

神经系统发作性疾病与癫痫的治疗

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003501

抗癫痫发作药物的应用进展

邓小琳,周东,洪桢

(四川大学华西医院神经内科,成都 610041)

【摘要】癫痫是神经系统中第二大常见疾病,在我国有超过 900 万的患者。尽管目前已经有超过 20 种抗癫痫发作药物,仍然有大约 1/3 的患者对抗癫痫发作药物治疗表现出耐药性。近年来,癫痫治疗领域取得了明显的进展,引入了新的抗癫痫发作药物,为患者提供了更多治疗选择。这些药物不仅在控制癫痫发作方面发挥着作用,而且在减轻药物不良反应和提高患者生活质量方面取得了明显的改善。本文旨在综述近 15 年来上市的抗癫痫发作药物,以提升临床医师对新上市抗癫痫发作药物的了解,并加深对它们在临床实践中的应用认知水平。

【关键词】癫痫;难治性癫痫;抗癫痫发作药物

【中图分类号】R741.05

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-22

Advances in the application of anti-seizure medications

Deng Xiaolin, Zhou Dong, Hong Zhen

(Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University)

【Abstract】Epilepsy ranks second among the common disorders of the nervous system, affecting over 9 million patients in China. Although 20 anti-seizure medications have been developed at present, about one-third of patients still show resistance to anti-seizure medications. In recent years, significant progress has been made in the field of epilepsy treatment, and new anti-seizure medications have been introduced to provide patients with more treatment options. These drugs not only play a role in controlling seizures, but also have achieved significant improvements in reducing drug side-effects and improving the quality of life of patients. This article reviews the anti-seizure medications that have been marketed in the past 15 years, so as to enhance the understanding of newly marketed anti-seizure medications among clinicians and deepen the level of knowledge about their application in clinical practice.

【Key words】epilepsy; intractable epilepsy; anti-seizure medications

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一,影响全球约 7 000 万人。其主要治疗手段为药物治疗。在过去 30 年中,已有超过 20 余种抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)问世,它们具有更低的不良反应(adverse effects, AE)和更高的易用性,同时可能减轻癫痫发作的症状严重程度,但仍有约 1/3 的患者会出现耐药的情况^[1]。近年来,癫痫药物治疗领域取得了明显的进展。新一代 ASMs 的研发不断推陈出新,力求提供更有效的治疗选择,降低 AE 的同时提高用药便利性。随着美国食品和药物管理局(Food and Drug

Administration, FDA)批准多种针对难治局灶性癫痫的药物以及治疗 Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)、Dravet 综合征(Dravet syndrome, DS)、结节性硬化症复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)等相关癫痫发作的药物,治疗现状可能会有所改变。本文旨在综述近 15 年来上市 ASMs 的最新应用进展,以提高临床医师对新上市 ASMs 的认识及其在临床实践应用的认知水平。本研究将从新型常规口服 ASMs 和抢救性治疗(鼻喷雾剂)两方面进行简单阐述(表 1)。

1 常规口服 ASMs 的临床应用进展

1.1 醋酸艾司利卡西平(eslicarbazepine, ESL)

ESL 作为第三代 ASM, 属于电压门控钠通道阻滞剂, 用于治疗局灶性癫痫发作。ESL 于 2009 年 4 月获得欧洲药物管理局批准上市, 并于 2013 年获 FDA 批准上市, 随后在多个

作者介绍: 邓小琳, Email: 1135757153@qq.com,

研究方向: 癫痫的治疗。

通信作者: 洪桢, Email: hongzhengoog@aliyun.com。

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(编号: 2022YFC2503800);

国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81971213)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1052.038>

(2024-05-18)

