类型，并且通常对药物无效。FIAS 的治疗在临床上具有挑战性，需要新的干预措施来更好地控制发作。杏仁核点燃模型是具有二次泛化的 FIAS 的临床前模型。本研究评估了大麻二酚(CBD)、 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 以及 CBD 和 THC 以 15:1 的比例组合在抑制杏仁核点燃大鼠的局灶性和继发全面性癫痫发作方面的功效。

方法：完全点燃的雄性 Sprague Dawley 大鼠，在右侧杏仁核中植入双极电极，给予 CBD (0-320 mg/kg)、THC (0-40 mg/kg) 或 CBD 和 THC 的组合。15:1 比例，多剂量) 腹膜内注射。在药物注射后 1 小时 (THC) 或 2 小时 (CBD) 进行阈上点燃刺激，并使用局灶脑电图记录和 Racine 癫痫量表评估结果。

结果：在不产生共济失调的剂量下，单独服用的 CBD 对全面性癫痫发作 (中位有效剂量 [ED₅₀] = 283 mg/kg) 和局灶性癫痫发作 (ED₄₀ = 320 mg/kg) 产生部分抑制。单独使用 THC 也能部分抑制全面性 (ED₅₀ = 10 mg/kg) 和局灶性 (ED₅₀ = 30 mg/kg) 癫痫发作，但 10 mg/kg 及以上的剂量会产生运动减退，尽管不是共济失调。在 CBD 中加入低剂量的 THC(15:1)左移了 CBD 的剂量-反应曲线，无论是全面性发作(ED₅₀ = 26 + 1.73 mg/kg)还是局灶性发作 (ED₅₀ = 40 + 2.66 mg/kg)，ED₅₀ 都降低，在这些剂量的 CBD + THC 组合下，未观察到共济失调或运动减退。

意义：CBD 和 THC 在杏仁核点燃模型中都具有抗癫痫特性，尽管 THC 仅在产生运动减退的剂量下才会抑制杏仁核焦点。添加少量 THC 大大提高了 CBD 的有效性。CBD 和 THC 的组合可能有助于治疗 FIAS。

3. Dravet 综合征患者的大麻二酚添加治疗：长期开放标签扩展试验的结果

Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial

Epilepsia. 2021 Aug 18.

Ingrid E Scheffer¹, Jonathan J Halford², Ian Miller³

目的：在两项随机、双盲、安慰剂对照试验中，添加大麻二酚(CBD)可减少与 Dravet 综合征(DS)相关的癫痫发作：GWPCARE1 B 部分(NCT02091375)和 GWPCARE2(NCT02224703)。完成 GWPCARE1 A 部分(NCT02091206)或 B 部分或 GWPCARE2 的患者被纳入长期开放标签扩展试验 GWPCARE5(NCT02224573)。我们对 GWPCARE5 的安全性、有效性和患者报告的结果进行了中期分析。

方法：患者接受高纯度 CBD 口服溶液 (100mg/ml) 的药物制剂，在 2 周内从 2.5 至 20 mg/kg/d 滴定，添加到他们现有的药物中。根据反应和耐受性，CBD 可以减少或增加到 30 mg/kg/d。

结果：在完成原始随机试验的 330 名患者中，有 315 名(95%)参加了这项开放标签扩展试验。中位治疗时间为 444 天（范围=18-1535），平均模式剂量为 22mg/kg/d；患者同时接受三种抗癫痫药物治疗。97%的患者发生了不良事件(AEs)（轻度，23%；中度，50%；重度，25%）。常见的 AEs 为腹泻(43%)、发热(39%)、食欲下降(31%)和嗜睡(28%)。二十八名(9%)患者因 AEs 停药。69 名(22%)患者的肝转氨酶升高 $>3\times$ 正常上限；84%的患者同时服用丙戊酸。在来自 GWPCARE1 B 部分和 GWPCARE2 的患者中，在直到第 156 周的 12 周期间评估的每月癫痫发作频率，惊厥性发作频率的中位数比基线下降 45%-74%，抽搐发作总次数下降 49%-84%。在所有随访窗口中， $\geq 83\%$ 的患者/护理人员完成受试者/护理人员总体变化印象量表报告整体状况有所改善。

意义：研究表明长期 CBD 治疗具有可接受的安全性，并导致耐药性 DS 患者癫痫发作频率持续、具有临床意义的降低。

4. 大麻二酚治疗儿童和青年重度难治性癫痫

Cannabidiol treatment of severe refractory epilepsy in children and young adults

Dan Med J. 2021 Apr 28;68(5):A07200527.

Monica Zilmer ¹, Kern Olofsson

简介：自 2016 年以来，丹麦 Filadelfia 癫痫医院儿科一直在使用大麻二酚治疗重度难治性癫痫患者。本研究描述了治疗结果，评估了氯巴占联合用药的效果，并将 Dravet 和 Lennox-Gastaut 患者的结果与其他癫痫患者的结果进行了比较。

方法：这是一项回顾性队列研究，包括 78 名在 2016-2019 年接受大麻二酚超说明书治疗的患者。对诊断、既往和伴随治疗以及运动性癫痫发作的存在进行评估。对癫痫发作的影响通过癫痫发作频率登记或在没有癫痫发作频率登记的患者中的感知效果来评估。

结果：在癫痫发作频率登记的 51 名患者中，31.4% 的患者在 3 个月时癫痫发作减少 $\geq 50\%$ ，在 6 个月时为 31.1%，在 12 个月时为 28.1%，在 24 个月时为 20.0%。同期，癫痫发作程度的减少分别为：68.6%、57.8%、46.9%和 20.0%。氯巴占联合用药的癫痫发作减少率更高。在 Dravet 和 Lennox-Gastaut 患者中，70.0% 的患者在三个月时癫痫发作减少 $\geq 50\%$ ，而在其他癫痫患者中为 22.0%，三个月内癫痫发作减少程度分别为 80.0% 和 65.9%。

结论：大麻二酚是除 Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征以外的重度难治性癫痫儿童和年轻患者的治疗选择，但是在缺乏治疗效果的情况下，对其效果的严格评估对于逐步减少剂量是很重要的。氯巴占联合用药可减少癫痫发作。

森巴考特 Xcopri(cenobamate)

1. 森巴考特在控制不佳的局灶性癫痫患者中的疗效和安全性: meta 分析

Efficacy and safety of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: A meta-analysis

Acta Neurol Scand. 2021 Jul;144(1):58-66.

Lanlan Zhang¹, Juan Wang¹, Chengzhong Wang¹

目的: 研究森巴考特添加治疗控制不佳的局灶性癫痫发作的有效性和安全性。

方法: 我们对 Web of Science、MEDLINE (Ovid 和 PubMed)、Cochrane、EMBASE 和 Google Scholar 进行了系统搜索, 以确定符合条件的研究。我们纳入了针对控制不佳的局灶性癫痫发作的随机安慰剂对照试验 (RCT)。我们计算了癫痫发作频率比基线降低 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 100% 的风险比 (RR), 以及与治疗相关的停药和严重不良事件。使用 Cochrane Collaboration 的工具评估纳入试验的质量。

结果: 两项随机对照试验共纳入 658 名患者。与安慰剂组相比, 森巴考特组的患者达到 50% 发作缓解比例显著增加 (RR 2.06, 95% CI 1.70-2.51, $p < 0.001$), 亚组分析表明最有效剂量为 400 mg (RR 2.28, 95% CI 1.57-3.32, $p < 0.001$)。在治疗期间实现癫痫无发作的患者比例为森巴考特组 14.9%, 安慰剂组 4.5% (RR 5.32, 95% CI 2.94-9.62, $p < 0.001$)。接受森巴考特治疗的患者的退出率 (RR 1.40, 95% CI 1.01-1.94, $p = 0.05$) 和严重不良事件的发生率 (RR 1.48, 95% CI 0.93-2.33, $p = 0.1$) 并未显著升高。然而, 基于剂量的亚组分析表明, 暴露于 400 mg 森巴考特的患者比安慰剂更有可能退出 (RR 2.09, 95% CI 1.17-3.71, $p = 0.012$)。

结论: 森巴考特显示出了对控制不佳的局灶性癫痫的良好疗效, 并表现为与剂量相关。森巴考特具有良好的耐受性, 与森巴考特相关的最常见不良事件是头晕、嗜睡、疲劳、头痛和恶心。尽管如此, 他们中的大多数人的严重程度为轻度至中度。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺对癫痫性痉挛患儿的疗效、耐受性和安全性: 系统评价和 meta 分析

Efficacy, tolerability, and safety of zonisamide in children with epileptic spasms: A systematic review and meta-analysis

Seizure. 2021 Jul 18;91:374-383.

Prateek Kumar Panda¹, Indar Kumar Sharawat², Pragnya Panda³, Lesa Dawman⁴

背景：丙戊酸盐、左乙拉西坦、苯二氮卓类和托吡酯作为抗发作药物 (ASM)，被认为是除生酮饮食疗法外对降低癫痫痉挛频率有明确疗效。尽管唑尼沙胺也被证明是对癫痫痉挛具有疗效的二线 ASM，但各种研究在文献中的结果相互矛盾。本系统评价旨在总结关于唑尼沙胺治疗癫痫性痉挛疗效的临床研究。

方法：对现有文献进行系统检索。主要目的是根据完全痉挛消退的比例来确定疗效，我们还打算确定 50% 以上的痉挛减轻、高度失律缓解和不良反应的性质/频率的比例。所有描述使用唑尼沙胺治疗癫痫性痉挛的前瞻性/回顾性、对照/非对照研究都包括在定性评价中，不包括病例报告，但对于与关键结果相关的 meta 分析，我们纳入了至少有 10 名参与者的研究。

结果：在 101 个检索项中，共有 19 篇文献被发现符合纳入质量评价。共有 401 名患有癫痫性痉挛的儿童接受了最高 9.9-35 mg/kg/d 剂量的试验，在少数患者中只有轻微的不良反应。与基线相比，开始唑尼沙胺治疗后总共有 20.8% (95% CI-11.4%-29.2%) 和 23.4% (95% CI-17.8%-29.1%) 的患者痉挛完全停止并且总痉挛频率降低了 50% 以上。同样，在开始唑尼沙胺治疗后，20.3% (95% CI-10.1%-30.5%) 的 EEG 中的高度失律消退。

结论：唑尼沙胺可减轻 21% 的癫痫性痉挛患儿的痉挛且无明显不良反应。但是，只有有限的关于癫痫痉挛的研究质量足够高，才能在 meta 分析中提供高可信度。在这方面需要大量的对照试验来提供高质量的证据，支持或反对它在癫痫痉挛患者中的使用。

临床研究

1. 胶质瘤患者抗癫痫药物治疗的有效性：拉莫三嗪与拉考沙胺

The effectiveness of antiepileptic drug treatment in glioma patients: lamotrigine versus lacosamide

J Neurooncol. 2021 Jul 1.

Mark P van Opijnen¹, Pim B van der Meer², Linda Dirven^{2,3}, Marta Fiocco^{4,5}, Mathilde C M Kouwenhoven⁶, Martin J van den Bent⁷, Martin J B Taphoorn^{2,3}, Johan A F Koekkoek^{2,3}

目的：抗癫痫药物 (AED) 的最佳治疗是癫痫发作的脑肿瘤患者医疗措施的重要组成部分。拉莫三嗪和拉考沙胺都是常用的非酶诱导 AEDs 的例子，它们仅具有有限的或没有药物相互作用，降低了不良反应的风险。本研究旨在比较拉莫三嗪与拉考沙胺的有效性。

方法：在这项多中心研究中，我们回顾性分析了伴有癫痫发作的弥漫性 2-4 级神经胶质瘤患者的数据。所有患者在左乙拉西坦或丙戊酸一线单药治疗失败后，在病程中接受拉莫三嗪或拉考沙胺治疗。主要结果是治疗失败的累

积发生率，从开始使用拉莫三嗪或拉考沙胺，以死亡作为终止事件，为此使用了竞争风险模型。次要结果是 AED 启动后控制不佳的癫痫发作和毒性水平。

结果： 我们共纳入了 139 名患者，其中 61 名 (44%) 使用拉莫三嗪，78 名 (56%) 使用拉考沙胺。在 12 个月时，拉莫三嗪和拉考沙胺之间因任何原因导致治疗失败的累积发生率没有显著的统计学差异：分别为 38% (95%CI 26-51%) 和 30% (95%CI 20-41%)。与拉莫三嗪相比，拉考沙胺治疗失败的调整后风险比为 0.84 (95% CI 0.46-1.56)。由于控制不佳的癫痫发作 (18% 对 11%) 和由于不良事件 (17% 对 19%) 导致的治疗失败的累积发生率在拉莫三嗪和拉考沙胺之间没有显著差异。

结论： 拉莫三嗪和拉考沙胺在弥漫性神经胶质瘤癫痫患者中表现出相似的疗效。

2. 初始左乙拉西坦与丙戊酸单药治疗抗癫痫药 (ASM) 初治的特发性全面性癫痫伴强直阵挛性癫痫儿童患者的对比

Initial levetiracetam versus valproate monotherapy in antiseizure medicine (ASM)-naïve pediatric patients with idiopathic generalized epilepsy with tonic-clonic seizures

Seizure. 2021 Jul 3;91:263-270.

Sherry Kodsy Abdelmesih¹, Nour Elkhateeb², Mostafa Zakaria³, Marian Y Girgis⁴

简介： 左乙拉西坦 (LEV) 是第二代抗发作药 (ASM)，具有广谱疗效和耐受性。很少有研究比较丙戊酸 (VPA) 和 LEV 作为单一疗法在儿科人群中的疗效。在此，我们比较了 LEV 单药治疗与 VPA 单药治疗在患有特发性全面性癫痫伴强直阵挛 (GTC) 发作的 ASM 初治儿科患者中的疗效、耐受性和安全性。

方法： 我们回顾性分析了这些在我们中心接受口服 VPA 或口服 LEV 作为单药治疗的 ASM 初治儿科患者的临床和脑电图 (EEG) 数据。

结果： 该研究包括 60 名癫痫发作年龄在 2 个月至 12 岁之间的患者。接受 VPA (29 名) 和 LEV 单药治疗 (31 名) 的患者在 6 个月内表现出相似的良好治疗结果 (完全癫痫控制率分别为 79.31% 和 80.64%， $p = 0.468052$)。癫痫发作时的年龄、癫痫综合征、EEG 特征和 ASM 剂量不是两组中 6 个月治疗结果的显著预测因素。就诊时较低的癫痫发作频率是 LEV 组 6 个月良好治疗结果的预测因素，但在 VPA 组中则不然。VPA 和 LEV 治疗在热性惊厥附加症和未分类的癫痫综合征亚组患者中显示出类似的有利的 6 个月治疗结果。没有患者因治疗相关的不良反应而停用 VPA 或 LEV。

讨论： 我们的研究表明，与 VPA 单药治疗相比，LEV 单药治疗对 ASM 初治婴儿和患有 GTC 癫痫发作的特发性全面性癫痫的儿童具有同样有利的疗效和耐受性，与年龄、脑电图特征和癫痫综合征无关。

3. 抗高血压药贝尼地平是一种有效的神经保护剂和抗癫痫药：一项实验性大鼠研究

An antihypertensive agent benidipine is an effective neuroprotective and antiepileptic agent: an experimental rat study
Neurol Res 2021 Jul 5;1-12.

Mehmet Nuri Koçak¹, Remzi Arslan², Abdulmecit Albayrak^{3,4}, Erdal Tekin⁵, Mustafa Bayraktar⁶, Muhammet Çelik⁷, Zülküf Kaya⁸, Hüseyin Bekmez³, Taha Tavacı³

背景： 贝尼地平是一种 L、N 和 T 型钙通道阻滞剂药物，广泛用作抗高血压药物。

目的： 在文献中首次探讨贝尼地平控制癫痫发作和预防癫痫神经退行性变发展的有效性。

方法： 用戊四唑制作实验性癫痫模型，将大鼠分为七组，分别以不同的贝尼地平治疗剂量或与丙戊酸联合治疗。根据 Fisher&Kittner 分级记录所有大鼠的癫痫活动。研究了生化参数、组织病理学 Caspase-3 活性、Wyller 海马硬化、神经胶质增生和神经元变性。

结果： 发现在癫痫活动的事后分析中，治疗组之间的抗癫痫评分相似。发现贝尼地平 4 mg/kg 组的 IL-1 水平显著降低，而丙戊酸 + 贝尼地平 2 mg/kg 组的 TNF- α 水平更低 ($p < 0.05$)。未发现其他生化参数显著差异。脑组织中的神经变性水平具有统计学意义 ($p < 0.001$)。与健康组相比，对照组神经变性最严重，丙戊酸+贝尼地平 4 mg/kg 组神经变性最少。

结论： 在文献中首次报道贝尼地平单独或与丙戊酸联合使用具有显著统计学差异的抗癫痫疗效，并在与丙戊酸联合使用时提供神经保护作用。贝尼地平具有抗癫痫和神经保护作用，将成为治疗癫痫的有前途的药物。

4. 沙特阿拉伯癫痫儿童抗癫痫药物剂量的不利影响：一项前瞻性队列研究

Detrimental effect of antiepileptic drugs dose in pediatric children with epilepsy in Saudi Arabia: A prospective cohort study

Medicine (Baltimore). 2021 Jul 2;100(26):e26478.

Badriyah S Alotaibi¹, Abdulaziz A Alodhayani², Ashraf Alwan³, Khalid Nijr Alotaibi⁴, Brahim Tabarki Melaiki⁴, Aljawharah Mohammad Almadhi⁴, Lulwah Haitham Alfares⁴,

本研究旨在评估不同口服抗癫痫药物剂量滴定对沙特阿拉伯利雅得癫痫儿童的影响。一项单中心前瞻性队列研究在沙特阿拉伯利雅得的一家三级医院进行。所有 14 岁以下儿童患者的病历都被纳入到本研究中，这些患者通过专科医生就诊或新的癫痫治疗计划被新诊断为癫痫。共筛选了 76 名癫痫患者，为期 3 个月的研究期间有 48 名患者被纳入。在 48 名患者中，31 名患者在滴定过程中遵循常规做法，17 名患者按照英国国家处方集 (BNF) 指南用药。在常规实践指南中，接受左乙拉西坦单药治疗的 15 名儿童癫痫发作控制不佳，记录了癫痫发作的次数 ($n = 10$)。在常规实践指南中使用苯妥英和左乙拉西坦联合治疗的患者正在经历一些行为障碍和镇静作用。在遵循

BNF 指南的 17 名患者中服用左乙拉西坦的不良反应较少 (n = 2) 且没有行为改变。遵循常规实践组发现与遵循 BNF 指南的患者相比, 记录的不良反应发生率更高。正如本研究中观察到的, 滴定抗癫痫药物对儿科人群有不利影响。

5. 自发性脑出血抗癫痫预防的系统评价和荟萃分析

A Systematic Review and Meta-Analysis of Antiepileptic Prophylaxis in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage
World Neurosurg. 2021 Jul;151:218-224.e2.

Michael J Gigliotti¹, D Andrew Wilkinson¹, Scott D Simon¹, Kevin M Cockroft¹, Ephraim W Church²

背景: 自发性脑出血 (ICH) 患者的临床癫痫发作频率可能高达 16%。目前的指南不建议使用抗癫痫药 (AED) 进行预防, 但该建议是基于较早的试验, 而新型 AED 的效果尚不确定。本综述的目的是研究 AEDs 对自发性 ICH 患者癫痫发作和预后的影响。

方法: 我们使用以下术语的组合搜索关键数据库: “左乙拉西坦”、“预防”、“ICH”、“脑内出血”、“实质内出血”。使用推荐分级、评估、开发和评价标准对选定研究的证据水平和数据的整体质量进行审查。进行一项荟萃分析以评估自发性 ICH 后接受癫痫预防与未接受预防的患者的癫痫预防、功能结果和死亡率。

结果: 七篇文章符合纳入标准, 并被列为 III 级研究。服用 AED 与降低癫痫发作风险无关 (优势比 1.14, 95% 置信区间 0.47-2.77, P = 0.77)。AED 预防与不良功能结局之间存在关联 (优势比 1.65, 95% 置信区间 1.17-2.31, P = 0.004), 但与死亡率无关 (优势比 1.04, 95% 置信区间 0.62-1.72, P = 0.89)。使用推荐分级、评估、制定和评价标准的证据总体质量较低。

结论: 这项系统评价和荟萃分析包括近期针对新型 AED 的研究, 支持 2015 年关于 AED 在自发性 ICH 中使用的指南。有一些重要的警告, 包括 AED 使用与较高 ICH 评分之间可能存在混杂关联, 以及可用数据的总体质量较差。随机临床试验可能会有所帮助。

6. 照护者使用地西洋鼻喷雾剂治疗癫痫发作的经验总结: 3 期、开放标签、重复剂量安全性退出调查研究的结果.

Examining the patient and caregiver experience with diazepam nasal spray for seizure clusters: Results from an exit survey of a phase 3, open-label, repeat-dose safety study

Epilepsy Behav. 2021 Aug;121(Pt A):108013

Patricia Penovich¹, James W Wheless², R Edward Hogan³, Cynthia Guerra⁴, David F Cook⁴, Enrique Carrazana⁴, Adrian L Rabinowicz⁴

背景: 癫痫成簇发作急性处置的理想治疗应该易于掌握, 因此评估使用者对这些治疗的看法很重要。地西洋鼻喷雾剂具有快速、无创和社会可接受的给药途径的特点。研究报告了患者和照护者(包括照护同伴)对地西洋鼻喷雾剂 3 期安全性研究调查的反应。

方法: 该研究招募了 6-65 岁的癫痫发作患者。在研究结束、完成或停止时分发给患者和护理人员的调查收集了有关在家外使用地西洋鼻喷雾剂的舒适度、给药时间和恢复自身常态以及与地西洋直肠给药相比使用舒适度的数据。评估了安全性。

结果: 在 2019 年 10 月 31 日(临时截止日期)登记的 175 名患者中, 158 名接受了地西洋鼻喷雾剂。67 名(42.4%)患者和 84 名(53.2%)照护者对调查做出了回应(包括 35 对配对)。大多数患者(78.8%, 52/66)回答说, 在使用地西洋鼻喷雾剂的情况下, 他们在户外活动时感到非常自在; 59.4% 的患者在给药后一小时内恢复正常。这些患者中有 27 名(40.3%)报告自我给药, 48% 在出现癫痫发作的首个迹象时这样做。93.8% 的照护者认为地西洋鼻喷雾剂的使用极其或非常容易。安全性与地西洋直肠凝胶一致, 没有患者因治疗中出现的不良事件而停药。鼻部不适通常是轻微和短暂的。

结论: 这项来自地西洋鼻喷雾剂 3 期安全性研究的调查表明, 在公共场合, 患者和照护者对地西洋鼻喷雾剂比地西洋直肠剂型感到满意, 使用起来更舒适。

7. 左乙拉西坦和奥卡西平对青春期前和青春期癫痫儿童 4 年脆性骨折风险的影响

Effect of levetiracetam and oxcarbazepine on 4-year fragility fracture risk among prepubertal and pubertal children with epilepsy

Epilepsia. 2021 Jul 12.

Daniel G Whitney^{1,2}, Michelle S Caird³, Edward A Hurvitz¹, Chamith S Rajapakse^{4,5}, Erin M Fedak Romanowski⁶

目的: 本研究的目的是确定两种常用的抗发作药物(ASMs), 左乙拉西坦(LEV)和奥卡西平(OXC)是否与癫痫儿童在骨骼发育的关键时期(即青春期前和中期)开始接受治疗时的脆性骨折风险增加有关。

方法: 从 Optum Clinformatics 数据库中提取 2009 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日的索赔数据。基线年龄为 4-13 岁、至少连续 5 年参加健康计划的儿童被纳入研究范围, 以便有一个 1 年的基线(例如, 使用抗癫痫药物前)和 4 年的随访。对无抗癫痫药物使用经历的癫痫患儿根据治疗开始时是否包括 LEV 或 OXC 进行分组。对照组包括无癫痫和无 ASM 暴露的儿童。粗发病率(IR; n/1000 人·年)和 IR 比率(IRR; 95% 置信区间[CI]) 被用于估计非创伤性骨折风险(NTFx), NTFx 是后续长达 4 年随访的一个基于脆性骨折的保险支出标志事件。调整人口统计学变量、运动损伤和基线骨折后, Cox 比例风险回归估计危险比率(HR, 95% CI)。

结果: NTFx 的粗 IR (95% CI)在没有癫痫的非 ASM 使用者中为 21.5(21.2-21.8), 左乙拉西坦组中为 19.8(12.3-27.2), 奥卡西平组中为 34.4(21.1-47.7)。与非 ASM 使用者相比, NTFx 的粗 IRR 与左乙拉西坦组类似($IRR = 0.92, 95\% CI = 0.63-1.34$), 在 OXC 组是升高的($IRR = 1.60, 95\% CI = 1.09-2.35$), 与 LEV 相比, OXC 使 NTFx 粗 IRR 升高($IRR = 1.74, 95\% CI = 1.02-2.99$)。除 OXC 与 LEV 比较($HR = 1.71, 95\% CI = 0.99-2.93$)之外, 调整协变量后, 研究结果是一致的, 其余指标均无统计学差异($p = 0.053$)。

意义: 在 4-13 岁癫痫患者中启动 OXC 治疗, 而不是 LEV 治疗与脆性骨折的风险升高有关。需要进行研究以确定这些儿童是否可以从骨脆性的辅助性治疗中受益。

8. 卢非酰胺作为 Lennox Gastaut 综合征患者辅助治疗的有效性和安全性: 系统评价和 Meta 分析

Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with Lennox Gastaut syndrome: A systematic review and Meta-analysis

Seizure. 2021 Jul 9;91:296-307.

Indar Kumar Sharawat¹, Prateek Kumar Panda², Pragnya Panda³, Lesa Dawman⁴

简介: 卢非酰胺是一种通过钠通道起作用的抗癫痫药物, 被发现对 Lennox Gastaut 综合征 (LGS) 患者有效。然而, 尚未在 LGS 患者中进行系统评价以评估卢非酰胺的疗效和安全性。

方法: 在不同的电子数据库中搜索描述卢非酰胺在 LGS 患者中使用的文章。为了确定与安慰剂相比的主要疗效结果, 我们仅纳入了比较卢非酰胺与安慰剂在 LGS 患者中的疗效的研究。我们进行了一项额外的分析, 以包括其他非对照研究, 最小样本量为 20, 以提供更全面的疗效评估。

结果: 10 项研究共纳入 557 例患者。其中 5 项研究是安慰剂对照, 共有 265 名患者纳入卢非酰胺组, 203 名患者参加安慰剂组。在双盲期, 卢非酰胺组每 28 天总发作频率的平均百分比降低 29.3%, 而安慰剂组为 8.3%(两组之间的差异为 20.9%, $95\%CI-14.4\%-27.3\%$, $p < 0.00001$)。即使对于个别癫痫类型, 如强直阵挛发作、非典型失神发作、强直发作、局灶性发作和肌阵挛发作, 卢非酰胺也比安慰剂更有效($p < 0.00001$)。在接受卢非酰胺治疗的患者中, 至少出现一种治疗相关不良反应的患者数量显著较高($60.2\%vs50.7\%$, $p = 0.02$, $RR-1.24(1.03,1.51)$)。

结论: 卢非酰胺作为 LGS 患者的辅助治疗可有效降低总癫痫发作频率, 且不良反应轻微。

9. 用卡马西平、苯妥英和生酮饮食治疗的早发性 SCN2A 癫痫婴儿的药物-药物和药物-食物相互作用

Drug-drug and drug-food interactions in an infant with early-onset SCN2A epilepsy treated with carbamazepine, phenytoin and a ketogenic diet

Br J Clin Pharmacol. 2021 Mar;87(3):1568-1573.

Tatjana Welzel¹, Victoria C Ziesenitz^{1,2}, Peter Weber³, Alexandre N Datta³, Johannes N van den Anker^{1,4}, Verena Gotta¹

钠通道 2 亚基 α (SCN2A) 突变导致难以治疗的早发性癫痫。有效的治疗包括大剂量苯妥英或卡马西平 ± 生酮饮食 (KD)。我们描述了一名患有早发性 SCN2A 癫痫的婴儿，为避免长期神经毒性在苯妥英治疗期间过渡到卡马西平治疗浓度。生酮饮食期间从高剂量苯妥英(20 mg/kg/d, 浓度: ≥ 20 mg/L)向卡马西平(50-75 mg/kg/d, 浓度: 9-12 mg/L)的过渡持续了 85 天，我们怀疑这是由于显著的药物-药物和/或药物-食物相互作用。基于模型的卡马西平药代动力学分析量化了显著的时间和剂量依赖性苯妥英钠介导的 CYP3A4 诱导和卡马西平浓度依赖性的自诱导(表观清除率增加到 2.5/3 倍)。建模提示较低浓度的卡马西平在生酮饮食中相对生物利用度降低(44%)，可能与吸收部分减少(对这种亲脂药物不利)、肠道/肝脏代谢增加和/或与 KD 结合蛋白减少有关。这表明在引入/移除卡马西平期间监测卡马西平浓度的重要性，以及有必要使用高剂量卡马西平来达到治疗浓度，特别是在使用高剂量苯妥英的婴儿中。

10. 苯巴比妥治疗东北农村老年癫痫患者的疗效：一项基于社区的干预试验

Efficacy of phenobarbital in treating elderly epilepsy patients in rural northeast China: A community-based intervention trial

Seizure. 2021 Jul;89:93-98.

Nan Li¹, Jing Li¹, Danyang Zhao¹, Weihong Lin²

目的： 提供东北农村地区老年癫痫患者的特征信息。

方法： 本研究序贯纳入 2010 年 1 月至 2019 年 12 月在中国东北吉林省 7 个县确诊为惊厥性癫痫的患者 (年龄 >60 岁)，分为 EOE (早发性癫痫) 组和 LOE (晚发性癫痫) 组。每月对患者进行一次随访，并记录人口统计学信息和临床数据。

结果： 本研究共纳入了 471 名患者，其中 329 名患者被归入 EOE 组，142 名患者被纳入 LOE 组。在基线时，EOE 组比 LOE 组年轻 ($t = -9.007$, $p < 0.001$)。EOE 和 LOE 组最常见的病因是创伤后 (4.0%, $n = 13$) 和脑卒中 (9.2%, $n = 13$)。老年癫痫患者对 PB 单药治疗反应良好，两组间无显著差异 ($p > 0.05$)。EOE 患者主诉更严重的不良事件 ($p < 0.05$)，嗜睡 (52%) 和共济失调 (28%) 分别是 EOE 和 LOE 组报告的最常见的不良事件；然而，更多的 LOE 患者由于副作用而倾向于停药 ($p = 0.036$)。共有 63 名患者退出研究，依从性差是停药的最常见原因 (EOE 为 56%，LOE 为 50%)。

在整个随访期间，112 例患者（EOE 组 63 例，LOE 组 49 例）死亡；最常见的死因是中风 (n=44, 39%) 和心脏病 (n=36, 32%)。LOE 组的生存时间比 EOE 组短 ($\chi^2 = 42.216$, $p < 0.001$)。LOE 组 (HR=3.47, 95% CI: 2.36-5.09) 和较高的癫痫发作频率 (HR=1.72, 95% CI: 1.17-2.52) 是死亡的危险因素。

结论：老年癫痫患者对 PB 单药治疗反应良好。EOE 患者反应不良事件更严重，但更多的 LOE 患者容易因副作用而退出。不遵医嘱是停药的最常见原因，这反映了农村地区对癫痫发作影响的患教不足以及在优先事项方面的差异。EOE 患者的存活时间比 LOE 患者长。

11. 癫痫持续状态患者在团注给药后左乙拉西坦血药浓度的变化

Blood concentration of levetiracetam after bolus administration in patients with status epilepticus

Seizure. 2021 Jul;89:41-44.

Makihiko Nagano¹, Takashi Tagami², Junya Kaneko³, Masayoshi Kondo⁴, Mio Hotta⁵, Minoru Kubota⁶, Kazutoshi Sugaya⁴, Hisamitsu Takase⁴, Masamune Kuno³, Kyoko Unemoto³

目的：评价急诊癫痫持续状态(SE)患者的二线药物左乙拉西坦(LEV)血药浓度。

方法：我们前瞻性地评估了 2017 年 7 月至 2019 年 7 月期间入我科的 20 名连续 SE 患者。在地西洋输注后通过推注给药 LEV (2500 mg)，然后每 12 小时 500mg，持续 48 小时，然后口服 500mg。主要指标是给药后 15 分钟、12 小时、48 小时和 96 小时的 LEV 血浓度以及显示 LEV 谷浓度在治疗范围内的患者比例。次要结果是停止明显的惊厥发作、脑电图的癫痫波、气管插管、与化验指标相关的不良事件以及检查发现的异常生命体征。

结果：给药后 15 分钟的中位血液 LEV (2500 mg) 浓度为 81.6 $\mu\text{g/mL}$ 。12、48 和 96 小时后的中位谷浓度分别为 28.8、10.5 和 9.1 $\mu\text{g/mL}$ 。此外，95% 的患者在 12 小时后的谷浓度高于治疗血药浓度的下限 (>12 $\mu\text{g/mL}$)。关于次要结果，分别在大约 40%、90%-95% 和 41% 的患者中观察到气管插管、癫痫发作终止和异常脑电图结果。尽管 10% 的患者 AST/ALT 水平升高，但在血液检查和生命体征检查中没有发现异常发现。

结论：早期 SE 患者推注 LEV2500mg 后血药浓度达到治疗窗。

12. 左乙拉西坦和苯妥英钠治疗确诊癫痫持续状态的有效性和安全性比较：系统评价和 meta 分析

Comparison of the efficacy and safety of levetiracetam and phenytoin in the treatment of established status epilepticus: A systematic review and meta-analysis

J Clin Neurosci. 2021 Jul;89:422-429.

Li Yang¹, Xian-Zhe Dong², Xiao-Hui Cui², Jia-Ming Liu², Wen-Na Liu², Lan Zhang³

癫痫持续状态 (SE) 是仅次于脑血管疾病的第二大神经系统疾病。在使用苯二氮卓类药物进行一线治疗失败后, 苯妥英一直被认为是首选的二线药物。近年来, 有人提议将左乙拉西坦作为苯妥英的潜在替代品。为了全面评估左乙拉西坦和苯妥英钠治疗确诊 SE 患者的疗效和安全性, 我们整合了 11 项符合条件的研究数据, 并进行了系统评价和 meta 分析。检索了 PubMed、Web of Science、Cochrane 图书馆和 Embase 数据库, 以确定报告结论可靠的文章, 包括 60 分钟内临床癫痫发作停止、24 小时内临床复发率、出院时最终结果良好和左乙拉西坦及苯妥英治疗的不良事件 (AE)。我们的研究共包括 11 项试验, 包括 1933 名患者。结果显示, 60 分钟内临床癫痫发作停止的汇总风险 Raito (RR) 为 1.08 (95% CI = 1.02-1.14, P = 0.01)。24 小时内临床复发率的汇总 RR 为 1.03 (95% CI = 0.66-1.59, P = 0.91)。AE 的汇总 RR 为 0.83 (95% CI = 0.57-1.21, P = 0.34)。危及生命的低血压和急性呼吸抑制的汇总 RR 分别为 0.29 (95% CI = 0.10-0.81, P = 0.02) 和 0.63 (95% CI = 0.40-0.98, P = 0.04)。左乙拉西坦在治疗确诊的 SE 方面可能比苯妥英更有效, 并且与更严重的 AE 发生率较低有关。

13. 左乙拉西坦用于神经重症监护中的癫痫预防: 系统评价和 Meta 分析

Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care: A Systematic Review and Meta-analysis

Neurocrit Care. 2021 Jul 20.

Taolin Fang¹, Eduard Valdes¹, Jennifer A Frontera²

背景: 左乙拉西坦常用于预防脑出血 (ICH)、创伤性脑损伤 (TBI)、幕上神经外科手术和自发性蛛网膜下腔出血 (SAH) 患者的癫痫发作。然而, 其疗效、最佳剂量以及与左乙拉西坦预防相关的不良事件仍不清楚。

方法: 2000 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 30 日期间, 对 PubMed、Embase 和 Cochrane 对照试验注册 (CENTRAL) 数据库进行了系统搜索, 其中包括关于使用左乙拉西坦治疗 SAH、ICH、TBI 和幕上神经外科后预防癫痫发作的文章。非英语、儿童 (<18 岁)、临床前、综述、病例报告和包含预先存在癫痫发作或癫痫患者的文章被排除在外。主要 meta 分析研究了(1)左乙拉西坦与未使用抗癫痫药物的首次发作事件, (2)左乙拉西坦与其他抗癫痫药物在所有脑出血、创伤性脑损伤、蛛网膜下腔出血和幕上神经外科患者中的首次发作事件。二级 meta 分析评估了单个疾病人群中的相同比较组。非随机干预研究的偏倚风险(ROBINS-I)和随机试验的偏倚风险工具(rob2)用于评估偏倚风险。

结果: 共 30 项研究 (6 项随机试验, 9 项前瞻性研究, 15 项回顾性研究), 包括 7609 名患者 (4737 名 TBI, 701 名 SAH, 261 名 ICH, 和 1910 例患有神经外科疾病) 被纳入分析。30 项研究中有 27 项 (90%) 显示中度至重度偏倚风险, 30 项研究中有 11 项 (37%) 使用低剂量左乙拉西坦 (250-500 毫克, 每天两次)。在主要的 meta 分析中, 预防性使用左乙拉西坦 (n = 906) 与未服用抗癫痫药物 (n = 2728; 优势比 [OR] 0.79, 95% 置信区间 [CI] 0.53-1.16, P = 0.23, 固定效应, I² = 26%, 异质性 P = 0.23) 或左乙拉西坦 (n = 1950) 与其他抗癫痫预防药物 (n = 2289; OR 0.84, 95% CI 0.55-1.28, P = 0.41, 随机效应, I² = 49%, 对于异质性, P = 0.005) 没有显著差异。与其他抗癫痫药物相比, 只有幕上神经外科疾病患者才能从左乙拉西坦中获益 (使用左乙拉西坦的患者每年癫痫发作事件中位数

为 0.70 次，而其他抗癫痫药物患者每年癫痫发作事件中位数为 2.20 次，OR 0.34，95% CI 0.20-0.58， $P < 0.001$ ，固定效应， $I^2 = 39\%$ ，异质性 $P = 0.13$ 。对 ICH、SAH 或 TBI 患者的 meta 分析没有显著差异。在接受左乙拉西坦治疗的患者中，报告任何严重程度的不良事件的发生率为 8%，而在对照组中为 21%。

结论： 基于目前中度至严重偏倚的异质性数据，这些数据经常使用低剂量或亚治疗剂量的左乙拉西坦，我们的 meta 分析没有显示发作频率显著降低，既不支持也不反对在 TBI、SAH 或 ICH 中使用左乙拉西坦预防。幕上神经外科手术后，左乙拉西坦可能是首选。有必要进行更多高质量的预防用左乙拉西坦的随机试验。

14. 宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育：一项综述

Neurodevelopment following exposure to antiseizure medications in utero: a review

Curr Neuropharmacol. 2021 Jul 15.