表 1 新上市抗癫痫发作药物的应用总结

分类	药名	剂型	使用剂量	全球首次上市时间	首次上市国家/地区	适应证	中国上市时间	适应证	常见不良反应
常规口服 ASMs	醋酸艾司利卡 西平 (APTOIM)	口服片剂	成人:400~1 600 mg/d; 儿童: 5~30 mg/kg/d	2009年4月	欧洲	成人和 4 岁及以上儿童局灶性癫痫发作患者(伴有或不伴有继发全面性癫痫发作)的单药治疗或辅助治疗	- -	-	头晕、嗜睡和恶心
	吡仑帕奈 (FYCOMPA)	口服片剂	推荐起始剂量为 2 mg/d, 维持剂量为 4~8 mg/d, 最大剂量为 12 mg/d	2012年10月	美国	成人和 4 岁及以上儿童局灶性癫痫发作患者(伴有或不伴有继发全面性癫痫发作)的单药治疗或辅助治疗	2020年1月	成人和 4 岁及以上儿童局灶性癫痫发作患者(伴有或不伴有继发全面性癫痫发作)的单药治疗或辅助治疗	头晕、嗜睡和易怒
	布瓦西平 (BRIVIAT)	口服片剂/口服溶液和静脉注射	推荐起始剂量为 50 mg bid, 根据个体患者耐受性和治疗反应, 剂量可能被向下调整至 25 mg bid 或至 100 mg bid	2016年2月	美国、欧洲	1 个月及以上局灶性癫痫发作患者的单药治疗或辅助治疗	- -	-	头晕、嗜睡和疲劳和易怒
	依维莫司 (AFINITOR)	口服片剂	推荐血药浓度为 5~15 ng/mL	2018年4月	美国	2 岁及以上患者与 TSC 相关的癫痫发作的治疗	- -	-	口腔炎、腹泻、鼻咽炎、上呼吸道感染和发热
	大麻二酚 (EPIDIOLEX)	口服溶液	推荐起始剂量: 2.5 mg/(kg·d), 维持剂量 10~20 mg/(kg·d), 最大剂量 20 mg/(kg·d)	2018年6月	美国	1 岁及以上患者与 LGS、DS、TSC 相关的癫痫发作的治疗	- -	-	嗜睡、食欲下降和腹泻
	塞诺氨酯 (XCOPR)	口服片剂	推荐起始剂量为 12.5 mg/d, 每 2 周滴定 1 次, 推荐维持剂量为 200 mg/d, 最大剂量为 400 mg/d	2019年11月	美国	成人(>18岁)局灶性癫痫患者的辅助治疗	- -	-	嗜睡、复视、头晕和疲劳
	芬氟拉明 (FINTEPLA)	口服溶液	推荐起始剂量为 0.1 mg/kg bid, 不合用司替戊醇, 最高维持 0.35 mg/kg bid(最大剂量 26 mg), 合用司替戊醇/氯巴占, 为 0.2 mg/kg bid(最大日剂量 17 mg)	2020年6月	美国	2 岁及以上患者与 LGS、DS 相关的癫痫发作的治疗	- -	-	食欲下降、疲劳、腹泻和发热
	加奈索酮 (ZTALMY)	口服混悬剂	推荐 28 kg 及以下患者 6~21 mg/kg tid; 28 kg 以上患者 150~600 mg tid	2022年3月	美国	2 岁及以上患者与 CDKL5 缺乏症(CDD)相关的癫痫发作的治疗	- -	-	头晕、疲劳、嗜睡和季节性过敏
抢救性治疗	咪达唑仑鼻喷雾剂 (Nayzilam)	鼻喷雾剂	推荐每次 5 mg 或 1 次喷入 1 个鼻孔, 如需要给药后 10 min 可进行第 2 次	2019年5月	美国	12 岁以上癫痫患者丛集性癫痫发作/急性反复性癫痫发作的急性治疗	- -	-	头痛、鼻部不适、流鼻涕、嗜睡和喉咙刺激
	地西洋鼻喷雾剂 (Valtoco)	鼻喷雾剂	推荐剂量为 0.2~0.3 mg/kg	2020年1月	美国	6 岁以上癫痫患者的丛集性癫痫发作/急性反复性癫痫发作的急性治疗	2023年6月	6 岁以上癫痫患者的丛集性癫痫发作/急性反复性癫痫发作的急性治疗	嗜睡、头痛和鼻部不适