Rebecca L Bromley¹, Matthew Bluett-Duncan¹

长期以来，人们一直在研究宫内暴露抗癫痫药物及其对发育中的儿童大脑的潜在影响。尽管研究的时间很长，但本综述强调了与丙戊酸暴露相关的众所周知的风险；关于所有其他抗癫痫药物的结论需要更多数据。苯妥英和苯巴比妥单药治疗的有限经验明确定义了后期儿童出生后功能障碍的风险。然而，苯巴比妥的影响比苯妥英的影响更大。与未接触的对照儿童相比，广泛使用的拉莫三嗪在其研究中受到限制。它已被证明对特定结果的风险低于丙戊酸盐；是否与对神经发育功能的更广泛方面的更温和的影响相关仍有待了解。左乙拉西坦、托吡酯和奥卡西平的数据太有限，无法确定大多数神经发育结果。这种缓慢积累的证据影响了妊娠期药物的最安全使用，并使得就特定抗癫痫药物的风险和益处向妇女提供咨询变得困难。迫切需要改进重点、资金和研究方法。

15. 埃塞俄比亚癫痫患者抗癫痫药物依从性及其相关因素的系统回顾和 meta 分析

Antiseizure medication nonadherence and its associated factors among Epileptic patients in Ethiopia, a systematic review and meta-analysis a systematic review and meta-analysis

Seizure. 2021 Jul 26;91:462-475

Haile Amha¹, Peter Memiah², Asmamaw Getnet³

背景： 资源贫乏国家的大多数癫痫患者从未接受过适当的治疗，并且那些开始服用抗癫痫药物的患者很快就停止服用了。不遵守药物治疗的情况非常普遍，估计比例在 26% 到 79% 之间。抗癫痫药物的依从性差与癫痫控制不佳、发病率增加、住院时间延长、生活质量差、医疗费用增加和成人死亡率增加有关。

方法：这篇文章系统回顾和分析采用 2009 年指南的首选报告项目。检索 pubmed、Cochrane Library、Scopus Online、谷歌 Scholar 数据库。采用 STATA version 11 软件进行 meta 分析。采用 I^2 检验和 Egger' s 检验评估异质性和发表偏倚。采用随机效应方法以 95%的置信区间估计合并的依从性水平。

结果：这项 meta 分析包括 12 项埃塞俄比亚研究，共涉及 3416 名癫痫患者。全国抗癫痫药物依从性差的综合发生率为 41.96%。那些付了药费、服用了一年以上的病人，有更多的共患病且具有病耻感，他们比其他病人更有可能不坚持服药。

结论：根据这项系统回顾和 meta 分析，超过五分之二癫痫患者没有按照处方服用抗癫痫药物。临床医生必须教育癫痫患者坚持服药的重要性。

16. 局灶性癫痫患者对抗发作药物的病因特异性反应

Etiology-specific response to antiseizure medication in focal epilepsy

Epilepsia. 2021 Jul 30.

Jakob I Doerrfuss¹, Alexander B Kowski¹, Martin Holtkamp^{1,2}

目的：在局灶性癫痫中，关于抗发作药物 (ASM) 病因特异性反应的数据稀少。在这项研究中，我们试图重新评估药物治疗的癫痫发作结果是否与潜在病因有关。此外，我们评估了与癫痫病因相关的 ASM 负荷。

方法：我们回顾性的从一家学术型成人癫痫门诊的三个站点的电子数据库中获取数据。对于每位患者，假定的癫痫病因被归类为九个病因组之一。根据 2020 年世界卫生组织药物统计方法中心 ATC/DDD 指数计算个体药物负荷。进行单变量和多变量分析，以探讨不同病因与 12 个月癫痫无发作率以及 ASM 负荷结果之间的关联。

结果：共纳入 591 例局灶性癫痫患者。缺血性卒中是 12 个月末无发作率最高的病因(71.2%，95%可信区间[CI] = 57.9-82.2)，考虑到所有病因组，缺血性卒中是无发作的独立预测因素(优势比= 2.093,95% CI = 1.039-4.216)。海马硬化(28.2%，95% CI = 15.0-44.9)和皮质发育畸形(16.7%，95% CI = 2.1-48.4)患者的癫痫无发作率最低。缺血性卒中患者的中位 ASM 负荷(1.0，四分位范围[IQR] = .5-1.8)显著低于海马硬化患者(中位= 1.8,IQR = 1.2-3.0, p = .008)和脑肿瘤患者(中位= 1.7,IQR = .7-3.2, p = .049)。

意义：对 ASM 治疗的反应具有高度的病因特异性，并且在缺血性卒中引起的癫痫患者中效果最好。有趣的是，考虑到所有病因组，最低的 ASM 负荷可以达到最有利的治疗结果。在局灶性癫痫中，在向患者说明药物治疗的预期癫痫发作结果以及在调整初始 ASM 剂量时，应考虑病因。

17. 癫痫患者的代谢性骨病和抗癫痫药物的使用——来自丹麦横断面研究的研究

Metabolic bone disease in patients with epilepsy and the use of antiepileptic drugs - Insight from a Danish cross-sectional study

Seizure. 2021 Mar;86:29-34.

Daniel Roger Baddoo¹, Alexander Andrew Mills¹, Randa Bismark Kullab¹, Hassan Al-Mashat¹, Noémi Becser Andersen², Niklas Rye Jørgensen³, Sarah Seberg Diemar⁴

背景:骨质疏松症是一种骨骼疾病，其定义为骨密度(BMD)下降，可导致骨折风险增加。癫痫患者更容易发生骨折。当考虑到与癫痫有关的骨折时，癫痫患者人群仍然面临骨折风险的增加。这可以归因于抗癫痫药物(AEDs)的不良反应。

目的:本研究的目的是调查在大量未被选择的丹麦癫痫患者中使用 AED 与骨密度降低之间的关系。

方法:该研究是一项横断面研究，数据来源于 2006 年 1 月 1 日至 2018 年 1 月 31 日在丹麦 Glostrup 的一家癫痫门诊就诊的 835 名患者。数据包括 DXA 扫描结果和人口学信息。采用了 logistic 回归模型和其他统计分析。

结果:EIAEDs 组患骨质疏松的几率比 NEIAEDs 组高 2.2 倍(95% CI: 1.2 ~ 3.8, P = 0.007)。此外，骨质疏松的几率随着癫痫病程 (OR = 1.0, 95 % CI: 1.0 - 1.0, P = 0.001) 以及患者服用两种 AED 与服用一种 AED 相比 (OR = 2.3, 95 % CI: 1.3-4.1, P < 0.001) 而增加。此外，与服用 1 种 AED 相比，服用 3 种 AED 导致患骨质疏松症的风险高 2.3 倍 (95 % CI: 1.2-4.4, P = 0.01)。

结论:在考虑多种危险因素时，具有酶诱导作用的 AEDs、综合多药治疗和癫痫病程与骨质疏松症相关。有必要使用这些已知的危险因素作为指南，以确定患骨质疏松症风险增加的患者。

18. 成人癫痫发作患者癫痫持续状态及其复发的预测因素：一项多中心、长期随访的队列研究

Predictive factors of Status Epilepticus and its recurrence in patients with adult-onset seizures: A multicenter, long follow-up cohort study

Seizure. 2021 Jul 18;91:397-401.

Sara Gasparini¹, Edoardo Ferlazzo¹, Gianluigi Gigli², Giada Pauletto³

目的: 癫痫持续状态 (SE) 与高发病率和死亡率相关。这项多中心回顾性队列研究旨在确定与 SE 发生相关的因素及其在成年起病的癫痫患者中复发的预测因素。

方法：我们回顾性分析了 1983 年至 2020 年在 7 个意大利中心（中位随访 2.1 年）观察到的 1115 名癫痫患者 (>18 岁)的资料。数据是从中心的数据库中收集的。连续招募 SE 患者，无 SE 病史的患者以 2:1 的比例随机选择。为了评估 SE 的决定因素，我们评估了不同的临床人口统计学变量，并将其纳入在单变量和多变量 logistic 回归模型中。

结果：347 名患者有 SE 病史，而其余 768 名患者有孤立性发作或癫痫而没有 SE 病史。SE 的发生与发病年龄的增加 (OR 1.02, 95% CI 1.01--1.03, $p < 0.001$)、女性 (OR 1.39, 95% CI 1.05--1.83, $p = 0.02$) 和已知病因 (OR 3.58, 95% CI 2.61--4.93, $p < 0.001$) 独立相关。SE 在 21% 的成人发作性 SE 患者中复发，并且复发与末次随访时服用的抗癫痫药物数量增加有关 (OR 1.88, 95% CI 1.31--2.71, $p < 0.001$)。

结论：在成年起病的癫痫患者中，SE 的发生与已知病因、高龄和女性有关。复发性 SE 患者可能患有难治性癫痫，需要谨慎治疗以防止潜在的致命事件。

19. 司替戊醇治疗成人局灶性癫痫的回顾性分析

Stiripentol in the treatment of adults with focal epilepsy- a retrospective analysis

Seizure. 2021 May;88:7-11.

L Habermehl¹, P M Mross¹, K Krause¹, I Immisch¹, D Chiru², F Zahnert¹, I Gorny¹, A Strzelczyk³, F Rosenow³, L Möller¹, K Menzler¹, S Knake⁴

目的：本研究的目的是评估司替戊醇 (STP) 添加治疗对严重耐药性局灶性或多灶性癫痫成年患者的安全性和有效性。

方法：回顾性分析了 2007 年 3 月至 2020 年 7 月接受 STP 治疗且至少进行过一次临床随访 (FU) 的成年患者的数据。在基线、6 个月 (5.5 ± 1.6 个月 (平均值 \pm SD)) 和 12 个月 (13.1 ± 3.9 个月 (平均值 \pm SD)) 评估耐受性、疗效和伴随用药的数据。

结果：22 名患者的数据 (54.5% 男性，平均年龄 34.4 ± 17.79 岁 (平均值 \pm SD))，包括癫痫平均病程 17.6 ± 25.5 年 (平均值 \pm SD)，癫痫发作频率中位数 30 ± 20 (中位数 \pm 绝对中位差) /月，63.6% 为严重智力残疾，之前服用过抗癫痫药 (ASD) 3~18 种，6 个月后，72.7% 的患者仍在服用 STP，31% 的患者有应答，其中 13% 的患者癫痫无发作。12 个月保留率为 54.4%，应答率为 36.4%，13.6% 的患者在 12 个月随访时癫痫无发作。停药的原因是发作频率增加、高氨血症和脑病。

结论：STP 似乎是治疗严重耐药性癫痫患者的一种有效选择。有必要进行前瞻性试验来检查 STP 在患有耐药性局灶性癫痫的成年患者中的疗效。

20. 评估卡马西平和奥卡西平相关的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症：FDA 不良事件报告系统公开版本的数据挖掘

Assessing carbamazepine and oxcarbazepine-associated Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Data mining the public version of the FDA adverse event reporting system

Int J Clin Pract. 2021 Aug;75(8):e14273.

Caibing Xu^{1,2}, Lingyun Pan^{1,2}, Yuxia Zhang^{1,2}, Jinghua Zhang^{1,2}, Qiuyan Sun^{1,2}, Wei Fang^{1,2}

目的： Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症被认为是药物引起的最严重的皮肤不良反应类型，发病率和死亡率都很高。我们旨在通过对美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FAERS) 的数据挖掘来评估卡马西平和奥卡西平相关的 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症。

方法： 分析了 2004 年第一季度至 2019 年第四季度 FAER 中的报告。使用药物警戒工具对信号进行定量检测，其中信号代表与药物相关的不良事件，包括报告优势比、比例报告比率，由贝叶斯置信传播神经网络给出的信息分量，以及经验贝叶斯几何平均值。

结果： 本研究中确定为与卡马西平或奥卡西平相关的 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症的报告总数为 1231 例。与卡马西平相关的 FAERS 报告为 1048 例，包括 Stevens-Johnson 综合征 (n = 668) 和中毒性表皮坏死松解 (n = 380)。与奥卡西平相关的 FAERS 报告有 183 例，包括 142 例 Stevens-Johnson 综合征和 41 例中毒性表皮坏死松解症。Stevens-Johnson 综合征的风险高于中毒性表皮坏死松解症，而卡马西平的风险高于奥卡西平。

结论： 我们的研究结果与临床观察一致，表明有必要对与卡马西平或奥卡西平相关的 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症进行进一步的临床研究。

21. 使用质量改进方法改善对全面性惊厥性癫痫持续状态儿童使用二线抗癫痫药物的时间

Improving time for administration of second-line antiseizure medications for children with generalized convulsive status epilepticus using quality improvement methodology

Epilepsia. 2021 Jul 30.

Jorge Vidaurre¹, Dara V F Albert¹, William Parker², Jim Naprawa³, Jackson Mittlesteadt¹, Ali-Shan Idris⁴, Anup D Patel¹

目的： 癫痫持续状态是一种危及生命的神经系统急症。然而，二线抗癫痫药物给药的中位时间存在延迟。该质量改进计划的目的是到 2015 年 12 月将对全面性惊厥性癫痫持续状态的儿童患者使用苯妥英的平均延迟时间从 30 分钟(2013 年收集的基线数据)减少到 15 分钟(减少 50%)，并维持 1 年。

方法： 本研究小组对接受一线苯二氮卓治疗后接受苯妥英钠治疗的持续性全面性惊厥持续状态患者的基线数据进行分析。使用质量改进方法，确定了需要改进的领域，并制定和实施了具体的干预措施。一线治疗失败后 15 分钟开始磷苯妥英给药的时间节点被认为是合理且可以实现的项目目标。

结果： 该项目的数据共包括 199 名患者。该数据库包括 1 月龄及以上的患者。98% 的患者年龄在 1 个月到 19 岁之间。性别分布均匀，54% 的患者是白人或高加索人种，30% 是非裔美国人或黑人，16% 被归类为“其他”。从 2014 年 1 月到 2019 年 12 月，对于全面性惊厥性癫痫持续状态患者，在苯二氮卓类药物治疗失败后开始使用苯妥英钠前的平均时间从 30 分钟 (SD = 45.7) 减少到 11.4 分钟 (SD = 8.2, $p = .043$)，从而将给药时间缩短了 62%。

意义： 质量改进方法可以成功地用于减少癫痫持续状态的一线 and 二线抗癫痫药物之间的给药时间。

22. 芬氟拉明治疗 Dravet 综合征患者癫痫发作的疗效、耐受性和保留率：德国的慈善用药计划

Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Germany

Epilepsia. 2021 Aug 10.

Adam Strzelczyk^{1,2}, Milka Pringsheim³, Thomas Mayer⁴, Tilman Polster⁵

目的： Dravet 综合征 (DS) 是一种罕见但严重的耐药性癫痫。在芬氟拉明 (FFA) 被批准用于治疗 DS 癫痫发作之前，德国患者可以根据慈善用药计划 (CUP) 接受治疗。

方法： 我们进行了一项多中心、回顾性、观察性研究来描述 CUP 内 FFA 的疗效、耐受性和保留率。患者接受口服 FFA 的添加治疗，逐渐滴定至 0.13 至 0.7 mg/kg/d 的目标剂量。

结果： 总体而言，78 名 DS 患者 (中位年龄 = 8.0 岁，范围 = 2.1-46.0; 53% 为女性，中位伴随抗癫痫药物 [ASM] = 3) 接受 FFA 治疗，中位持续时间为 255.5 天 (范围 = 31 -572)。3 个月时，总体发作的应答率 (减少 $\geq 50\%$; $n = 78$) 和癫痫无发作率分别为 68% 和 14%，而全面强直阵挛发作分别为 67% 和 23%。6 个月和 12 个月时的应答率一致 (分别为 $n = 66$ 和 $n = 43$)。在 FFA 治疗前后的 3 个月期间，每月发作中位天数从 10.0 (范围 = .5-30) 显著减少至 3.0 (范围 = 0-30) ($p < .001$)。报告至少一次癫痫持续状态发作的患者明显更少 (FFA 开始前后分别为 28% 和 14%, $p = .005$)。在 FFA 治疗期间，35 (45%) 名患者能够停止伴随的 ASM。在最后一次随访时，66 名 (85%) 患者仍在接受 FFA 治疗。最常见的不良事件是嗜睡 (36%)、食欲下降 (22%) 和共济失调 (8%)。据报道，48 名 (62%) 患者获得了有意义的整体临床改善。

意义： 在大量患者中，FFA 证明了一系列结果的有效性，包括临床上显著减少惊厥发作，并且耐受性良好，为现实世界的实践提供了有价值的信息。

23. 埃塞俄比亚东北部 Dessie Town 公立医院癫痫患者抗癫痫药物的不依从性及相关因素

Non-Adherence to Anti-Epileptic Drugs and Associated Factors among Epileptic Patients in Dessie Town Public Hospitals, Northeast Ethiopia

J Epilepsy Res. 2021 Jun 30

Nigusie Abebaw¹, Natnaiel Girma², Miftah Yasin¹

背景和目的: 用药依从性差的患者经常住院, 住院时间延长, 并反复到急诊室就诊。由于癫痫发作的影响, 他们也更有可能会旷工或旷课。在埃塞俄比亚, 虽然关于抗癫痫药物依从性的证据很少, 但一些研究与在另一个国家进行的研究存在一些争议。因此, 本研究旨在评估在埃塞俄比亚东北部德西镇公立医院就诊的成年癫痫患者对抗癫痫药物的不依从性及其相关因素。

方法: 2018年1月16日至2018年3月16日期间, 对368名患者采用了基于医院的横断面研究设计。采用系统随机抽样技术招募研究参与者。将收集到的数据输入 EpiData 3.1 并导出到 SPSS 22.0 版进行分析。在双变量 logistic 回归分析中在 p 值 <0.25 处显著的所有协变量被认为是具有进一步的多变量 logistic 回归分析 p 值 <0.05 的统计学差异。

结果: 在受访者中, 37.5% (95% 置信区间 [CI], 32.1-42.9) 未坚持使用抗癫痫药物。无法读写的患者 (调整后的比值比 [aOR], 22.30; 95% CI, 5.84-85.21)、小学教育水平 (aOR, 5.63; 95% CI, 1.90-16.69)、男性 (aOR, 2.37; 95% CI, 1.33-4.23)、经历不良反应 (aOR, 13.68; 95% CI, 3.27-56.97)、患者自费获得药物 (aOR, 2.06; 95% CI, 1.04-4.11) 与不坚持治疗相关。

结论: 这项研究表明, 超过三分之一的参与者不依从抗癫痫药物。性别、文化程度、不良反应和药物来源是抗癫痫药物依从性差的独立因素。因此, 关于推荐药物使用重要性的教育和指导可以提高癫痫患者抗癫痫药物的依从性。

24. 大剂量泼尼松龙治疗氨己烯酸耐药的婴儿痉挛症

Treatment with High-Dose Prednisolone in Vigabatrin-Refractory Infantile Spasms

Can J Neurol Sci. 2021 Jul 2;1-8.