国家获得了批准,可用于≥4岁的局灶性癫痫(伴或不伴继发全面性发作)患者的单药或辅助治疗。我国ESL仿制药正在进行Ⅲ期临床研究,有望于近年在我国上市。ESL在治疗局灶性癫痫发作的有效性和安全性方面得到了广泛验证,其作为癫痫的辅助治疗或单药治疗的应用已经过了深入研究。为期14周的总计1 675例的多中心RCT的Ⅲ期研究评估了ESL作为辅助治疗局灶性癫痫的疗效。研究表明,与安慰剂相比,ESL 800 mg/d或1 200 mg/d具有明显疗效。ESL常见的AE包括头晕、嗜睡和恶心等,且其发生率与ESL剂量呈相关性。在成人剂量范围400~1 600 mg/d,ESL活性代谢物的药代动力学呈线性相关,成人推荐起始剂量为400 mg,每日1次,1~2周后可增加至800 mg,1次/d。在个体反应的基础上,作为辅助治疗时,剂量可增加至1 200 mg/d;而作为单药治疗时,剂量可增加至1 600 mg/d(65岁及以上患者不推荐1 600 mg)。儿童剂量范围在5~30 mg/(kg·d)内呈现线性相关药代动力学,且儿童患者的体质量与ESL的清除率存在相关性,因此儿童人群适用于以体重为基础的给药方案^[2-3]。

1.2 吡仑帕奈(Perampanel,PER)

PER是一种第三代新型ASM,作为首个高选择性的、非竞争性的AMPA受体拮抗剂,可通过拮抗AMPA受体的方式,抑制兴奋性递质谷氨酸传递,从而在抑制同步化放电的早期阶段产生抑制作用。PER在临上有“广谱”抗癫痫发作的潜力,对多种癫痫发作类型均有效,且不加重肌阵挛及失神发作。PER于2016年2月首次获得FDA批准,目前已在数十个国家被批准用于局灶性和全面性癫痫患者。2020年1月,PER在中国上市,用于辅助治疗≥12岁癫痫患者的局灶性癫痫发作(伴或不伴继发性全面性癫痫发作)。2021年7月,我国扩大适应证,批准PER用于≥4岁的局灶性癫痫(伴或不伴继发全面性发作)患者的单药或辅助治疗。2023年5月,PER口服混悬液也在中国获批上市,这种剂型更加便于儿童患者服用,有助于提高服药的依从性。大量临床研究表明,PER对局灶性癫痫、特发性全面性癫痫及难治性癫痫等均有明确疗效且安全性良好^[4]。新近的1项Meta分析表明,PER用于局灶性难治性癫痫患者的辅助治疗是安全有效的。与安慰剂组相比,口服PER每日8 mg和12 mg可以明显降低癫痫的发作频率。然而,需要注意的是,每日12 mg的剂量可能会增加患者停药的发生率^[5]。该药物最为常见的AE包括头晕、嗜睡和易怒等。为了在使用PER时获得更好的治疗效果,可以采用以下策略:推荐①成人初始剂量2 mg/d,采用慢滴定的方式,即每2~4周增加2 mg,最佳剂量范围为4~12 mg/d,4 mg/d更易耐受,8 mg/d为最常用剂量;②由于PER半衰期较长,推荐1次/d,且在睡前给药,这种给药方式有助于缓解PER的AE;③由于PER的AE具有剂量依赖性,在药物的有效剂量范围内,可根据患者具体情况考虑低剂量

给药。

1.3 布瓦西平(brivaracetam, BRV)

BRV是第二代ASM左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)的结构衍生物,其主要通过选择性与兴奋性神经细胞突触前膜囊泡蛋白2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)结合,同时阻滞钠离子通道。减少兴奋性神经递质释放和突触囊泡循环, BRV对于SV2A的高效及选择性亲和力远胜于LEV^[6]。BRV于2016年2月被FDA及欧盟批准用于成人局灶性癫痫患者的辅助治疗,至今,已在50多个国家/地区获批用局灶性癫痫发作,伴或不伴继发性全身性癫痫发作患者的治疗。多中心Ⅲ期RCT研究确定了BRV辅助治疗局灶性癫痫患的疗效和耐受性^[7-9]。2021年8月FDA进一步扩大其适应证,可用治疗1个月及以上儿童的局灶性癫痫发作。最近的多项研究证实了BRV在1个月及以上局灶性癫痫的有效性和安全性^[10-11]。该药最常见的AE为头晕、嗜睡、疲劳和易怒。每日口服BRV 50~200 mg是安全有效的。最近的1项真实事件汇总分析也证实了这一点,BRV作为单药治疗及辅助治疗均有明确疗效。同时,既往使用ASMs较少的患者加用BRV治疗12个月的癫痫发作减少率、无癫痫发作率和BRV保留率通常更高。与多项临床研究一致,从LEV转用BRV的患者与从其他ASMs转用BRV的患者具有相似的有效性和耐受性。与LEV相比,BRV的亲脂性更强,穿透血脑屏障的速度更快。在服用LEV后出现精神AE(抑郁、烦躁、焦虑)的患者中,将LEV换成BRV时,65%患者的AE会减轻。对于有精神疾病AE风险的患者,可使用BRV来替代LEV^[12]。

1.4 依维莫司(everolimus)

依维莫司是一种免疫抑制剂,其主要通过靶向抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)发挥作用,而mTOR的过度激活与神经元发育不良、轴突发育异常、树突形成、兴奋性突触电流增加等相关,可导致癫痫^[13]。75%~90%的TSC患者同时伴有难治性癫痫。依维莫司已于2018年4月被FDA批准2岁以上TSC性癫痫的辅助治疗。全球多中心RCT(EXIST-3)研究表明,对于TSC相关的难治性癫痫患者,与安慰剂相比,依维莫司辅助治疗,可明显降低癫痫发作频率,并且耐受性良好^[14],事后分析及真实世界研究进一步证实了依维莫司辅助治疗TSC相关难治性癫痫的长期有效性及耐受性^[15-16]。同时,临床研究表明,依维莫司对局灶皮质发育不良等引起的癫痫发作亦有作用^[17]。依维莫司最常见的AE是口腔炎、腹泻、鼻咽炎、上呼吸道感染、发热等。依维莫司推荐初始血药浓度为5~7 ng/mL,最高可加至15 ng/mL。推荐起始5 mg/m²,每日11次口服,可缓慢加量至(以5 mg为增量)5~15 ng/mL。

1.5 大麻二酚(cannabidiol,CBD)

CBD其作用机制尚不明确,研究表明,CBD通过CB1和CB2受体产生广泛的药理作用,可激活内源性大麻素系统,

调节癫痫发作阈值、疼痛、炎症和神经元损伤,从而有效缓解癫痫发作。同时可能通过 GPR55、TRP 或其他多模式靶点发挥作用。研究也表明 CBD 可能是一种 GABA-A 受体的正向变构调节剂^[18]。2018 年 6 月 FDA 首次批准药用级 CBD (epidiolex) 用于 2 岁及以上患者与 LGS、DS 相关癫痫发作的治疗,目前已扩大适应证为 1 岁及以上患者与 LGS、DS、TSC 相关的癫痫发作的治疗。2016 年的 1 项开放标签研究表明 CBD 对包括 LGS、DS 及 TSC 在内的难治性癫痫患者的有效性^[19]。2 项 RCT 研究中,确定了 CBD 对 LGS 治疗的有效性^[20-21]。近期的开放标签研究及事后分析进一步证实了 CBD 添加治疗 LGS 相关癫痫的有效性及耐受性^[22]。CBD 治疗与 DS 相关的癫痫发作的有效性在 2 项随机、双盲、安慰剂对照临床研究得到证实^[23-24]。近期的开放标签研究进一步证实了 CBD 添加治疗 DS 相关癫痫的长期治疗的有效性和安全性^[25]。与安慰剂组(27%)相比,CBD 25 mg/(kg·d) 组总癫痫发作的百分比减少 49%, CBD 50 mg/(kg·d) 组减少 48%。并进一步证实了 CBD 长期添加治疗的耐受性良好,且在 48 周内持续减少了癫痫发作^[26-27]。多项真实事件研究也证实了这一点^[28-30]。CBD 最常见的 AE 是嗜睡、食欲下降和腹泻,随着剂量的增加这些不良反应更加明显^[31]。

1.6 塞诺氯酯(cenobamate,CNB)