Wafaa Al-Shehhi¹, Vann Chau¹, Jennifer Boyd¹, Carter Snead¹, Rohit Sharma¹, Elizabeth Donner¹, Cristina Go¹, Puneet Jain¹

目的: 本研究旨在研究对氨己烯酸无效的婴儿痉挛 (IS) 儿童使用 8mg/kg/d 泼尼松龙治疗后的短期癫痫发作结果。我们假设与报道的 ACTH 剂量相比, 高剂量泼尼松龙可能导致类似的电临床缓解率。

方法:序贯纳入伴或不伴婴儿痉挛的脑电图提示高度失律或高度失律变异型的患儿，他们曾用氨己烯酸作为一线抗发作药 (ASM) 治疗，在对氨己烯酸无反应的情况下继而口服大剂量泼尼松龙 (8mg/kg/d; 最多 60mg/d)。评估治疗开始后 2 周时的临床和电临床反应 (ECR) 和不良反应。

结果:共纳入 65 名儿童。有 38.5% 的病因是遗传性的。接受氨己烯酸治疗 2 周后，30.8% (20/65) 的患者观察到完全 ECR。77.8% (35/45) 的患者出现完全性 ECR，66.7% (30/45) 的患者在强的松龙治疗失败后 2 周出现完全性 ECR。强的松龙一般耐受良好。

结论:大剂量(8mg/kg/d)口服泼尼松龙治疗 6 周后，2/3 脑电图表现为高度失律或高度失律变异型的患儿转变为持续完全的 ECR，无论父母是否报告过出现 IS。它通常被认为是具有良好的耐受性和安全的。

25. 韩国癫痫患者左乙拉西坦治疗药物监测的大样本队列研究

Levetiracetam Therapeutic Drug Monitoring in a Large Cohort of Korean Epileptic Patients

Pharmaceuticals (Basel). 2021 Aug 23;14(8):826.

Changhee Ha¹, Hyun-Seung Lee¹, Eun Yeon Joo², Young-Min Shon², Seung Bong Hong², Dae-Won Seo², Soo-Youn Lee^{1,3}

左乙拉西坦是一种新型抗癫痫药 (AED)，用于治疗 and 预防部分或全面性癫痫发作。左乙拉西坦治疗药物监测 (TDM) 的有效性与个体间或个体内的药代动力学变异性、药物相互作用和患者依从性差有关。我们旨在调查韩国癫痫患者的左乙拉西坦 TDM 状态。使用液相色谱-串联质谱法测量了 550 名患者的 710 个样本中血清左乙拉西坦谷浓度。左乙拉西坦每日剂量中位数(范围)为 1500(20-5000) mg/kg，体重校正后剂量中位数(范围)为 25.5(3.03-133.0) mg/kg。接受左乙拉西坦单药治疗的患者仅占总人数的 19.5%，而 30.1% 与丙戊酸钠联合使用，56.0% 与酶诱导 AEDs (EIAEDs) 联合使用。观察到的左乙拉西坦浓度分布广泛，范围为 0.8-95 mg/L，中位数为 17.3 mg/L。左乙拉西坦浓度分别在 58.5% (n = 393)、11.6% (n = 78) 和 29.9% (n = 201) 的样本中具有治疗性、超治疗性和亚治疗性。体重调整的左乙拉西坦剂量和浓度之间存在很强的相关性 ($\rho = 0.6896$, $p < 0.0001$)。在这项大规模临床研究中，观察到左乙拉西坦的药代动力学存在很大的个体差异，并且左乙拉西坦的浓度受 EIAEDs 的影响。对于个体剂量调整和监测依从性，癫痫患者需要常规左乙拉西坦 TDM。

26. 2013-2019 年日本儿科门诊抗发作药物处方动态

Trends in prescription of anti-seizure medicines for Japanese pediatric outpatients during 2013-2019

Epilepsy Behav Rep. 2021 Aug 8;16:100474.

Daisuke Kikuchi¹, Taku Obara^{2,3,4}, Shota Kashiwagura¹, Youtaro Arima¹, Hiroaki Hino¹, Ryosuke Miura¹, Sachiko Hayakawa⁵, Yoshiteru Watanabe⁶

儿童抗发作药物 (ASMs) (包括较新的 ASM) 处方的时间趋势尚不清楚。我们调查了日本儿科门诊的 ASM 处方趋势。MDV Analyzer® 用于分析包含去标识化医院管理数据的 MDV 数据库。使用截至 2021 年 6 月的行政数据, 包括 2013-2019 年期间就诊于 123 家急诊联合医院的癫痫儿科门诊 (0-17 岁) 患者。根据比例计算年度 ASM 处方趋势。Cochran-Armitage 趋势检验评估了每个 ASM 的处方比例。无论患者性别最常处方的 ASM 是丙戊酸、卡马西平和左乙拉西坦。在女孩中, 丙戊酸和卡马西平处方的比例分别从 37.93% 下降到 26.84%, 从 24.80% 下降到 15.78% ($p < 0.0001$)。相反, 左乙拉西坦处方的比例从 6.40% 增加到 28.18% ($p < 0.0001$)。在男孩中, 丙戊酸和卡马西平处方的比例分别从 36.58% 和 37.93% 下降到 32.20% 和从 26.42% 下降到 16.85% ($p < 0.0001$)。左乙拉西坦处方比例从 5.64% 增加到 23.02% ($p < 0.0001$)。总体而言, 丙戊酸和卡马西平处方的比例下降, 而左乙拉西坦处方的比例增加。日本儿科癫痫门诊患者的 ASM 处方趋势已转向较新上市的 ASM。

27. 丙戊酸钠和拉莫三嗪/左乙拉西坦在癫痫和心力衰竭患者中的使用与预后关系: 一项丹麦注册的研究

The Relationship Between Valproate and Lamotrigine/Levetiracetam Use and Prognosis in Patients With Epilepsy and Heart Failure: A Danish Register-Based Study

J Card Fail. 2021 Aug 24;S1071-9164(21)00339-0.

David Liang¹, Elena Gardella², Kristian Kragholm³, Christoffer Polcwiartek³, Maurizio Sessa⁴

目的: 比较年龄 ≥ 65 岁的癫痫合并心衰的患者丙戊酸钠 (VPA) 和左乙拉西坦 (LEV) /拉莫三嗪 (LTG) 联合用药对心力衰竭 (HF) 全因死亡率和死亡率的风险。

方法: 这是一项在 1996 年 1 月至 2018 年 7 月期间使用丹麦登记册的队列研究。研究人群包括首次使用 LTG、LEV 或 VPA 的患者。使用意向性分析并利用 Cox 回归模型计算结果的粗略和调整后的风险比。使用基于 Cox 回归模型的 G 公式计算平均治疗效果 (例如, 1 年绝对风险)、风险差异和风险比率。

结果: 我们在研究人群中纳入了 1345 名受试者。与 LTG/LEV 使用者 ($n = 649$) 相比, 在粗分析和调整分析中, HF (危险比 [HR] 2.39; 95% CI 1.02-5.60) 和全因死亡率 (HR 1.37; 95% CI 1.01-1.85) 升高增加了死亡风险。VPA 和 LTG/LEV 使用者的 1 年全因死亡率绝对风险分别为 29% (95% CI 25%-33%) 和 22% (95% CI 18%-26%)。对于 HF 导致的死亡率, VPA 和 LTG/LEV 使用者的 1 年绝对风险分别为 5% (95% CI 3%-7%) 和 2% (95% CI 1%-4%)。以 LTG/LEV 作为参考组, 全因死亡率的平均风险比为 1.31 (95% CI 1.02-1.71), HF 死亡率为 2.35 (95% CI 1.11-5.76)。

结论: 在患有 HF 和癫痫的老年人中, 与 LTG 和 LEV 治疗相比, VPA 治疗与更高的全因死亡率和 HF 死亡率相关。

28. 苯二氮卓类药物在儿童难治性惊厥性癫痫持续状态升级为二线药物前的给药模式

Benzodiazepine administration patterns before escalation to second-line medications in pediatric refractory convulsive status epilepticus

Epilepsia. 2021 Aug 21.

Theodore Sheehan¹, Marta Amengual-Gual^{1,2}, Alejandra Vasquez^{1,3}, Nicholas S Abend⁴, Anne Anderson⁵, Brian Appavu⁶,

目的: 本研究旨在评价苯二氮卓药物(BZD)在难治性惊厥性癫痫持续状态(rSE)患儿转用非 BZD 抗惊厥药物(non-BZD ASM)前的给药方式。

方法: 这项在美国和加拿大进行的回顾性多中心研究使用前瞻性收集的 2011 年至 2020 年间因 rSE 入院儿童的观察数据。结果变量是在第一次非 BZD 抗惊厥药物之前给予的 BZD 数量, 以及在癫痫发作 30 和 45 分钟后和升级到非 BZD 抗惊厥药物之前施用的 BZD 数量。

结果: 我们纳入了 293 名中位 (四分位距) 年龄为 3.8 (1.3-9.3) 岁的患者。36% 的患者在升级前接受了两次以上的 BZD, 并且在癫痫发作后开始治疗越晚, 患者在转换前接受多次 BZD 剂量的可能性就越小 (发生率比 [IRR] = .998, 95% 置信区间 [CI] = .997-.999 /min, p = .01)。分别有 57.3% 和 44.0% 的患者接受 BZD 超过 30 分钟和 45 分钟。与院内发作患者相比, 院外发作患者在 30 min 以上 (IRR = 2.43, 95% CI = 1.73-3.46, p < .0001) 和 45 min 以上 (IRR = 3.75, 95% CI = 2.40-6.03, p < .0001) 更有可能接受更多剂量的 BZDs。与连续 SE 相比, 间歇性 SE 是使用 45 分钟以上 BZDs 的危险因素 (IRR = 1.44, 95% CI = 1.01-2.06, p = .04)。47% 的院外患者 (n = 94) 在到达医院之前未接受治疗。在出院前接受至少两次 BZD 治疗的院外患者中 (n = 54), 48.1% 的患者在到达医院时接受了额外的 BZD。

意义: 未能从 BZD 升级为非 BZD ASM 主要发生在院外 rSE 发病。通过在到达医院之前开始治疗并在院前和院内环境切换期间在两次 BZD 剂量后促进过渡到非 BZD ASM, 可以减少医疗指南实施的延迟。

29. 抗癫痫药物对新生儿惊厥的疗效比较: 网络 meta 分析

Comparative efficacy of anti-epileptic drugs for neonatal seizures: A network meta-analysis

Pediatr Neonatol. 2021 Jul 1;S1875-9572(21)00107-8.

Zhen-E Xu¹, Wei-Bin Li², Meng-Yuan Qiao¹, Hong-Tao Cui², Ling-Zhi Zhao², Qi-Xiong Chen³, Jing-Kun Miao⁴

背景: 抗癫痫药物对新生儿惊厥的治疗作用不同, 近年来新药被广泛应用。同时, 新生儿惊厥的治疗, 无论是药物的选择还是治疗的持续时间都存在显著差异。并且随着治疗选择的增多, 二线治疗的最佳选择一直没有被推荐。

方法: 检索 MEDLINE、Cochrane 图书馆、Web of Science、Embase 和 Clinicaltrials.gov 数据库 (1960 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 20 日)。选择抗癫痫药物治疗新生儿癫痫的随机对照试验(RCTs)或观察性研究。然后我们进行了网络荟萃分析并评估了一线和二线抗癫痫药物对新生儿癫痫发作的疗效比较。

结果：数据由 2 名独立研究人员从 11 项纳入研究中提取。随机效应模型用于估计优势比 (OR)。我们使用随机效应模型和网络荟萃分析对一线和二线药物进行了直接荟萃分析。5 项已发表的 RCT 和 6 项观察性研究（涉及 1333 名患者）和 6 项干预措施参与了分析。

结论：我们推荐苯巴比妥作为新生儿惊厥的一线药物。此外，左乙拉西坦有可能成为一线药物失败后新生儿癫痫发作的有效二线治疗药物。

30. 地西洋鼻腔喷雾剂治疗癫痫成簇发作的 3 期、长期、开放、重复剂量安全性研究的最终结果

Final results from a Phase 3, long-term, open-label, repeat-dose safety study of diazepam nasal spray for seizure clusters in patients with epilepsy

Epilepsia. 2021 Aug 21.

James W Wheless¹, Ian Miller², R Edward Hogan³, Dennis Dlugos⁴, Victor Biton⁵, Gregory D Cascino⁶

目标：一项 3 期开放标签安全性研究 (NCT02721069) 评估了地西洋鼻喷雾剂 (Valtoco) 在癫痫和成簇发作患者中的长期安全性。

方法：患者年龄为 6-65 岁，尽管有稳定的抗癫痫药物治疗，但仍诊断为癫痫和癫痫成簇发作。治疗期为 12 个月，在第 30 天和此后每 60 天进行一次研究随访，之后患者可以选择继续。剂量基于年龄和体重。癫痫发作和治疗信息记录在日记中。记录了治疗中出现的不良事件 (TEAEs)、鼻腔刺激和嗅觉变化。

结果：在安全集合的 163 名患者中，117 名 (71.8%) 完成了研究。81.6% 的患者暴露时间 ≥ 12 个月。有 1 人死亡（癫痫中的突然意外死亡）和 1 人因 TEAE（重度抑郁症）退出，两者都被认为不太可能与治疗有关。地西洋鼻喷雾剂共给药 4390 次，共 3853 个癫痫成簇发作，其中 485 个成簇发作在 24 小时内进行了第二次给药；53.4% 的患者每月平均使用 1 到 2 剂，41.7% 使用 2 到 5 剂，4.9% 超过 5 剂。没有严重的 TEAE 被认为与治疗相关。可能与治疗相关的 TEAE (n = 30) 最常见鼻部不适 (6.1%)、头痛 (2.5%)、味觉障碍、鼻出血和嗜睡 (各 1.8%)。只有 13 名患者 (7.9%) 表现出鼻刺激，并且没有相关的嗅觉变化。基于年龄、每月使用情况、伴随苯二氮卓治疗或季节性过敏/鼻炎，地西洋鼻喷雾剂的安全性在各亚组中大致相似。

意义：在这项大型开放标签安全性研究中，地西洋鼻喷雾剂的安全性与地西洋直肠给药建立的安全性是一致的，高保留率支持在该人群中的有效性。仅 12.6% 的癫痫成簇发作使用了第二剂。

31. 家用抗惊厥药物治疗二线癫痫持续状态的疗效观察

Efficacy of Home Anticonvulsant Administration for Second-Line Status Epilepticus Treatment

Neurology. 2021 Aug 17;97(7):e720-e727.

Rafael Wabl¹, Samuel W Terman², Maria Kwok², Jordan Elm², James Chamberlain², Robert Silbergleit², Chloe E Hill²

目的: 研究作为患者家庭治疗方案一部分的二线抗惊厥药物治疗是否会影响苯二氮卓类难治性惊厥性癫痫持续状态的结局。

方法: 使用既定的癫痫持续状态治疗试验数据, 将分配给患者家庭抗惊厥药物治疗方案中包含的研究药物与接受替代的二线研究药物进行比较。主要结果是在研究药物开始后 60 分钟内终止临床癫痫发作并改善意识。次要结果是根据医疗记录判定的癫痫停止及不良事件。我们进行逆概率治疗加权(IPTW)logistic 回归。

结果: 在 462 名患者中, 232 名 (50%) 在家服用 3 种研究药物中的 1-2 种。在分配给家庭药物治疗的 39/89 (44%) 例患者和分配给非家庭药物治疗的 76/143 (53%) 例患者中观察到主要结果 (IPTW 比值比 [OR] 0.66, 95% 置信区间 [CI] 0.39- 1.14)。判定结果分别发生在 37/89 (42%) 和 82/143 (57%) 名患者中 (IPTW OR 0.52, 95% CI 0.30-0.89)。研究用左乙拉西坦和家用左乙拉西坦之间没有相互作用, 不良事件也没有差异。

结论: 接受家庭药物治疗与非家庭药物治疗的患者的主要结局没有差异。然而, 回顾性评估表明接受非家庭药物治疗与癫痫停止之间存在关联。

证据分类: 本研究提供的 II 类证据表明, 对于难治性惊厥性癫痫持续状态患者, 与非家用抗惊厥药相比, 使用家用二线抗惊厥药对停止癫痫发作的可能性没有显著影响。

32. 地西洋治疗急性卒中可预防卒中后癫痫:EGASIS 试验的一项亚研究

Treatment with Diazepam in Acute Stroke Prevents Poststroke Seizures: A Substudy of the EGASIS Trial

Cerebrovasc Dis. 2021;50(2):216-221.

Julia H van Tuijl^{1,2}, Elisabeth P M van Raak¹, Robert J van Oostenbrugge^{1,3}, Albert P Aldenkamp^{1,3,4}, Rob P W Rouhl^{5,6,7}

目的: 卒中后癫痫发作频率高, 严重影响生活质量。然而, 人们对其预防知之甚少。因此, 我们调查了早期使用地西洋是否能预防急性卒中患者发生癫痫发作。

方法: 我们进行了 EGASIS 试验的亚研究, 这是一项多中心、双盲、随机试验, 其中急性卒中患者用地西洋或安慰剂治疗 3 天。随访时间为 2 周和 3 个月后。癫痫发作被前瞻性地记录为预定的次要结果之一。

结果: 784 名 EGASIS 患者符合本次研究的条件 (389 名接受地西洋治疗 [49.6%], 395 名接受安慰剂治疗 [50.4%])。19 名患者 (占总患者组的 2.4%) 报告了癫痫发作。接受地西洋治疗的患者癫痫发作的发生率较低 (1.5% 对比安慰剂组的 3.3%) ; 然而, 这种差异仅在皮质前循环梗死患者中具有统计学意义 (地西洋组为 0.9%, 安慰剂组为 4.6%, 发生率比为 0.20, 95% CI: 0.05-0.78, p = 0.02, NNT = 27) 。

结论：我们发现，急性皮质前循环卒中后接受 3 天地西洋治疗可预防卒中后 3 个月内癫痫的发生。

33. 抗发作药物停药后癫痫复发患者丘脑皮质回路的功能连接

Functional connectivity of the thalamocortical circuit in patients with seizure relapse after antiseizure medication withdrawal

Epilepsia. 2021 Aug 3.

Ge Tan¹, Xiuli Li^{2,3}, Running Niu^{2,3}, Haijiao Wang¹, Deng Chen¹, Qiyong Gong^{2,3}, Ling Liu¹

目的：研究抗发作药（ASM）停药时癫痫复发期间丘脑皮质功能连接的特征。

方法：对试图停药的慢性癫痫患者进行前瞻性登记和随访；19 名患者保持癫痫无发作（SF 组），18 名患者在 ASM 停用后癫痫复发（SR 组），并招募了 28 名健康对照者。在 ASM 停药前进行静息状态功能磁共振成像测定。将丘脑细分为像素颗粒计算体素功能连接性。进行了功能连接和临床变量之间的偏相关分析。支持向量机用于评估特定功能连接对癫痫复发的预测能力。

结果：组内比较表明 SR 组比 SF 组具有更广泛的功能连接；与 SF 组相比，SR 组的左下枕叶、左内侧枕叶和右前枕叶与楔前叶的功能联系显著更强（高斯随机场校正，体素水平 $p < .001$ 和簇水平 $p < .05$ ）。在 SR 组中，发现左侧下枕叶前叶连接与活动期 ($r = .46, p = .05$)、癫痫无发作期 ($r = .67, p = .002$) 和疾病持续时间 ($r = .53, p = .02$) 之间呈正相关，以及左侧内侧枕叶前叶连接和癫痫无发作期 ($r = .58, p = .01$)。这些丘脑皮质连接的组合显示出很高的预测能力，曲线下面积为 0.92，准确度为 0.90 ($p = .01$)。

意义：本研究确定了有和无癫痫复发患者在 ASM 停药时丘脑皮质功能连接的不同特征，显示了预测 ASM 停药后癫痫复发情况的潜力。

新药研发

1. 选定的黄酮类化合物及其在治疗癫痫中的作用——对实验研究最新报告的回顾

Selected flavonoids and their role in the treatment of epilepsy - a review of the latest reports from experimental studies
Acta Neurobiol Exp (Wars). 2021;81(2):151-160.