CNB 是一种新型的四唑衍生氨基甲酸酯。其作用机制尚不完全清楚,研究表明,它能促进钠通道的快速和慢速失活,并优先抑制钠通道电流的持久成分,从而降低神经元的兴奋性^[32]。此外,它还是一种高亲和力 GABA-A 受体的正向变构调节剂^[33-34]。CNB 于 2019 年 11 月首次被 FDA 批准用于成人(>18 岁)局灶性癫痫患者的辅助治疗。2 项 RCT 研究及 1 大型开放标签安全性研究证实了其在成人难治性局灶性癫痫患者中显示出较高的反应率和良好的耐受性。CNB 在 50~400 mg/d 剂量范围内以剂量相关方式降低局灶性癫痫的发作频率。当减少伴随的 ASMs 时,服用 CNB 的患者仍然仍保持较高的>50% 和 100% 的癫痫发作减少率。CNB 半衰期较长,因此可每天给药 1 次。CNB 最常见的 AE 为嗜睡、头晕和疲劳^[34-38]。缓慢加量可减少 AE 的发生。需要注意的是,CNB 显示剂量依赖性、非临床相关 QT 间期缩短(<340 ms),因此 CNB 禁用于家族性短 QT 综合征患者,并且需要谨慎与其他 QT 缩短药物同用^[38]。最近多项真实世界研究进一步证实了 CNB 辅助治疗对难治性局灶性癫痫的有效性和耐受性^[39-40]。

1.7 芬氟拉明(fenfluramine)

芬氟拉明以前被批准为减肥药,但在 1997 年出现心脏瓣膜病的报道时被撤回。芬氟拉明可能通过调节血清素受体和 sigma-1 受体活性来有效抑制 NMDAR 活性,从而降低癫痫发作频率^[41]。芬氟拉明于 2020 年在美国和欧盟以及 2022 年在英国被批准作为 DS 的二线辅助治疗。3 项多中

心、随机、双盲、安慰剂对照试验表明芬氟拉明辅助治疗对 DS 的有效性和安全性^[42-43]。近期 Sullivan J 等^[44]的 1 项 RCT 研究进一步证实了芬氟拉明对 DS 儿童的抗癫痫反应的程度和持久性。2022 年芬氟拉明被 FDA 批准用于治疗 2 岁及以上患者与 LGS 相关的癫痫发作。1 项全球 3 期 RCT 研究证实了芬氟拉明对 LGS 相关的癫痫发作的疗效和安全性。0.7 mg/(kg·d) 的芬氟拉明可使跌倒性癫痫发作的发作率降低 19.9%, 其中对芬氟拉明反应最快的亚型是全身强直阵挛发作, 0.7 mg/(kg·d) 芬氟拉明组的发作率下降 45.7%, 0.2 mg/(kg·d) 芬氟拉明组的发作率降低 58.2%, 而安慰剂组增加 3.7%^[45]。开放标签研究进一步证实了芬氟拉明添加治疗的长期有效性及耐受性^[46]。其最常见的 AE 是食欲下降、疲劳、腹泻和发热。同时,心脏监测显示其没有致瓣膜性心脏病或肺动脉高压的临床或超声心动图证据。

1.8 加奈索隆(ganaxolone)

加奈索隆是神经活性类固醇,是一种 GABA-A 受体的正向变构调节剂。2022 年,FDA 批准其用于 2 岁或以上与细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 缺乏症相关的癫痫发作的患者。1 项全球多中心 RCT 表明,加奈索隆组患者主要运动癫痫发作频率的中位降低幅度为 30.7% ($P=0.004$), 安慰剂组为降低 6.9%^[47]。在开放标签扩展研究中,接受加奈索隆治疗至少 24 个月的患者($n=50$), 主要运动癫痫发作频率中位降低幅度为 48.2%, 并进一步证实了加奈索隆的安全性^[48]。其常见 AE 包括头晕、疲劳和嗜睡。近期的 1 项 2 期开放标签研究初步表明了静脉注射加奈索隆在难治性癫痫持续状态患者中实现了快速持久的癫痫发作控制,并显示出可接受的安全性和耐受性^[49]。然而,加奈索隆辅助治疗普通难治性局灶性癫痫的 RCT 研究表明,加奈索隆对难治性局灶性癫痫的治疗效果一般或不明显^[50]。

2 抢救性治疗

急性反复性癫痫发作(acute repetitive seizure, ARS)或丛集性癫痫发作在癫痫患者中相对常见。ARS 的特征为成人在 24 h 内或儿童在 12 h 内出现多次癫痫发作,持续时间从几分钟到几小时不等。尽管 ARS 患者相对较少,但他们面临一系列医疗风险,包括受伤、进展为癫痫状态和生活质量下降。鉴于 ARS 的巨大风险,即时治疗以防止其发展为长期癫痫发作或癫痫持续状态至关重要。在急诊就诊之前,ARS 的护理通常应从家庭开始。当患者在医院之外经历 ARS 时,无法进行静脉给药,因此寻找其他给药途径(如口服、直肠、鼻腔和口腔)的院外抢救性治疗变得至关重要。

2.1 哌达唑仑鼻喷雾剂(midazolam nasal spray, MDZ-NS)

在 2019 年前,美国和欧洲针对 ARS 的抢救疗法包括直肠地西泮(diazepam, DZP)(Diastat)或口服苯二氮草类药物

(benzodiazepines, BZD), 以及口服 MDZ(buccolam)。2019 年 FDA 批准了 MDZ-NS(nayzilam), 用于治疗 12 岁以上癫痫患者 ARS。MDZ 是一种 1,4-BZD, 其溶解度受 pH 值影响。pH<4 时, MDZ 可以自由溶于水, 但在生理 pH 下, 由于 BZD 环的闭合, MDZ 为脂溶性, 能迅速穿过血脑屏障, 迅速发挥作用。由于 MDZ 在肝脏微粒体氧化系统中发生羟化反应, 鼻腔给药具有绕过门静脉循环加速全身用药的优势。早期 1 项由 Thakker A 和 Shanbag P^[51]进行的 RCT 研究表明, 与静脉注射 DZP(0.3 mg/kg)(17.18 min)组相比, 鼻腔 MDZ(0.2 mg/kg)(6.67 min)组从到达医院到停止癫痫发作的总间隔时间明显缩短, 且安全性良好。在随机对照试验 ARTEMIS-1 及其开放标签扩展 ARTEMIS-2 中评估了 MDZ-NS 在癫痫发作中的疗效和安全性。MDZ-NS 组在终止癫痫发作和提高 24 h 内不再癫痫发作的概率方面优于安慰剂。MDZ-NS 长期用于 ARS 的治疗, 具有良好的安全性和耐受性。同时未观察到对 MDZ 的耐药性, 因为单次或重复 5 mg 给药对 ARS 的控制效果无差异^[52-54]。Nayzilam 由有机溶剂乙醇、聚乙二醇(PEG)-6、甲醚、PEG-400 和丙二醇配制而成, 以溶解咪达唑仑。MDZ-NS 包装在一次性喷雾器中, 其内包含 5 mg MDZ。单次最大用量为一喷(单鼻腔)。如果在第 1 次给药后 10 min 内癫痫发作没有终止, 或者在 6 h 内再次癫痫发作, 则给予第 2 次的 5 mg 鼻喷雾剂。

2.2 DZP 鼻喷雾剂(diazepam nasal spray, DZP-NS)

2020 年, FDA 批准 DZP-NS(valtoco)用于治疗 6 岁以上癫痫患者的 ARS, 并于 2023 年 6 月在我国上市, 获批用于 6 岁及以上 ARS 患者的院外急救。尽管静脉注射和直肠的 DZP 已用于 ARS 的治疗, Valtoco 相较于直肠注射的 DZP 具有更小的血浆浓度变异性。与直肠 DZP 相比, 鼻喷雾剂的生物利用度高, 且变异性低。此外, 与直肠或静脉注射 DZP 相比, 鼻内给药的 Valtoco 更方便, 侵入性更小^[55]。已经进行了多项临床试验, 将 Valtoco 与口服、直肠和静脉注的 DZP 进行了比较。除了轻度鼻刺激和流泪外, 与传统形式的 DZP 相比, Valtoco 没有增加安全性风险^[56]。Valtoco 由 N-十二烷基-D-麦芽糖苷和维生素 E 配制而成, 可提高 DZP 的溶解度和吸收率。该药有 3 种剂型, 0.1 mL 溶液中分别含有 5 mg、7.5 mg 和 10 mg 的 DZP。Valtoco 的推荐剂量为 0.2~0.3 mg/kg, 6~11 岁患者的目标剂量为 0.3 mg/kg, ≥12 岁患者的目标剂量为 0.2 mg/kg。如果需要, 可于 4 h 后进行第 2 次使用。观察性研究表明, 同服阿片类镇痛药和苯二氮草类药物会增加与药物相关的死亡风险, 应谨慎使用。但长期使用苯二氮草类药物治疗癫痫发作的患者的疗效和 AE 均未受到影响^[57]。