Joanna Szala-Rycaj¹, Mirosław Zagaja², Aleksandra Szewczyk², Marta Andres-Mach²

癫痫是一种以反复发作作为特征的慢性神经系统疾病，全世界约有 7000 万人受到影响。抗癫痫药是治疗癫痫最常用的药物。它们有助于控制大约 60-70% 的人的癫痫发作。其余患者患有耐药性癫痫，这促使科学家寻找可以预防癫痫发作或支持药物在添加治疗中的作用同时减少副作用的天然物质。目前，人们非常重视天然产品。类黄酮包括在这一组中，它们用于治疗癫痫可以协同其他药物的效果。由于临床前研究的非常好的结果，类黄酮是与癫痫相关的临床试验相关的有希望的候选物。

2. 花椒毒素增强左乙拉西坦和丙戊酸钠对 6Hz 角膜电刺激小鼠模型的抗惊厥作用

Xanthotoxin enhances the anticonvulsant potency of levetiracetam and valproate in the 6-Hz corneal stimulation model in mice

Fundam Clin Pharmacol. 2021 Jul 2.

Mirosław Zagaja¹, Jarosław Bryda^{1,2}, Aleksandra Szewczyk¹, Joanna Szala-Rycaj¹, Jarogniew J Łuszczki^{1,3}, Maria Walczak⁴, Kamil Kuś⁵, Marta Andres-Mach¹

花椒毒素(8-甲氧补骨脂素; XANT)是一种呋喃香豆素，具有多种生物学特性，包括抗癫痫活性。本研究评价了 XANT 对经典和新型抗癫痫药物预防 6-Hz 角膜电刺激诱发癫痫模型癫痫发作能力的影响，该模型被认为是人类精神运动性癫痫（边缘）发作实验模型。XANT (50mg/kg, 静注)可显著增强左乙拉西坦和丙戊酸钠的抗惊厥作用，使左乙拉西坦的中位有效剂量 (ED50) 由 19.37 mg/kg 降至 2.83 mg/kg ($P < 0.01$)，丙戊酸钠由 92.89 mg/kg 降至 44.44 mg/kg ($P < 0.05$)。无论是单独使用 XANT (50mg/kg)，还是与抗惊厥药物联合使用(按照 6-Hz 测试的 ED50 值)，都不会影响运动协调、骨骼肌强度和长期记忆(烟卤测试)，但是会分别影响握力和被动回避测试。脑组织总抗癫痫药物浓度测定结果显示，XANT (50mg/kg)对左乙拉西坦脑组织总浓度无明显影响，说明这些抗癫痫药物在 6Hz 小鼠模型中相互作用的药效学性质。然而，XANT (50mg/kg, 腹腔注射)显著增加丙戊酸钠的脑总浓度($P < 0.01$)，提示药物之间相互作用的药代动力学性质。XANT 联合左乙拉西坦对 6Hz 小鼠精神运动性癫痫模型发挥了有益的抗惊厥药效学相互作用。

3. α -细辛酮衍生物的合成、抗癫痫作用和构效关系：选定衍生物的体外和体内神经保护作用

Synthesis, antiepileptic effects, and structure-activity relationships of α -asarone derivatives: In vitro and in vivo neuroprotective effect of selected derivatives

Bioorg Chem. 2021 Jul 15;115:105179.

Jian Zhang¹, Keman Mu¹, Peng Yang¹, Xinqian Feng¹, Di Zhang¹, Xiangyu Fan¹, Qiantao Wang², Shengjun Mao³

在本研究中，我们比较了 α -细辛酮衍生物的抗癫痫作用，使用 PTZ 诱导的癫痫模型探索它们的构效关系。我们的研究表明，苯环上 3,4,5 位的供电子甲氧基增强了抗癫痫作用，而其他位置的供电子甲氧基则降低了抗癫痫作用。此外，在烯丙基部分，与苯环共轭的烯丙基或 1-丁烯基达到最佳活性。化合物 5 和 19 在体外（细胞）和体内（小鼠）模型中对癫痫具有更好的神经保护作用。该研究为进一步探索和应用这些化合物作为潜在的抗癫痫药物提供了有价值的信息。

4. 柴胡龙骨木里汤通过改善海马神经元焦亡发挥抗癫痫作用

Chaihu-Longgu-Muli Decoction exerts an antiepileptic effect in rats by improving pyroptosis in hippocampal neurons

J Ethnopharmacol. 2021 Apr 24;270:113794.

Shuaishuai Xia¹, Ping Yang², Feng Li³, Qian Yu¹, Weiping Kuang², Yong Zhu², Jun Lu², Huaying Wu¹, Liang Li⁴, Huiyong Huang⁵

民族药理学相关性：柴胡龙骨木里汤（CLMD）是中国古代著名医学家张仲景为调和不可控的身体活动及安神而创造的经典方剂。现在中医经常将其用于治疗癫痫等精神疾病。

研究目的：本研究探讨柴胡龙骨木里汤（CLMD）对颞叶癫痫（TLE）大鼠海马神经元焦亡的作用机制。

材料与方法：建立氯化锂-匹罗卡品诱导 TLE 大鼠模型。进行行为学检测，ELISA 检测血清中 IL-1 β 和 TNF- α 的表达，qRT-PCR 检测海马 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 TNF- α 的 mRNA 表达。免疫荧光法检测海马齿状回 NLRP3 和 Caspase-1 的表达。

结果：CLMD 可显著减少癫痫发作的频率和持续时间，降低 NLRP3、Caspase-1 TNF- α 和 IL-1 β 的表达。

结论：CLMD 通过改善 TLE 大鼠海马神经元焦亡而发挥明显的抗癫痫作用。

5. 萘菲咪酮衍生物对抗癫痫合并症的潜力：体外、体内和硅研究

Potential of nafimidone derivatives against co-morbidities of epilepsy: In vitro, in vivo, and in silico investigations

Drug Dev Res. 2021 Jul 22.

Suat Sari¹, Burak Barut², Monika Marcinkowska³, Suna Sabuncuoğlu⁴, Ahmet Avci¹, Ebru Koçak Aslan¹, Arzu Özel^{2,5}, Agata Siwek³

萘菲咪酮以其临床抗癫痫作用而闻名，据报道，萘菲咪酮的醇类衍生物是有效的抗惊厥药。这些化合物在结构上类似于咪康唑，咪康唑可抑制胆碱酯酶、保护神经元并改善认知能力下降。在此，我们旨在揭示三种萘菲咪酮醇酯（5 g、5 i 和 5 k）的潜力，这 3 种酯类化合物之前已报道其具有抗惊厥作用，对抗癫痫的合并症，如炎症和神经性疼痛、认知和行为缺陷和神经元死亡，并了解它们在相关途径中的作用，如 γ -氨基丁酸 A 型（GABA_A）受体和

胆碱酯酶，使用体外、体内和生信方法。3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑 (MTT) 试验用于细胞毒性评价，海马切片培养试验用于神经保护，福尔马林试验用于急性和炎症性疼痛，坐骨神经结扎用于神经性疼痛，Morris 水迷宫和针对认知和行为缺陷的旷场运动任务，放射性配体结合对 GABA_A 受体的亲和力，体外胆碱酯酶抑制的分光光度方法，以及生信预测分子对接。这些化合物对成纤维细胞无毒。5 k 对红藻氨酸诱导的神经元死亡具有神经保护作用。5 i 减轻了小鼠在急性期和炎症期的疼痛反应。5 i 提高了癫痫持续状态的存活率。这些化合物对 GABA_A 受体无亲和力，但能抑制乙酰胆碱酯酶，5 k 也能抑制丁酰胆碱酯酶。预计这些化合物主要与胆碱酯酶的外周阴离子位点相互作用。上述化合物显示出神经保护、镇痛和胆碱酯酶抑制作用，因此它们有望对抗癫痫与神经损伤的某些合并症。

6. 6-姜酚，姜的主要成分，在戊四唑诱导的斑马鱼幼鱼癫痫发作模型中发挥抗惊厥活性

6-Gingerol, a Major Constituent of *Zingiber officinale* Rhizoma, Exerts Anticonvulsant Activity in the Pentylentetrazole-Induced Seizure Model in Larval Zebrafish

Int J Mol Sci. 2021 Jul 20;22(14):7745.

Kinga Gawel^{1,2}, Wirginia Kukula-Koch³, Nancy Saana Banono⁴, Dorota Nieoczym⁴, Katarzyna M Targowska-Duda⁵, Lidia Czernicka⁶, Jolanta Parada-Turska⁷, Camila V Esguerra¹

生姜是亚洲最常用的药材之一。使用啮齿动物癫痫发作模型，先前表明姜水乙醇提取物具有抗癫痫活性，但尚未确定导致这种作用的有效成分。在本文中，我们证明了姜的甲醇提取物在戊四唑 (PTZ) 诱导的斑马鱼幼鱼过度运动试验中发挥抗惊厥活性。接下来，我们分离了 6-姜酚 (6-GIN)——姜的主要成分。我们观察到 6-GIN 在斑马鱼 PTZ 诱导的过度运动癫痫试验中发挥了有效的剂量依赖性抗惊厥活性，这在脑电图上得到了证实。为了进一步了解 6-GIN 抗癫痫活性的分子机制，我们评估了斑马鱼中两种神经递质的浓度，即抑制性 γ -氨基丁酸 (GABA) 和兴奋性谷氨酸 (GLU) 以及它们的比例。结果显示，6-GIN 降低了经 PTZ 处理的鱼的 GLU 水平，并降低了 GLU/GABA 比值。在 PTZ 处理过的鱼中，此活动与 *grin2b* 的减少有关，但与 *gabra1a*、*grin1a*、*gria1a*、*gria2a* 和 *gria3b* 表达无关。与含 NR2B 的人 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的分子对接表明 6-GIN 可能作为抑制剂并与氨基末端结构域、谷氨酸结合位点以及离子通道内相互作用含有 NR2B 的 NMDA 受体。总之，我们的研究首次揭示了 6-GIN 的抗惊厥活性。我们认为这种效应可能至少部分是通过恢复癫痫脑中 GABA 和 GLU 之间的平衡来介导的；然而，需要更多的研究来证明我们的假设。

7. 水飞蓟素作为一种黄酮类 P-糖蛋白抑制剂，对卡马西平、奥卡西平和苯妥英在大鼠体内的药代动力学有影响

Silymarin as a flavonoid-type P-glycoprotein inhibitor with impact on the pharmacokinetics of carbamazepine, oxcarbazepine and phenytoin in rats

Drug Chem Toxicol. 2021 Sep;44(5):458-469.

Ana Ferreira^{1,2}, Márcio Rodrigues^{1,3}, Sara Meirinho¹, Ana Fortuna^{2,4}, Amílcar Falcão^{2,4}, Gilberto Alves^{1,2}

P-糖蛋白 (P-gp) 是一种参与耐药性癫痫的外排转运蛋白，一些黄酮类化合物已成为有效的 P-gp 抑制剂。在此，我们评估了水飞蓟素对三种抗癫痫药物 (AED) 在大鼠体内的药代动力学的影响。在 AED 给药 (卡马西平 (25mg/kg)、奥卡西平 (OXC) (50mg/kg) 或苯妥英 (100mg/kg) 前 1 小时，用水飞蓟素、维拉帕米 (阳性对照) 或载体 (阴性对照) 对动物进行预处理)。在 AED 给药后收集了多个血样，并进行了非房室模型分析。还进行了一项独立研究，以研究水飞蓟素对 OXC 血浆到大脑分布的影响。水飞蓟素改变了 OXC 的药代动力学，使其血浆峰值浓度增加了 50%，全身暴露程度增加了 41%，这也对脑内药物浓度产生了影响。这些发现支持水飞蓟素和 OXC 的共同给药应继续作为逆转癫痫药物耐药性的策略进行探索。

8. 木犀草素和微粉木犀草素对成年斑马鱼 (Danio rerio) 抗惊厥作用的研究

Investigation on the Anticonvulsant Potential of Luteolin and Micronized Luteolin in Adult Zebrafish (Danio rerio)

Neurochem Res, 2021 Jul 26.

Cristiane Garbinato¹, Cássia Alves Lima-Rezende^{1,2}, Sabrina Ester Schneider³, Jefferson Pedroso³, Aline E Dos Santos⁴, Fernanda Petry¹, Gean Pablo S Aguiar¹, Liz Girardi Müller¹, Marcelo Lanza⁴, Angelo Piato⁵, J Vladimir Oliveira^{1,4}, Anna Maria Siebel^{6,7}

癫痫影响全球约 5000 万人，并且相当多的一部分患者 (30%) 对任何可用的抗癫痫药物都没有反应。先前的研究表明，木犀草素具有作为抗惊厥药的潜力。另一方面，不同的研究表明木犀草素不促进抗惊厥作用。因此，关于使用木犀草素控制癫痫发作缺乏共识。木犀草素低生物利用度低可能是获得更好结果的限制因素。微粉化技术已被用于提高类黄酮的生物利用度。因此，本研究旨在研究木犀草素对其原始形式和微粒化木犀草素在成年斑马鱼 (Danio rerio) 的 PTZ 诱导癫痫模型中的影响。我们的研究表明，木犀草素和微粉木犀草素不会阻止成年斑马鱼 PTZ 诱发的癫痫发作。此外，木犀草素和微粉化木犀草素不会引起行为改变。最后，我们的结果表明，癫痫发作后 24 小时，p70S6Kb、白细胞介素 1 β 和 caspase-3 转录水平未检测到变化。总而言之，我们未能在成年斑马鱼中观察到木犀草素的抗惊厥潜力，即使是其微粉化形式。然而，我们建议进行新的研究来调查木犀草素对癫痫的益处。

9. 斑马鱼作为从植物成分中发现抗惊厥化合物的工具

Zebrafish as a tool for the discovery of anticonvulsant compounds from botanical constituents

Eur J Pharmacol. 2021 Jul 12;908:174342.

Kanandra Taisa Bertoncillo¹, Carla Denise Bonan²

癫痫影响全球约 6500 万人，这使得这种疾病成为一个公共卫生问题。除了复发性癫痫发作的发生率之外，这种神经系统疾病还会对患者造成认知、心理、行为和社会后果。癫痫治疗是基于药物的使用，目的是抑制神经元重复放电。然而，尽管目前有大量抗癫痫药物可用，但大约 30-40% 的癫痫患者对治疗的反应并不令人满意。因此，研究癫痫治疗新方案变得重要，尤其是寻找具有抗惊厥特性的新化合物。植物来源的生物活性化合物的治疗潜力已成为癫痫替代治疗的目标。使用动物模型进行药物筛选，如斑马鱼，有助于更好地了解癫痫发作的机制，并有助于研究降低癫痫发作发生率的方法和替代疗法。斑马鱼对化学惊厥药物的敏感性及其在遗传方法中的应用，加强了这种动物对癫痫研究的贡献。此外，我们总结了基于斑马鱼的研究进展，这些研究侧重于具有潜在抗癫痫特性的植物源生物活性化合物，有助于筛选治疗癫痫的新药物。

10. 探索大麻素和香草酸治疗癫痫的机制

Exploiting cannabinoid and vanilloid mechanisms for epilepsy treatment

Epilepsy Behav. 2021 Aug;121(Pt B):106832.

Laila Asth¹, Lia P Iglesias², Antônio C De Oliveira³, Marcio F D Moraes⁴, Fabrício A Moreira⁵

本综述重点关注植物大麻素、合成大麻素、内源性大麻素和“瞬时受体电位阳离子通道，亚家族 V，成员 1”（TRPV1）通道阻滞剂在癫痫治疗中的可能作用。植物大麻素是由草本植物大麻产生的化合物，其中 Δ^9 -四氢大麻酚（ Δ^9 -THC）是主要活性化合物。 Δ^9 -THC 的治疗应用是有限的，而另一种植物大麻素大麻二酚（CBD）在实验动物和难治性癫痫患者中诱导抗癫痫作用。合成的 CB₁ 激动剂会产生混合效应，这阻碍了它们的治疗应用。一个更有前景的策略是侧重于增加大脑中大麻素水平的化合物，大麻素是一种按需生产的内源性物质以降低过度兴奋。因此，大麻素水解抑制剂可能代表未来一类抗癫痫药物。最后，还研究了阻断 TRPV1（“香草酸”）通道（大脑中可能的大麻素靶点）的化合物。总之，植物大麻素（CBD）的治疗用途已经在实践中，尽管其作用机制尚不清楚。内源性大麻素和 TRPV1 机制需要进一步的基础研究来支持其潜在的临床应用。本文是特刊“NEWroscience 2018”的一部分。

11. 苯并噻唑衍生物作为抗惊厥药物的研究进展

Recent Development in Substituted Benzothiazole as an Anticonvulsant Agent

Mini Rev Med Chem. 2021;21(8):1017-1024.

Amol Kale¹, Rajendra Kakde², Smita Pawar¹, Rutuja Thombare¹

杂环化合物及其衍生物因其宝贵的生物学和药理特性而受到更多关注。苯并噻唑是一种含有双环系统的杂环结构，具有广泛的应用。苯并噻唑存在于许多正在进行研究的新产品中，希望它具有各种生物活性。癫痫是一组以神经元兴奋性异常和运动、感觉或自主神经活动的超同步神经元活动（伴有或不伴有意识丧失）为特征的多样化的疾病。目前，许多抗癫痫药物如拉莫三嗪、司替戊醇、噻加宾、普瑞巴林、非氨酯和托吡酯，仅对 60-80% 的患者有效，并伴有不良反应，如肝毒性、胃肠道紊乱、嗜睡、牙龈增生和多毛症。因此，仍在进行许多尝试以开发更安全的抗癫痫药物。本综述主要集中于近十年来有关苯并噻唑类化合物抗惊厥活性的科学文献报道数据的汇编。

12. 非氮杂环化合物作为抗惊厥药物的化学和治疗潜力综述

Overview of chemistry and therapeutic potential of non-nitrogen heterocyclics as anticonvulsant agents

Curr Neuropharmacol. 2021 Aug 3.