MDZ-NS 与 DZP-NS 的主要区别可能在于它们的药代动力学。MDZ-NS 的 T_{max} 为 17.3 min, 半衰期为 2.1~6.2 h, DZP-NS 的 T_{max} 为 90 min, 半衰期为 49 h。因此, 对于早期复

发的患者, 由于 MDZ-NS 的 T_{max} 时间较短, 可能是首选用药, 而对于第 2 次发作时间较长的患者, DZP-NS 的半衰期较长, 可能更为合适。

3 结语

癫痫药物治疗领域近年来取得了明显的发展, 新药的涌现为患者提供了更为丰富的治疗选择。这些药物不仅在局灶性癫痫的治疗方面取得了明显进展, 还在部分难治性癫痫综合征治疗领域取得了进步, 为药物难治性癫痫患者提供了新的治疗方案。引入鼻腔给药途径来治疗 ARS, 如 Nayzilam 和 Valtoco 等鼻喷雾剂, 进一步改善了紧急救治手段。这种创新的给药方式提高了治疗的便捷性和可及性, 为急性癫痫发作的应急处理提供了更灵活的选择。这些进展为癫痫患者的治疗带来了新的希望, 不仅提高了治疗效果, 也改善了患者的生活质量。同时, 这也为未来癫痫治疗领域的研究和临床实践提供了有益的启示, 鼓舞着医学界继续努力寻找更安全、更有效的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Chen ZB, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(3):279-286.
- [2] Chang XC, Yuan H, Wang Y, et al. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 6(6):CD008907.
- [3] Heo YA. Eslicarbazepine acetate: a review in focal-onset seizures [J]. CNS Drugs, 2020, 34(9):989-1000.
- [4] Trinka E, Alsaadi T, Goji H, et al. Perampanel for the treatment of people with idiopathic generalized epilepsy in clinical practice[J]. Epilepsia, 2023, 64(8):2094-2107.
- [5] Bresnahan R, Hill RA, Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 4(4): CD010961.
- [6] Wood MD, Gillard M. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein[J]. Epilepsia, 2017, 58(2):255-262.
- [7] Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Epilepsia, 2014, 55(1):57-66.
- [8] Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Epilepsia, 2014, 55(1): 47-56.

- [9] Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1890-1898.
- [10] Farkas MK, Kang H, Fogarasi A, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: an open-label trial[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(4): 855-864.
- [11] Lagae L, Klotz KA, Fogarasi A, et al. Long-term safety and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: an open-label, follow-up trial[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(11): 2934-2946.
- [12] Villanueva V, Laloyaux C, D'Souza W, et al. Effectiveness and tolerability of 12-month brivaracetam in the real world: experience, an international pooled analysis of individual patient records[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(9): 819-835.
- [13] Zhao W, Xie C, Zhang X, et al. Advances in the mTOR signaling pathway and its inhibitor rapamycin in epilepsy[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(6): e2995.
- [14] French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2153-2163.
- [15] Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(7): 495-504.
- [16] Willems LM, Rosenow F, Schubert-Bast S, et al. Efficacy, retention and tolerability of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: a survey-based study on patients' perspectives[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(10): 1107-1122.
- [17] Park J, Kim SH, Hahn J, et al. Population pharmacokinetics of everolimus in patients with seizures associated with focal cortical dysplasia[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1197549.
- [18] Reddy DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114237.
- [19] Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 270-278.
- [20] Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1888-1897.
- [21] Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1085-1096.
- [22] Patel AD, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a long-term open-label extension trial[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(9): 2228-2239.
- [23] Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2011-2020.
- [24] Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in dravet syndrome: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(5): 613-621.
- [25] Devinsky O, Nabbout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open-label extension trial[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 294-302.
- [26] Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(3): 285-292.
- [27] Wu JY, Cock HR, Devinsky O, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(5): 1189-1199.
- [28] Tzadok M, Gur-Pollack R, Florh H, et al. Real-life experience with purified cannabidiol treatment for refractory epilepsy: a multicenter retrospective study[J]. *Pediatr Neurol*, 2024, 150: 91-96.
- [29] Vicino W, Muccioli L, Pondrelli F, et al. Real-world experience with cannabidiol as add-on treatment in drug-resistant epilepsy[J]. *Seizure*, 2023, 111: 39-41.
- [30] Kühne F, Becker LL, Bast T, et al. Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: a retrospective, multicenter study[J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8(2): 360-370.
- [31] Talwar A, Estes E, Aparasu R, et al. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: a systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114238.
- [32] Nakamura M, Cho JH, Shin H, et al. Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 175-182.
- [33] Sharma R, Nakamura M, Neupane C, et al. Positive allosteric modulation of GABA_A receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173117.
- [34] Guignet M, Campbell A, White HS. Cenobamate (XCOPRI): can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action? [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2329-2339.
- [35] Chung SS, French JA, Kowalski J, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures[J]. *Neurology*, 2020, 94(22): e2311-e2322.
- [36] Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study[J]. *Epilepsia*, 2020,