Rohit Pal¹, Karanvir Singh¹, Joyson Paul¹, Shah Alam Khan², Mohd Javed Naim³, Md Jawaid Akhtar²

癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特征是非诱发性癫痫发作，影响患者的神经生物学、心理、认知、经济和社会福祉。根据世界卫生组织 2019 年的报告，它影响了来自中低收入国家的近 80% 的人口。有人建议，如果正确诊断，70% 的此类病例可以得到有效治疗。它是影响全球 5000 万人的最常见的神经系统疾病之一。临床实践中使用的大多数抗癫痫药物对控制疾病的有效率只有 60-80%。这些药物具有非选择性和毒性的严重缺陷，限制了它们的临床应用。因此，需要寻找安全、有效的抗癫痫药物。发现和开发选择性和无毒抗惊厥分子的新兴策略之一侧重于非氮杂环化合物 (NNHC) 的设计。丙戊酸、加巴喷丁、氨己烯酸、氟非氨酯 (fluorofelbamate)、噻加宾、普罗加比、普瑞巴林、 γ -氨基丁酸 (GABA) 等药物不含氮杂环，但与传统杂环氮化合物一样有效的抗惊厥药。本综述涵盖了最近作为抗惊厥药开发的各类 NNHC，以及它们的化学成分、产率百分比、结构活性关系和生物活性。每个系列中最有效的化合物已被确定用于比较研究、进一步结构修饰和改善药代动力学特征。文章中讨论的除含氮环以外的各种优化合成途径和多种功能可能有助于药物化学家在不久的将来设计出安全有效的抗惊厥药物。

13. 姜黄素治疗癫痫的研究进展

Curcumin: A Review of Its Effects on Epilepsy

Adv Exp Med Biol. 2021;1291:363-373.

Fatemeh Forouzanfar^{1,2}, Muhammed Majeed³, Tannaz Jamialahmadi^{4,5}, Amirhosein Sahebkar^{6,7,8,9}

中枢神经系统 (CNS) 疾病在个人和社会层面都造成了巨大的医疗负担。癫痫现在已成为最普遍的中枢神经系统疾病之一。用于癫痫的药物通常具有严重的副作用，因此，人们的注意力转向了药用植物的使用。姜黄素

(diferuloylmethane) 是姜黄的主要成分，具有多种药理作用，包括抗炎、抗氧化和免疫调节特性。在这里，我们回顾了专门与姜黄素抗癫痫作用相关的文献。证据表明姜黄素在控制癫痫发作方面具有保护作用，同时对缓解记忆障碍有保护作用，这可能源于其对大脑中单胺水平的影响。

其他药物

1. 监测左乙拉西坦血清浓度在清醒开颅手术中控制术中癫痫发作的效用

Utility of monitoring the serum levetiracetam concentration for intraoperative seizure control during awake craniotomy
J Clin Neurosci. 2021 Jul;89:279-282.

Ryohei Otani¹, Ryoji Yamada², Kei Kawaguchi², Miyu Kikuchi², Yoshihiro Kushihara², Nobusada Shinoura²

清醒开颅术是切除脑肿瘤的常规手术，术中癫痫发作是最重要的并发症之一。苯妥英钠通常用于控制术中癫痫发作。最近，苯妥英钠在我们机构被左乙拉西坦取代，因为后者副作用较少。虽然苯妥英钠的剂量是根据血清浓度进行校准的，但目前还没有一种监测左乙拉西坦的血清浓度或控制清醒开颅术中癫痫发作所需的有效浓度范围的方法达成共识。因此，本研究旨在确定监测左乙拉西坦血清浓度是否有助于控制清醒开颅术中癫痫发作。测定 34 例清醒开颅术中左乙拉西坦的血药浓度，并与 33 例清醒开颅术中苯妥英钠的血药浓度进行比较。左乙拉西坦浓度与体表面积 (BSA) 和肾小球滤过率 (egfr) 呈负相关。左乙拉西坦的血药浓度与 BSA 和 e-GFR 校正剂量的相关性优于苯妥英钠 (相关系数分别为 0.49 和 0.21)。此外，术中癫痫患者的左乙拉西坦血清浓度低于回归线的 95% 置信区间 (CI)，而两名癫痫患者的血清苯妥英钠浓度在 95% 置信区间内，提示评估左乙拉西坦血清浓度与 BSA 和 e-GFR 调整剂量之间的关系有助于预测癫痫发作的危险性和更准确的剂量校正，从而预防清醒开颅术中癫痫发作。

2. 基于对印度尼西亚儿科癫痫门诊患者群体药代动力学参数和癫痫发作频率的预测，建立丙戊酸糖浆的药代动力学-药效学模型

Developing pharmacokinetics-pharmacodynamics model of valproic acid syrup based on prediction of population pharmacokinetics parameter and seizure frequency in Indonesian pediatric epilepsy outpatients

J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021 Jun 25;32(4):305-311.

I Komang Prawira Nata Nugraha¹, Anita Purnamayanti², I Gusti Ngurah Made Suwarba³, Nani Parfati⁴

目的：丙戊酸 (VPA) 是一种广谱抗癫痫药物，尽管其治疗指数较窄，但在儿科患者中具有已知的疗效特征。印度尼西亚儿科受试者缺乏 VPA 的药代动力学特征，部分原因是用于进行治疗药物监测的儿科血容量有限。本研究旨在确定基于人群数据的 VPA 药代动力学参数与儿科癫痫门诊患者癫痫发作频率之间的相关性。

方法：这项观察性研究于 2019 年 6 月至 12 月在 Sanglah 综合医院进行。本研究的对象是 38 名坚持 VPA 糖浆单药治疗至少 3 周的小儿癫痫患者。随机选择五名受试者进行血样采集。因此，将血液中的 VPA 浓度水平与汤川稳态方程预测的浓度进行比较。Monolix2019R2[®] 软件用于确定稳态水平的 VPA 群体药代动力学-药效学 (PK-PD) 参数。

结果：稳态水平 VPA 糖浆的群体 PK-PD 为 $k_{a_pop} = 6.25/h$, $V_{d_pop} = 3.36 L$, $Cl_{pop} = 3.17 \cdot e^{-11} mL/min$, $IC_{50_pop} = 1.85 \cdot e^{-6}$, V_{d_pop} 和 V_{d_pop} 的相关性 $Cl_{pop} = 0.966$ 。预测的 VPA 稳态浓度和癫痫发作频率的 Kendall Tau 相关性为 -0.66。五名受试者的预测稳态浓度与其相关血液水平之间的平均预测误差 $\leq 25\%$ ，被认为在临床可接受的范围内。

结论：建立 VPA 糖浆稳态状态下小儿癫痫最佳匹配 PK-PD 模型还需进一步研究。

3. 长期丙戊酸治疗的成人癫痫患者血清肉碱水平的相关因素

Factors associated with blood carnitine levels in adult epilepsy patients with chronic valproic acid therapy

Epilepsy Res. 2021 Sep;175:106697.

Masanori Saito¹, Takeya Takizawa², Hitoshi Miyaoka²

目的：丙戊酸 (VPA) 是一种广泛使用的抗癫痫药物，用于治疗癫痫、癫痫发作以及双相情感障碍。肉碱（一种参与能量产生的化合物）缺乏与 VPA 长期使用有关。然而，影响血液肉碱水平的临床因素及其病理生理学仍不清楚。因此，我们旨在确定与接受慢性 VPA 治疗的癫痫患者血清肉碱水平相关的因素。

方法：这项观察性研究包括 138 名接受 VPA 长期治疗的癫痫患者。评估血清总水平和游离肉碱水平、常规血液检查和药物浓度。采用 Spearman 秩相关系数计算肉碱水平与其他因素的相关性，并进行主成分分析 (PCA) 和多元线性回归分析。

结果：总体而言，血清游离肉碱水平与癫痫病程、VPA 治疗持续时间、每日 VPA 剂量和血液 VPA 浓度呈显著负相关。观察到与红细胞计数、血红蛋白水平和肌酐水平显著正相关。在 138 名患者中，21 名 (15.2%) 血清游离肉碱水平 $< 20 \mu mol/L$ 的患者病程显著延长，每日 VPA 剂量更高，血氯巴占浓度更低。在 48 名 VPA 单药治疗患者中，血清游离肉碱水平与病程和 VPA 治疗持续时间呈显著负相关。此外，在接受 VPA 单药治疗的 2.1% 患者中，血清游离肉碱水平 $< 20 \mu mol/L$ 。PCA 产生七因子解（特征值 > 1 ；71.67% 的解释方差）。组分 1 清楚地揭示了血清游离肉碱水平的最大负荷 (.792) 和癫痫病程的最负负荷 (-.595)。线性回归分析显示，癫痫持续时间、血清肌酐水平和 VPA 的每日剂量是影响血清游离肉碱水平的显著 ($p < .01$) 因素。

结论： VPA 与其他抗癫痫药物联合治疗对肉碱水平的影响高于 VPA 单药治疗。此外，癫痫病程可能会影响血清游离肉碱水平。

4. 持续速率输注咪达唑仑作为狗癫痫发作的紧急治疗

Continuous rate infusion of midazolam as emergent treatment for seizures in dogs

J Vet Intern Med. 2021 Jan;35(1):388-396.

Kathryn Y Bray¹, Christopher L Mariani^{1,2}, Peter J Early¹, Karen R Muñana¹, Natasha J Olby¹

背景： 持续速率输注 (CRI) 给药的咪达唑仑可能对丛集性癫痫 (CS) 或癫痫持续状态 (SE) 的狗有效。

目的： 描述咪达唑仑 CRI 在 CS 或 SE 犬中的使用 and 安全性。

动物： 106 只客户拥有的狗因 CS 或 SE 就诊于一家兽医教学医院。

方法： 对用咪达唑仑 CRI 治疗的 CS 或 SE 犬的病历进行回顾性评价。

结果： 79 只狗出现 CS, 27 只狗出现 SE。在接受咪达唑仑 CRI 的 82/106 只狗 (77.4%) 中实现了癫痫控制。与癫痫控制相关的中位剂量为 0.3 mg/kg/h (范围, 0.1-2.5 mg/kg/h)。CRI 的中位持续时间为 25 小时 (范围, 2-96 小时)。34/40 只狗 (85%) 患有特发性癫痫, 32/43 只狗 (74%) 患有结构性癫痫, 12/16 只狗 (75%) 患有未知病因癫痫, 4/7 只狗 (57%) 患有癫痫症。反应性癫痫发作 ($P = .20$)。81% 的 CS 狗和 67% 的 SE 狗实现了癫痫控制 ($P = .18$)。患有特发性/未知病因癫痫的狗比患有结构性癫痫的狗更有可能存活 (87% vs 63%, $P = .009$)。24 只狗 (22.6%) 报告了不良反应, 并且在所有情况下都是轻微的。

结论和临床重要性： 咪达唑仑 CRI 显然是安全的, 可能是治疗 CS 或 SE 犬的有效方法。

5. 儿童 (4-16 岁) 和成人局灶性癫痫发作的普瑞巴林群体药代动力学和暴露-反应分析, 以支持儿童剂量建议

Pregabalin Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Focal Onset Seizures in Children (4-16 years) and Adults, to Support Dose Recommendations in Children

Clin Pharmacol Ther. 2021 Jul;110(1):132-140.

Phylinda L S Chan¹, Scott F Marshall¹, Lynn McFadyen¹, Jing Liu²

普瑞巴林在多个国家被批准作为成年局灶性癫痫发作 (FOS; 以前称为部分性癫痫发作) 患者的辅助治疗。本研究使用人群药代动力学 (PK) 和暴露-反应 (E-R) 分析, 综合普瑞巴林浓度和疗效数据, 比较儿科和成人 FOS 患者普瑞巴林暴露和 E-R 关系, 以支持儿科剂量推荐。使用单室处置模型, 在清除时具有一级吸收和体表面积标准化肌酐

清除率。预测了个体普瑞巴林的平均稳态浓度，并将其用于疗效的 ER 分析。考虑到基线自然对数转换 28 天癫痫发作率和安慰剂效应的差异后，普瑞巴林在儿童（4-16 岁）和成年 FOS 患者中的 E-R 关系相似。群体 PK 模拟显示，4-16 岁且体重 ≥ 30 kg 的儿童需要普瑞巴林 2.5-10mg/kg/d 才能在稳态时达到与接受批准剂量 150-600mg/d 的成人患者相似的普瑞巴林暴露量。对于体重 < 30 kg 的 4-16 岁儿童，需要更高的普瑞巴林剂量 3.5-14mg/kg/d 才能达到稳态时的等效暴露。结果支持普瑞巴林处方标签中提供的剂量指导，即儿科患者（4-16 岁）体重 $<$ 与体重 ≥ 30 公斤的患者相比，30 公斤的普瑞巴林剂量（每公斤体重）应高出 40%，以达到相似的暴露量。我们的组合建模方法可以为未来从成人到儿童患者的外推评估提供指导。

6. 芬氟拉明用于 Dravet 综合征和其他基因介导的癫痫中的难治性癫痫

Fenfluramine for treatment-resistant epilepsy in Dravet syndrome and other genetically mediated epilepsies

Drugs Today (Barc). 2021 Jul;57(7):449-454.

J Sullivan¹, R Simmons²

盐酸芬氟拉明最初在 1970 年代用作减肥药，后来因心肺不良副作用而从市场上撤出，此后已被重新用作抗发作药 (ASM)。芬氟拉明的潜在抗癫痫作用于 1980 年代首次在光敏性癫痫患者中被发现，但直到 30 年后才作为一种治疗选择进行了严格的探索。与其他 ASM 相比，芬氟拉明通过作用于 5-羟色胺和 σ_1 受体提供了一种新的机制，在 Dravet 综合征动物模型的体外和体内证明。一项大型双盲、安慰剂对照试验的结果显示，在 Dravet 综合征患者中，芬氟拉明治疗组的癫痫发作频率(MCSF)达到了主要终点，与安慰剂相比，服用 0.7 mg/kg/d 芬氟拉明治疗组的月平均癫痫发作频率(MCSF)降低了 62.3%或更多。在这里，我们全面回顾了芬氟拉明的临床前和临床活性，芬氟拉明是最近批准的用于治疗 Dravet 综合征患者癫痫的药物。

7. 专家意见:在患有癫痫的女孩和有生育潜力的妇女中使用丙戊酸:基于文献综述和临床经验的建议和替代方案-欧洲的观点

Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience-a European perspective

J Neurol. 2021 Aug;268(8):2735-2748

Manuel Toledo¹, Barbara Mostacci², Magdalena Bosak³, Joanna Jedrzejak⁴, Rhys H Thomas⁵, Javier Salas-Puig⁶, Arnaud Biraben⁷, Bettina Schmitz⁸

丙戊酸钠是一种广谱抗癫痫药物(AED)，在儿童癫痫综合征和特发性全面性癫痫中特别受关注，因为它相对于其他 AED 在这些综合征中更有效。2018 年，欧洲药品管理局对有生育潜力的女孩和妇女使用丙戊酸钠提出了新的限制，以避免在怀孕期间接触丙戊酸钠。加强现有的限制措施引发了患者和医学界的争议。在育龄妇女中，丙戊

酸钠治疗可导致癫痫综合征的高患病率，以及可获得的关于替代治疗的致畸潜力的信息很少，造成了如何管理这些患者的不确定性。在这份共识声明中，基于文献综述和欧洲癫痫专家小组的临床经验，我们提出了对不同癫痫综合征的女孩、有生育潜力的妇女和孕妇进行 AED 治疗的最佳临床管理的一般建议。

8. 去甲文拉法辛对小鼠大脑单胺类和氧化应激的抗惊厥作用

Anticonvulsant effects of desvenlafaxine on modulating brain monoamine and oxidative stress in mice

Braz J Biol. 2021 Aug 27;83:e246194.

Khalid Saad Alharbi¹

琥珀酸去甲文拉法辛(DVS)可选择性抑制血清素再摄取，已被批准用于治疗重度抑郁症。本研究探讨了 DVS 对小鼠脑内单胺和氧化应激的调节作用。以戊四氮(PTZ; 85mg/kg)、马钱子碱(STR; 75mg/kg)、匹罗卡品(400mg/kg)和最大电休克诱发的小鼠惊厥模型为对照，观察 DVS (10,20, 或 30mg/kg/i.p.)静脉给药的抗癫痫作用。对戊四氮诱导的惊厥小鼠大脑中的氧化应激活性，即超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和脂质过氧化(LPO)以及 γ -氨基丁酸(GABA)的活性进行了研究。DVS 治疗增加了啮齿类动物对 PTZ、STR 和匹罗卡品诱发的惊厥的潜伏期，并降低死亡率。中毒性休克试验结果显示，DVS 显著降低强直性后肢伸展持续时间和死亡率。DVS 治疗后脑组织 SOD、GSH、GABA 含量显著升高($p < 0.01$)，LPO 显著降低($p < 0.01$)。此外，DVS 在旋转试验中没有显示任何运动协调的迹象。我们证实了在控制条件下，DVS 在小鼠惊厥发生中的作用，并可减轻 PTZ 诱导的氧化损伤。

9. 奥卡西平的群体药代动力学：一项系统评价

Population pharmacokinetics of oxcarbazepine: a systematic review

Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Jul;14(7):853-864.

Yue-Ting Chen^{1,2}, Chen-Yu Wang¹, Yi-Wei Yin¹, Zi-Ran Li³, Wei-Wei Lin⁴, Min Zhu^{1,2}, Zheng Jiao¹

简介：奥卡西平通常用作部分和全面强直阵挛发作的一线治疗。由于药代动力学的高变异性，已经为奥卡西平开发了几种群体药代动力学模型，以探索影响其药代动力学变异的潜在协变量。

涵盖的领域：本综述总结了 PubMed 和 Embase 数据库中已发表的奥卡西平在儿童和成人中的群体药代动力学研究。对检索到的研究的质量进行了评估，并探索了可能对奥卡西平给药方案产生影响的重要协变量。

专家意见：奥卡西平的药代动力学被认为受体重和与酶诱导剂共同给药的影响。儿科患者公斤体重需要比成人更高的剂量，因为儿童的清除率通常高于成人。此外，为了维持目标浓度，与酶诱导剂共同给药的患者需要比单一疗法更高的剂量，因为这些患者的清除率更高。由于暴露-反应关系的可用信息有限，需要对奥卡西平进行额外的药代动力学/药效学研究，以优化临床实践中的给药方案。

10. 癫痫持续状态静脉注射丙戊酸钠的回顾与 meta 分析

Intravenous sodium valproate in status epilepticus: review and Meta-analysis

Int J Neurosci. 2021 Jan;131(1):70-84.

[Ioannis Liampas](#)¹, [Vasileios Siokas](#)¹, [Alexandros Brotis](#)², [Elias Zintzaras](#)^{3,4}, [Ioannis Stefanidis](#)⁵, [Efthimios Dardiotis](#)¹

目的: 癫痫持续状态 (SE) 是一种常见的神经系统急症。本研究对已发表的随机对照试验 (RCT) 进行荟萃分析, 评估静脉注射丙戊酸钠 (VPA) 在 SE 中的使用。

方法: 全面搜索 MEDLINE 和 Cochrane 数据库, 同时手动筛选检索到的 RCT 和荟萃分析。预定的结局包括癫痫停止、24 小时疗效、构成 (肝酶增加、心律失常、骨髓抑制、低血压和呼吸抑制) 和严重 (危及生命) 不良事件 (AEs)。根据试验之间的异质性 ($PQ > 0.1$ 和 $I^2 < 50\%$ 时假设同质性), 在适当时使用随机效应 (RE) 或固定效应 (FE) 模型进行证据合成。使用优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% CI) 评估结果。在有效性和耐受性方面对每个可用的比较进行了调查。

结果: 检索了 13 项研究, 5 项比较可用, 其中 4 项涉及两项或多项研究。结果 VPA 和苯妥英钠在疗效和耐受性方面无显著差异 [发作-癫痫停止: FE-OR = 1.99, 95% CI = (0.83-4.75), 24 小时疗效: FE-OR = 1.32, 95% CI = (0.60-2.89), 多重不良反应: FE-OR = 0.45, 95% CI = (0.17-1.21)]。与 VPA 相比, 苯巴比妥更常与多重不良反应相关 [癫痫-停止: RE-OR = 0.68, 95% CI = (0.05-9.44), 24 小时疗效: RE-OR = 0.88, 95% CI = (0.02-33.9)], 多重不良反应: FE-OR = 0.26, 95% CI = (0.09-0.82), 严重 AE: FE-OR = 0.30, 95% CI = (0.04-2.28)]。在安全性问题上, 地西洋被确定不如 VPA [癫痫-终止: FE-OR = 0.77, 95% CI = (0.34-1.79), 包括严重呼吸抑制: FE-OR = 0.06, 95% CI = (0.01-0.48), 严重低血压: FE-OR = 0.09, 95% CI = (0.01-0.72)]。劳拉西泮 (LZP) 与 VPA 的组合以及 LZP 与左乙拉西坦的组合在疗效上没有差异 [24 小时疗效: FE-OR = 0.68, 95% CI = (0.37-1.24)]。

结论: 根据我们的结果, VPA 可以被认为是 SE 管理中安全有效的选择, 虽然需要更多的高质量 RCT 来印证。

11. 皮下注射左乙拉西坦用于临终癫痫的治疗: 审查和最新文献综述

Subcutaneous Levetiracetam for the Management of Seizures at the End of Life: An Audit and Updated Literature Review

J Palliat Med. 2021 Jul;24(7):976-981.

[Anna Sutherland](#)¹, [Charlotte Meldon](#)¹, [Timothy Harrison](#)¹, [Mary Miller](#)¹

目的: 本研究的目的是报告对皮下注射左乙拉西坦 (Keppra®) 使用的第二个周期审核的结果以及姑息治疗患者癫痫发作管理的最新文献综述。

方法: 更新了 2016 年使用皮下左乙拉西坦的综合文献综述。对 2019-2020 年期间在 Sir Michael Sobell House Hospice 住院患者皮下注射左乙拉西坦的使用情况进行了回顾性审计。伦理批准是不需要的, 因此不寻求。

结果：我们报告了通过更新的文献回顾和我们的审计确定的另外 66 个案例。从文献综述中确定了 14 篇文章，报告了总共 120 例皮下注射左乙拉西坦的病例。我们报告了 2019 年 4 月至 2020 年 4 月期间另外 19 例皮下注射左乙拉西坦的病例。剂量范围为每天 500 毫克至 4000 毫克。使用 T60 注射器驱动器施用超过 2000 mg 的剂量。除了一个病例必须减少剂量以适应 T34 注射器驱动器外，所有病例口服到皮下的转化率都是 1:1，在购买了 T60 之后。左乙拉西坦不与其他药物混合，而是用水作为注射稀释剂单独给药。必要时，根据肾功能适当调整剂量。未见局部反应报告。

结论：对 139 例皮下注射左乙拉西坦的综合分析表明，这种治疗继续在生命末期癫痫发作中发挥作用。临床结果表明，治疗水平可能达到，尽管只有非常有限的的数据，只有少数病例支持这一点。迫切需要随机对照试验来确定皮下注射左乙拉西坦的有效性和耐受性。

12. 拉考沙胺和乙琥胺长期治疗对匹罗卡品诱发小鼠癫痫持续状态后神经前体细胞和认知功能的影响

Effect of Lacosamide and Ethosuximide Chronic Treatment on Neural Precursor Cells and Cognitive Functions after Pilocarpine Induced Status Epilepticus in Mice

Brain Sci. 2021 Jul 30;11(8):1014.

Aleksandra Szewczyk¹, Mirosław Zagaja¹, Joanna Szala-Rycaj¹, Maciej Maj², Marta Andres-Mach¹

大约 40% 的癫痫患者的发作对抗发作药物 (ASM) 无效，并且可能导致癫痫发作不受控制且持续时间延长，通常会诱发癫痫持续状态 (SE)。该研究的目的是评估使用两个不同代 ASMs 进行长期治疗的影响：乙琥胺 (ETS，经典 ASM) 和拉考沙胺 (LCM，第三代 ASM) 对匹罗卡品 (PILO) 诱导小鼠 SE 后神经干细胞 (NSC) 增殖及学习和记忆功能的影响。使用了以下药物：LCM (10 mg/kg)、ETS (20 mg/kg) 和 PILO (300 mg/kg)。使用共聚焦显微镜和 ImageJ 软件进行细胞计数。认知功能通过 Morris 水迷宫 (MWM) 测试进行评估。使用磁共振波谱 (MRS) 测量了几种选定神经代谢物的水平。获得的结果表明 ETS 治疗对 PILO 小鼠的神经发生过程没有显著影响。有趣的是，LCM 显著减少了新生神经元的总量。MWM 测试表明，与 PILO 对照小鼠相比，ETS 和 LCM 组行进的时间和距离没有显著变化，尽管所有测量参数都对用 ASM 治疗的 PILO 小鼠更有利。结论：目前的结果表明，在小鼠 PILO 诱导的 SE 模型中，用 LCM 和 ETS 长期治疗似乎对认知功能和神经发生的正确过程是安全的，尽管人们应该记住，长期使用 LCM 可能会减少新的神经元的形成。

机制研究

1. 黄芩苷通过激活大鼠的 TLR4/MYD88/Caspase-3 通路来挽救认知功能障碍、减轻神经变性并发挥抗癫痫作用

Baicalin Rescues Cognitive Dysfunction, Mitigates Neurodegeneration, and Exerts Anti-Epileptic Effects Through Activating TLR4/MYD88/Caspase-3 Pathway in Rats

Drug Des Devel Ther. 2021 Jul 20;15:3163-3180.

Jiali Yang^{#1}, Zhixia Jia^{#1}, Zhigang Xiao¹, Jing Zhao², Ye Lu², Li Chu³, Hui Shao^{1,2}, Lin Pei^{1,2}, Shaodan Zhang⁴, Yuan Chen⁴

目的: 本研究旨在评估黄芩苷 (BA) 的抗癫痫作用机制对戊四唑 (PTZ) 诱导的癫痫大鼠认知功能障碍和神经变性的影响。

方法: 首先, 对 PTZ 诱导的癫痫大鼠每天腹腔注射亚惊厥剂量的 PTZ (40 mg/kg), 并使用 Racine 标准评估癫痫发作的易感性 (癫痫发作的程度和潜伏期)。然后, 进行经典行为实验以测试 BA 是否改善认知功能障碍。使用 Fluoro Jade-B (FJB) 染色评估神经变性, 并使用 NeuN 染色来确定 BA 是否具有神经保护作用。在 BA 被证实具有抗癫痫作用后, 通过网络药理学分析其可能的作用机制。最后, 通过实验验证了预测机制的关键目标。

结果: 成功建立了癫痫模型, BA 具有抗癫痫作用。癫痫大鼠表现出明显的认知功能障碍, 而 BA 显著改善认知功能障碍。此外, 我们还发现 BA 治疗减轻了海马 CA3 区域的神经变性, 从而改善了癫痫大鼠的认知功能障碍。随后进行网络药理学分析以揭示 BA 在抗癫痫过程中的可能机制, 并预测 TLR4/MYD88/Caspase-3 通路。最后, 实验研究表明, BA 通过激活 PTZ 诱导的癫痫大鼠的 TLR4/MYD88/Caspase-3 通路发挥抗癫痫作用。

结论: 总之, BA 对 PTZ 诱发的癫痫发作具有保护作用。BA 改善认知功能障碍并发挥神经保护作用。BA 的抗癫痫作用可能是通过激活 TLR4/MYD88/Caspase-3 通路来实现的。

2. miR-485 通过调节 SV2A/PSD-95 和靶向 ABCC1 和 大鼠海马神经元信号转导蛋白的抗药性癫痫作用

miR-485's anti-drug resistant epilepsy effects by regulating SV2A/PSD-95 and targeting ABCC1 and neuronal signaling-transduction proteins in hippocampus of rats

Brain Behav. 2021 Jul 21.

Kaixuan Wang¹, Jing Wu², Jiangping Wang³, Kewen Jiang²

目的: 耐药癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 是一种严重的社会负担。microRNA 已被证明是癫痫的关键调节因子和治疗靶点。因此, 本研究的目的是测试 miR-485 是否可以成为 DRE 的潜在靶点。

方法和结果: 氯化锂-毛果芸香碱在 Sprague-Dawley 大鼠中建立了活体 DRE 模型, 并通过抗癫痫药物进行了筛选。我们发现海马中的 miR-485-5p 在早期显著下调, 并在 DRE 后期恢复到正常水平。DRE 大鼠海马齿状回 (DG) 过表达 miR-485-5p 可显著降低海马 DG 神经元的癫痫发作频率和癫痫样棘波放电, 并能特异性降低 SV2A 表达, 而不会影响 DG 中 PSD-95 的表达。此外, miR-485-5p 过表达可以显著下调 DRE 晚期海马组织中与多药耐药相关的外排转运蛋白 (ABCC1) 的表达。最后, 我们观察到 DRE 神经元信号转导蛋白(LRP4、MDM4、p53 和 TMBIM1)的特异性表达模式, miR-485-5p 过表达可调节 DRE 早期和晚期海马中这些蛋白的表达水平正常。

结论: 总的来说, 这些结果表明 miR-485 是抗 DRE 的潜在靶标, 这种作用可能部分通过 miR-485-5p/稳态-突触可塑性-分子轴和/或靶向外排转运蛋白 (ABCC1) 和其他神经元信号转导蛋白 (LRP4、MDM4、p53 和 TMBIM1) 实现。

3. N-甲基-D-天冬氨酸受体参与 Licofelone 对戊四氮致小鼠阵挛发作的抗惊厥作用

Involvement of N-Methyl-D-Aspartate Receptors in the Anticonvulsive Effects of Licofelone on Pentylentetrazole-Induced Clonic Seizure in Mice

J Epilepsy Res. 2021 Jun 30;11(1):14-21.

Ramtin Gholizadeh ^{1,2}, Zohreh Abdolmaleki ², Taraneh Bahremand ^{1,3}, Mehdi Ghasemi ⁴, Mehdi Gharghabi ⁵, Ahmad Reza Dehpour ^{1,3}

背景和目的: Licofelone 是一种 5-脂氧合酶/环加氧酶双重抑制剂, 具有充分证明的抗炎和镇痛作用, 用于治疗骨关节炎。最近的临床前研究还表明, 这种药物在某些神经系统疾病 (如癫痫发作和癫痫) 中具有神经保护和抗氧化特性。我们最近在啮齿类动物的两种癫痫模型中证明了一氧化氮 (NO) 信号在 licofelone 的抗癫痫活性中的作用。鉴于 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDARs) 激活在 NO 生成及其在神经系统中的功能的重要作用, 在本研究中, 我们进一步研究了 NMDAR 参与 licofelone (1,3,5,10,20mg/kg, 腹腔注射) 在小鼠癫痫发作的在体模型中的作用。

方法: 通过静脉注射戊四唑 (PTZ) 诱导雄性 NMRI 小鼠出现阵挛发作。

结果: licofelone 的急性给药在 10 mg/kg ($p < 0.01$) 和 20 mg/kg ($p < 0.001$) 时发挥抗惊厥作用。亚有效剂量的选择性 NMDAR 拮抗剂 MK-801 (0.05 mg/kg, 腹腔注射) 和 licofelone (5 mg/kg, 腹腔注射) 联合治疗对 PTZ 诱导的小鼠阵挛发作有明显的抗惊厥作用 ($p < 0.001$)。值得注意的是, NMDAR 共同激动剂 D-丝氨酸 (30 mg/kg, 腹腔注射) 预处理, 部分阻碍了 licofelone (20 mg/kg) 的抗惊厥作用。

结论: 我们的数据表明 NMDAR 在 licofelone 对 PTZ 诱导的小鼠阵挛性癫痫发作的抗惊厥作用中可能发挥作用。

4. 电压门控钠钙通道亚型对脱氢表雄酮治疗铁诱发癫痫的反应

Response of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels Subtypes on Dehydroepiandrosterone Treatment in Iron-Induced Epilepsy

Cell Mol Neurobiol. 2021 Mar;41(2):279-292.

Chandra Prakash¹, Monika Mishra¹, Pavan Kumar², Vikas Kumar¹, Deepak Sharma³

癫痫是一种神经系统疾病，其特征是自发和反复出现的发作。在创伤后癫痫 (PTE) 中，癫痫发生的机制非常复杂，似乎与电压门控离子通道有关。脱氢表雄酮 (DHEA) 是一种神经类固醇，已显示出对各种神经系统疾病的有益作用。我们研究了 DHEA 对铁诱导癫痫中电压门控离子通道亚型表达的抗癫痫作用。大鼠关节腔内注射铁(FeCl₃)诱发癫痫，腹腔注射 DHEA 21 天。结果显示癫痫样发作活动显著增加，伴随着 Nav1.1 和 Nav1.6 的上调，以及癫痫大鼠皮层和海马的 mRNA 和蛋白质水平的 Cav2.1 α 的下调。此外，该研究表明这些通道亚型主要在神经元中表达。DHEA 治疗可以对抗癫痫发作，下调 Nav1.1 和 Nav1.6，上调 Cav2.1 α ，而不影响它们的细胞定位。综上所述，本研究证实了脱氢表雄酮对铁诱导癫痫大鼠神经细胞的抗癫痫作用，其作用机制是通过调控 Nav1.1、Nav1.6 和 Cav2.1 α 亚型来实现的。

副作用

1. 抗癫痫药司替戊醇可能会影响骨骼

Antiepileptic Stiripentol May Influence Bones

Int J Mol Sci. 2021 Jul 2;22(13):7162.

Agnieszka Matuszewska¹, Beata Nowak¹, Anna Nikodem², Anna Merwid-Ląd¹, Benita Wiatrak¹, Tomasz Tomkalski³, Diana Jędrzejuk⁴, Ewa Szelaąg⁵, Tomasz Sozański¹, Maciej Danielewski¹, Paulina Jawień¹, Ireneusz Ceremuga⁶, Marta Szandruk-Bender¹, Marek Bolanowski⁴, Jarosław Filipiak², Adam Szelaąg¹

在长期接受抗癫痫药物 (AED) 治疗的患者中，越来越多地观察到骨结构异常。大多数可用数据涉及较旧的传统 AED，而有关包括司替戊醇在内的新型 AED 的信息量有限。该研究的目的是评估司替戊醇对骨骼的影响。24 周内，雄性 Wistar 大鼠接受 0.9%氯化钠 (对照组) 或司替戊醇 (200mg/kg/d) (STP 组)。在研究的第 16 周，我们检测到 STP 组的血清 PINP 水平低于对照组。在第 24 周，与对照组相比，STP 组血清中 1,25-二羟基维生素 D₃ 水平较低，无机磷酸盐水平较高，中性粒细胞明胶酶相关脂 calin (NGAL) 水平较高，具有统计学意义。胫骨的显微 X 射线计算机断层扫描显示司替戊醇组的骨体积分数较低，小梁厚度较低，小梁模式因子较高，结构模型指数较高。考虑到该大鼠实验的结果表明长期服用司替戊醇可能会损害松质骨微结构，进一步的前瞻性人体研究似乎是合理的。然而，对于长期服用司替戊醇的患者，可能需要监测血浆维生素 D、钙、无机磷酸盐和肾功能。

2. 卡马西平相关药物与嗜酸性粒细胞增多症和全身症状综合征的反应

Carbamazepine-associated Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome

J Pediatr Neurosci. Jan-Mar 2021;16(1):55-57.

Ankush Sharma¹, Ekta Joshi², Nitin Gupta¹, Monika Joshi³

嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征的药物反应是一种严重的 IV 型（延迟性 T 细胞依赖性反应）超敏反应，其特征是发热、皮肤粘膜出疹、嗜酸性粒细胞增多和全身炎症受累。它通常在接触责任药物后几周开始。通常涉及的药物是芳香族抗惊厥药（苯妥英、苯巴比妥和卡马西平）和磺胺类药物（磺胺类、柳氮磺吡啶和氨苯砜）。这是一种可能危及生命的超敏反应。在这里，我们报告了一例与卡马西平相关的嗜酸性粒细胞增多症和全身症状综合征的药物反应，该病例用静脉注射甲基强的松龙成功治疗。

3. 青少年左乙拉西坦过敏反应：非常罕见

Anaphylaxis to levetiracetam in an adolescent: a very rare occurrence

Turk J Pediatr. 2021;63(3):506-509.

Şeyma Kahraman¹, Şeyda Değermenci¹, Mehmet Ali Oktay¹, Deniz Menderes², Okşan Derinöz Gülleryüz³, Ebru Arhan², Arzu Bakırtaş⁴, Hacer İlbilge Ertoy-Karagöl⁴

背景：抗癫痫药物 (AED) 是儿童出现严重迟发型超敏反应的最常见原因之一，例如史蒂文斯-约翰逊综合征 (SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (TEN) 以及嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应 (DRESS)。这些反应在苯妥英和卡马西平等芳香族 AED 中比非芳香族或新一代 AED 更常见。然而，AED 很少出现速发型超敏反应，例如荨麻疹/血管性水肿、过敏反应。

案例：左乙拉西坦是一种应用日益广泛的新型非芳香族抗癫痫药，据报道在日常使用中具有更好的安全性。我们介绍了第一例因静脉注射左乙拉西坦而发生过敏反应的青少年病例，此前文献中未曾报道过这个年龄组的病例。

结论：新一代 AED 很少观察到过敏反应形式的超敏反应。因此，任何患者在开始使用任何抗癫痫药物时，都应牢记速发型严重反应，如过敏反应，而不能只关注 SJS、TEN 或 DRESS 等延迟反应。

4. 维持性血液透析中原发性抗磷脂综合征患者的慢性奥卡西平中毒

Chronic oxcarbazepine intoxication in a patient with primary antiphospholipid syndrome on maintenance haemodialysis

J Clin Pharm Ther. 2021 Jul 28.

Ahmet Burak Dirim¹, Safak Mirioglu¹, Nilufer Yesilot², Emin Oguz³, Halil Yazici¹, Murat Inanc³, Bahar Artim-Esen³

现状及背景: 奥卡西平 (OXC) 是一种抗癫痫药物。患有慢性肾病患者的肾小球滤过率低于 30 ml/min/1.73 m² 需要调整 OXC 的剂量。

病例摘要: 一名 31 岁男性, 因复视、共济失调和眩晕发作入院, 经定期血液透析治疗 3 个月后消失。原发性抗磷脂综合征 (APS) 的病史是显著的。然而, 没有出现新发 APS 相关神经系统受累的迹象。然后, 我们发现该患者已使用 2400mg/d 的 OXC 四个月, 尽管处方上规定的剂量是这个剂量的一半。在常规血液透析之前, 血清 OXC 水平为 50ug/ml (参考: 3-35ug/ml)。所有症状在减少到 1200mg/d 后几天内消失, 并且再也没有复发。

最新消息和结论: 我们报告了一名接受维持性血液透析的患者发生 OXC 慢性中毒。据我们所知, 这是文献中第一个 OXC 慢性中毒病例。这可能与通过血液透析周期性清除 OXC 及其代谢物有关。因此, 药物剂量的调整是血液透析患者治疗的关键。对于有不明原因症状的血液透析患者, 必须牢记慢性药物中毒。

5. 托吡酯致双侧前房积脓性葡萄膜炎合并脉络膜脱离 2 例报告并文献复习

Topiramate induced bilateral hypopyon uveitis and choroidal detachment: a report of two cases and review of literature
BMC Ophthalmol. 2021 Jul 27;21(1):287.