- 61(6):1099–1108.
- [37] French JA, Chung SS, Krauss GL, et al. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: open-label extension of a randomized clinical study[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(9):2142–2150.
- [38] Rosenfeld WE, Abou-Khalil B, Aboumatar S, et al. Post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study of cenobamate for treatment of uncontrolled focal seizures: effects of dose adjustments of concomitant antiseizure medications[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(12):3016–3028.
- [39] Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, et al. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: a “real-world” retrospective study[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(5):1225–1235.
- [40] Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabezudo-García P, et al. Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: outcomes from an expanded access program[J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3):918–929.
- [41] Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Garzón J. Fenfluramine diminishes NMDA receptor-mediated seizures via its mixed activity at serotonin 5HT2A and type 1 sigma receptors[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(34):23373–23389.
- [42] Lagae L, Sullivan J, Knupp K, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10216) : 2243–2254.
- [43] Nabu R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(3):300–308.
- [44] Sullivan J, Lagae L, Cross JH, et al. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(10):2653–2666.
- [45] Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with lennox-gastaut syndrome: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(6):554–564.
- [46] Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox–Gastaut syndrome: interim analysis of an open-label extension study[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(1):139–151.
- [47] Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, et al. Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(5):417–427.
- [48] Olson HE, Amin S, Bahi-Buisson N, et al. Long-term treatment with ganaxolone for seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: two-year open-label extension follow-up[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(1):37–45.
- [49] Vaitkevicius H, Ramsay RE, Swisher CB, et al. Intravenous ganaxolone for the treatment of refractory status epilepticus: results from an open-label, dose-finding, phase 2 trial[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(9):2381–2391.
- [50] Sperling MR, Klein P, Tsai J. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with uncontrolled partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4):558–564.
- [51] Thakker A, Shanbag P. A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures[J]. *J Neurol*, 2013, 260(2):470–474.
- [52] Wheless JW, Meng TC, van Ess PJ, et al. Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters: an open-label extension trial[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(9):1809–1819.
- [53] Niraj N, Mahajan S, Prakash A, et al. The evaluation of the efficacy and safety of midazolam nasal spray in patients with seizure clusters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2023, 15(1):e34064.
- [54] Detyniecki K, van Ess PJ, Sequeira DJ, et al. Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(9):1797–1808.
- [55] Hogan RE, Tarquinio D, Sperling MR, et al. Pharmacokinetics and safety of VALTOCO (NRL-1; diazepam nasal spray) in patients with epilepsy during seizure (ictal/peri-ictal) and nonseizure (interictal) conditions: a phase 1, open-label study[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(5):935–943.
- [56] Krauss GL, Elizebath R, Mwendaweli N. Seizure rescue therapies: comparing approved and commonly used benzodiazepine formulations[J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(3):758–766.
- [57] Cornett EM, Amarasinghe SN, Angelette A, et al. VALTOCO® (diazepam nasal spray) for the acute treatment of intermittent stereotypical episodes of frequent seizure activity[J]. *Neurol Int*, 2021, 13(1):64–78.

(责任编辑:曾玲)