Mudit Tyagi^{1,2}, Shashwat Behera³, Sirisha Senthil⁴, Rajeev R Pappuru^{5,3}, Vikas Ambiya³, Siddharth Dikshit⁴

背景: 托吡酯 (TPM) 是神经内科医生和精神科医生常用的一种药物。据报道, 托吡酯会引起急性闭角型青光眼。然而, 关于托吡酯引起前房积脓性葡萄膜炎和眼部剧烈炎症的文献有限。眼科专科医生和临床医师必须意识到托吡酯对视力的潜在威胁。我们报告了 2 例罕见的连续使用托吡酯后发生严重积脓性葡萄膜炎和脉络膜脱离的病例。

病例介绍: 两名患者突然出现房角闭合、双侧前房积脓性葡萄膜炎和脉络膜脱离。重新评估详细的治疗史后发现, 两名患者均在眼部症状出现前 2 周开始服用口服托吡酯。双侧前房积脓和房角关闭被认为是托吡酯所致, 故停药。患者开始口服和局部使用类固醇使得前房积脓性葡萄膜炎和脉络膜脱离病情缓解。在这两种情况下, 视力都得到改善, 眼压也恢复正常。

结论: 托吡酯可导致双侧前房积脓性葡萄膜炎和严重的眼部炎症。为了防止严重的并发症, 需要紧急停用托吡酯并同时局部和全身使用类固醇。

6. 非高氨血症丙戊酸钠脑病: 1 例报告

Non-hyperammonaemia valproate-induced encephalopathy: A case report

J Clin Pharm Ther. 2021 Aug 31.

Ling Chen¹, Zucui Xu¹, Hao Huang¹

现状及背景：丙戊酸钠是一种有效的抗癫痫药 (AED)。丙戊酸钠的严重不良反应并不常见。本病例报告说明了非高氨血症丙戊酸钠引起的脑病。

病例描述：一位 47 岁癫痫女性，丙戊酸钠治疗后出现丙戊酸钠脑病不伴高氨血症，药后症状完全消退。

最新消息和结论：非高氨血症丙戊酸钠诱发脑病的早期诊断及其机制的确定十分重要。立即停用丙戊酸钠可快速缓解这些患者的症状。

7. 左乙拉西坦和苯妥英对创伤性脑损伤患者神经行为副作用的影响

Incidence of neurobehavioral side effects associated with levetiracetam compared to phenytoin in traumatic brain injury patients

Brain Inj. 2021 Jul 3;35(8):902-906.

[Jerika V Nguyen](#)¹, [Tian Yaw](#)¹, [Holly Gratton](#)¹

背景：苯妥英钠被推荐用于外伤性脑损伤 (TBI) 的癫痫发作预防治疗。已建议左乙拉西坦作为替代药物。本研究的目的是确定接受左乙拉西坦的 TBI 患者与接受苯妥英钠预防癫痫发作的患者相比，神经行为副作用的发生率是否存在差异。

方法：回顾性队列研究于 2008 年 6 月至 2014 年 4 月在一级创伤中心进行。对接受左乙拉西坦或苯妥英钠预防癫痫发作的 16 岁及以上 TBI 患者进行评估，并比较两组神经行为副作用的发生率。

结果：在符合纳入标准的 200 例患者中，95 例 (47.5%) 接受苯妥英，105 例 (52.5%) 接受左乙拉西坦。组间神经行为副作用的发生率无统计学差异 (76 [80%] 对 75 [71.4%], $p = 0.189$)。两组匹配良好。

结论：在 TBI 患者中，与苯妥英钠相比，接受左乙拉西坦预防癫痫发作似乎与增加的神经行为副作用无关。

8. 纷乱如麻的 DRESS: 拉莫三嗪和拉考沙胺交叉过敏反应的病例

DRESS is a Mess: A Case of Cross Reactivity Between Lacosamide and Lamotrigine

S D Med. 2021 Jul;74(7):324-328.

[Elizabeth Packard](#)¹, [Ricci Kalayanamitra](#)¹, [Zainab Shahid](#)², [Ravi Patel](#)³, [Justin Roy](#)³, [Ashok Maddukari](#)³, [Andrew Groff](#)¹, [Hyma Polimera](#)³, [Reshma Golamari](#)³, [Nitasa Sahu](#)³, [Rama Vunnam](#)³, [Dhirisha Bhatt](#)³, [Rohit Jain](#)³

伴有全身症状的嗜酸性粒细胞增多症 (DRESS) 综合征是一种罕见的药物反应，通常表现为皮肤症状和可能危及生命的内脏器官受累。DRESS 的确切发病率尚不清楚，因为它的临床表现变化很大，很容易被忽略。然而，由于预期死亡率约为 10%，因此临床医生必须熟悉通常与发病机制有关的药理学病因。我们介绍一例 DRESS 综合征病例，该病例归因于两种常用抗惊厥药拉考沙胺和拉莫三嗪之间的交叉反应。

9. 丙戊酸对儿童的血液学影响: 一项基于机制方法的系统综述

Hematological Consequences of Valproic Acid in Pediatric Patients: A Systematic Review with a Mechanistic Approach
CNS Neurol Disord Drug Targets. 2021 Aug 11.

Bamdad Riahi-Zanjani¹, Mohammad Delirrad², Rana Fazeli-Bakhtiyari¹, Mahood Sadeghi³, Hadi Zare-Zardini⁴, Abbas Jafari², Adel Ghorani-Azam²

尽管丙戊酸盐 (VPA) 在控制癫痫发作方面具有多种优势, 但它可能会导致严重的血液系统不良反应。VPA 的血液毒性在儿科中尤为重要, 因为此年龄段罹患白血病的风险很大。为了达成关于 VPA 毒性的一致结论, 在本研究中, 我们系统回顾了强调 VPA 血液系统不良反应的文献。

方法: 2021 年 6 月在电子数据库上进行了系统的文献检索, 以寻找有关 VPA 治疗与儿科患者血液毒性之间关联的原始研究。为此, 在文章的标题、关键词和摘要中搜索了以下具有不同拼写和相似术语的检索词“血液毒性 (hematotoxicity)”、“丙戊酸(valproic acid)”和“儿科(pediatrics)”。收集数据并用于定性数据描述。

结果: 共纳入 36 篇相关文章, 共纳入 1381 名患者。结果表明, 即使在治疗剂量下 VPA 也会对儿童造成严重的血液毒性。中性粒细胞减少症、血小板减少症和骨髓抑制是与 VPA 治疗相关的最常见并发症。此外, 研究结果表明, 在停用 VPA 并开始使用其他抗癫痫药物或减少 VPA 剂量后, 血液系统损伤得到完全缓解, 所有血液学参数在两周内得到改善。

结论: 本综述显示 VPA 治疗可引起儿童血液毒性, 故建议在 VPA 治疗期间监测血液学指标。此外, 根据可能的 VPA 副作用的机制途径, VPA 与抗氧化剂的组合可能会减少血液学副作用。

10. 东南亚一例妊娠期卡马西平引起中毒性表皮坏死松解症合并 Stevens-Johnson 综合症的病例报告

Carbamazepine induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome overlapping during pregnancy in a South-East Asian patient: A case report

Ann Med Surg (Lond). 2021 Jul 27;68:102616.

Oshan Shrestha¹, Prashant Pant², Nebula Devkota², Dhiraj Gurung³, Dhan Bahadur Shrestha⁴

介绍: 中毒性表皮坏死松解症 (TEN) 和 Stevens-Johnson 综合征 (SJS) 是药物引起的皮肤反应的罕见和严重形式。最常涉及的药物是非甾体抗炎药、抗生素和抗惊厥药。这些综合征具有高发病率和死亡率, 在皮肤科急诊中也有出现。

病例介绍: 我们报告了一个凶险的病例, 一名 22 岁的女士在怀孕期间出现卡马西平诱导的 SJS/TEN 重叠发病并康复。我们的患者有癫痫病史, 因此服用丙戊酸钠。由于卡马西平的低致畸性而改用卡马西平导致患者出现上述情况。前驱症状史和卡马西平暴露史有助于诊断。停用卡马西平和多学科方法的对症治疗对患者非常有效。

临床讨论: 卡马西平诱导的 TEN/SJS 表现出多系统效应, 需要采用多学科方法进行治疗。这种情况本身就是危及生命的, 此外其后遗症进一步威胁患者生命。早期干预是关键。遗传易感性被认为是来自携带人类白细胞抗原 B*15:02 (HLA-B*15:02) 等位基因, 这个等位基因在东南亚人群中最为普遍。在使用卡马西平之前筛选该等位基因可防止卡马西平诱发 SJS/TEN 的发生。

结论: 卡马西平诱导的 SJS/TEN 的前驱症状为流感样症状, 不可忽视。早期干预和多学科方法可预防继发感染和并发症。筛查 HLA-B*15:02 等位基因变异并密切监测这些不良反应以及为患者提供适当的咨询, 对于预防这种危及生命的疾病大有帮助。

11. 病例报告: 利用基于蒙特卡罗模拟的药代动力学模型预测拉莫三嗪的浓度范围——以抗癫痫药物相关性白细胞减少症为例

Case Report: Predicting the Range of Lamotrigine Concentration Using Pharmacokinetic Models Based on Monte Carlo Simulation: A Case Study of Antiepileptic Drug-Related Leukopenia

Front Pharmacol. 2021 Jul 20;12:706329.

Xiuqing Zhu^{1,2}, Tao Xiao¹, Shangqing Huang¹, Shujing Liu¹, Xiaolin Li¹, Dewei Shang^{1,2}, Yuguan Wen^{1,2}

拉莫三嗪 (LTG) 是一种广谱抗癫痫药物, 经常与皮肤副作用有关, 而很少有报道称它会引起血液学副作用, 例如白细胞减少症。我们报告了一例体重 60 kg 的 15 岁中国女性癫痫患者, 她在接受 LTG 和丙戊酸 (VPA) 联合治疗后出现无症状白细胞减少症。在这个病例报告中, 抗癫痫药物相关的白细胞减少症可能与 LTG 浓度的增加有明确的关系, 并且随着 VPA 的停用而逆转。基于过去研究发表的药代动力学 (PK) 模型, 对体重与案例研究中相同的中国青少年癫痫患者进行了蒙特卡罗 (MC) 模拟, 以估计不同给药方案下 LTG 的稳态血清浓度 (C_{ss})。分析对患者 LTG 剂量的调整, 以说明 MC 模拟的应用并验证结果。代表模拟人群 80% 的第 10 个和第 90 个百分位数之间的预测区间内的预测 LTG 浓度可以充分捕获测量的患者 LTG 浓度, 表明 MC 模拟是估计药物浓度的有用工具。基于考虑大量虚拟患者样本的 MC 模拟对药物浓度范围的及时概率预测可能会使临床医生获益。这个案例强调了治疗药物监测 (TDM) 的重要性, 并在患者个体化治疗过程中实施基于模型的精确给药以最大程度地减少不良反应。

环境毒理

1. 废水中卡马西平及其电氧化副产物的同步光电化学监测

Simultaneous opto-electrochemical monitoring of carbamazepine and its electro-oxidation by-products in wastewater
J Hazard Mater. 2021 Jun 29;419:126509.

Mattia Pierpaoli¹, Anna Dettlaff², Małgorzata Szopińska², Katarzyna Karpienko², Maciej Wróbel², Aneta Łuczkiwicz², Sylwia Fudala-Książek², Robert Bogdanowicz²

由于药物的广泛使用和持久性污染物的释放，人类对水环境的影响越来越大，因此有必要采用新的、广泛的方法来表征和量化此类污染物及其相关降解产物。卡马西平, 5 H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide, (CBZ) 是一种广泛使用的抗癫痫药物，其特点是通过常规废水处理仅能部分清除，并且在环境中具有高持久性。在这项工作中，CBZ 检测和定量在磷酸盐缓冲液、复杂基质状垃圾渗滤液和源自医疗设施的处理废水样品中进行，同时通过光学和电化学方法使用新型透明碳基纳米结构电极。将电化学（差分脉冲伏安法）与光学（紫外-可见光谱）方法相结合，可以达到 CBZ 的检测限 (LOD)，电化学方法为 4.7 μM，光谱方法为 10.3 μM，和光电化学方法达到 3.6 μM。拉曼光谱和超高效液相色谱结合串联质谱技术被用来支持和验证组合技术。新开发的技术显示出对卡马西平及其副产物的高选择性，即使在环境样品中也是如此。因此，这种环境友好、快速且准确的检测方法被认为可以成功地应用于调查其他关注的药物和化学污染物。

药物基因相关研究

1. ABCB1 C3435T、G2677T/A 和 C1236T 多态性对艾司利卡西平的药代动力学没有影响

ABCB1 C3435T, G2677T/A and C1236T variants have no effect in eslicarbazepine pharmacokinetics
Biomed Pharmacother. 2021 Aug 24;142:112083.

Pablo Zubiaur¹, Miriam Del Peso-Casado², Dolores Ochoa³, Teresa Enrique-Benedito², Gina Mejía-Abril³, Marcos Navares², Gonzalo Villapalos-García², Manuel Román³, Francisco Abad-Santos⁴, María Carmen Ovejero-Benito⁵

醋酸艾司利卡西平是第三代抗癫痫药物前体，口服后可快速广泛转化为艾司利卡西平。对大多数患者来说，艾司利卡西平治疗后发作频率只在部分患者中降低，其中许多患者存在相当大的不良反应，需要改变治疗方法。

由 ABCB1 基因编码的 P-糖蛋白在全身表达，可以影响多种药物的药代动力学。在癫痫治疗方面，这种转运蛋白与抗药性癫痫有关，因为它在血脑屏障上表达，从而调节药物进入大脑。因此，我们旨在研究三个 ABCB1 常见多态性（即 C3435T 或 rs1045642、G2677A 或 rs2032582 和 C1236T 或 rs1128503）在艾司利卡西平的药代动力学和安全性的影响。为此我们招募了 22 名参加生物等效性临床试验的健康志愿者。在性别、种族和 ABCB1 多态性与艾司利卡西平药代动力学变异性之间无显著相关性。相比之下，ABCB1 C1236T C/C 双倍型与不良反应的发生显著相关：具有该基因型的一名志愿者出现头晕、嗜睡和手部感觉异常，而其他志愿者没有出现任何这些 ADR ($p < 0.045$)。据我们所知，这是迄今为止发表的第一项评估艾司利卡西平药物遗传学的研究。需要进一步的大样本研究来比较这里得到的结果。

2. 在南印度泰米尔人群中 HLA-B*51:01, HLA-B*55:01, CYP2C9*3 和苯妥英钠诱导的皮肤药物不良反应的关联

Association of HLA-B*51:01, HLA-B*55:01, CYP2C9*3, and Phenytoin-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions in the South Indian Tamil Population

J Pers Med. 2021 Jul 28;11(8):737.

Shobana John¹, Karupiah Balakrishnan², Chonlaphat Sukasem^{3,4}, Tharmarajan Chinnathambi Vijay Anand⁵, Bhutorn Canyuk⁶, Sutthiporn Pattharachayakul¹

苯妥英 (PHT) 是最常见的芳香族抗癫痫药 (AED) 之一，可引起皮肤不良反应 (CADR)，尤其是严重皮肤不良反应 (SCARs)。虽然在东亚人群中，人类白细胞抗原 (HLA)-B*15:02 与 PHT 诱导的 Steven Johnson 综合征/中毒性表皮坏死 (SJS/TEN) 相关，但这种关联比卡马西平 (CBZ) 报道的要弱得多。在这项研究中，我们调查了南印度癫痫患者中 HLA B 基因和 CYP2C9*3 的药物遗传变异与 PHT-CADR 的关联。这项前瞻性病例对照研究包括 25 名 PHT 诱导的 CADR、30 名苯妥英钠耐受患者以及纳入既往研究的 463 名 (HLA-B) 和 82 名 (CYP2C9*3) 正常对照，用于病例和正常对照比较。25 例患者中观察到 6 例 SCARs 和 19 例轻中度反应。对 HLA B*51:01 和 PHT-CADRs 相关性进行了汇总数据分析。Fisher 精确检验和多元二元 logistic 回归分析用于鉴定与 PHT-CADR 相关的易感等位基因。多变量分析显示，CYP2C9*3 与总体 PHT-CADR 显著相关 (OR = 12.00, 95% CI 2.759-84.87, $p = 0.003$)。在亚组分析中发现 CYP2C9*3 和 HLA B*55:01 分别与 PHT-SCAR (OR = 12.45, 95% CI 1.138-136.2, $p = 0.003$) 和 PHT-斑丘疹 (MPE) (OR = 4.041, 95% CI 1.125-15.67, $p = 0.035$) 相关。汇总数据分析证实了 HLA B*51:01/PHT-SCARs (OR = 6.273, 95% CI 2.24-16.69, $p = < 0.001$) 和 HLA B*51:01/PHT-总体 CADRs (OR = 2.323, 95% CI 1.22-5.899, $p = 0.037$) 的相关性。本研究中，病例组和对照组均未出现 HLA B*15:02 患者。发现 PHT-SCAR、PHT-总体 CADRs 和 PHT-MPE 的风险变量分别为 HLA B*51:01、CYP2C9*3 和 HLA B*55:01。这些等位基因首次被确定为南印度泰米尔人 PHT-CADRs 的危险因素。需要进一步调查以在更大样本量的人群中确定这些等位基因的临床相关性。

3. UGT1A6、UGT2B7 基因多态性及其对丙戊酸钠单药治疗儿童癫痫患者的影响

UGT1A6 and UGT2B7 Gene Polymorphism and its Effect in Pediatric Epileptic Patients on Sodium Valproate Monotherapy
Indian J Pediatr. 2021 Aug;88(8):764-770.

P B Nandith¹, Usha Adiga², Vijaya Shenoy², Sachidananda Adiga M N³

目的: 探讨 UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性在儿童癫痫患者中的分布规律, 比较不同 UGT 基因多态性模式下丙戊酸钠浓度的变化。

方法: 在本横断面研究中, 99 例 2-18 岁的儿童癫痫患者在获得知情同意后, 在 Mangalore Justice K S Hegde 慈善医院接受丙戊酸钠单药治疗一个月。通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 评估遗传多态性模式。通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定血清丙戊酸盐浓度谷值。通过方差分析 (ANOVA) 比较不同 UGT 基因型中的丙戊酸钠浓度。P 值 < 0.05 被认为有统计学差异。

结果: 在本研究人群中, UGT1A6 (T19G、A541G、A552C) 基因的突变等位基因占优势。UGT2B7 (A268G, C161T) 显示突变等位基因模式为主, 而 (G211T) 显示野生型居多。平均稳态丙戊酸钠浓度为 $105.40 \pm 49.9 \mu\text{g/ml}$, 调整后的丙戊酸钠浓度为 $5.5 \pm 3.2 \text{ mg/kg/L}$ 。发现不同 UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性中丙戊酸钠浓度无统计学差异。

结论: 本研究得出的结论是, 虽然有关 UGT1A6 和 UGT2B7 的基因多态性模式存在差异, 但并未导致本研究人群中丙戊酸钠血清浓度的变化。