



癫痫杂志

Journal of Epilepsy

ISSN 2096-0247, CN 51-1762/R

《癫痫杂志》网络首发论文

题目： 吡仑帕奈治疗成人癫痫的中国专家共识
作者： 郝晓婷，颜因
收稿日期： 2024-06-27
网络首发日期： 2024-08-15
引用格式： 郝晓婷，颜因. 吡仑帕奈治疗成人癫痫的中国专家共识[J/OL]. 癫痫杂志. <https://link.cnki.net/urlid/51.1762.R.20240814.0951.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

吡仑帕奈治疗成人癫痫的中国专家共识



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

执笔

郝晓婷(四川大学华西医院), 颜因(重庆医科大学附属北碚医院)

【摘要】 药物治疗是癫痫主要治疗手段。早期选择合适的抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)对控制癫痫的发作至关重要。第三代ASM吡仑帕奈作为非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体拮抗剂,通过阻断谷氨酸(Glutamate, Glu)介导的兴奋性传递抑制癫痫发作,目前已广泛用于多种类型的癫痫发作。为促进其在我国成人癫痫中的更合理使用,保障临床用药的有效性和安全性,中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会组织该领域专家,根据美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)/美国癫痫协会(American Epilepsy Society, AES)指南证据评级方法对研究进行评级,结合德尔菲(Delphi)法以线上问卷的形式对每一条推荐意见进行投票表决,经统计处理最终制定本共识,以供临床使用。

【关键词】 癫痫; 抗癫痫发作药物; AMPA受体拮抗剂; 吡仑帕奈; 专家共识

癫痫是世界最常见的神经系统疾病之一,影响全世界各个年龄段的患者约5 000万^[1],而中国至少有1 000万左右的癫痫患者,每年新发患者约50万^[2]。2017年调查结果显示我国11家三级综合医院门诊的癫痫患者中74.9%为成人,平均年龄为27.5岁,最常见的病因是脑外伤、脑炎和卒中^[3]。成人癫痫将对个人、家庭、社会造成严重的躯体、心理和经济负担。全球疾病负担研究估计:中国的癫痫疾病负担是160万伤残调整生命年(Disability-adjusted life year, DALY),占全球的12%,东亚地区的95%^[4]。癫痫患者每年经济负担5 253元,占中国人均国民生产总值的31.4%^[5]。癫痫患者死亡的风险约为正常人群的四倍,意外死亡是中国癫痫患者过早死亡的主要原因^[6]。

药物治疗依然是癫痫首选和主要的治疗策略。根据发作类型和综合征分类选择抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)是治疗癫痫的基本原则,同时还需要根据共患病、联合用药、药物不良反应、患者年龄、性别及患者或监护人的意愿等进行个体化选择^[7]。大多数癫痫患者在第一

种或第二种ASMs规范治疗下能够获得癫痫无发作,但随着每种ASMs治疗失败,达到癫痫无发作的可能性也大大降低^[8,9]。因此,早期选择合适的ASMs对控制癫痫的发作至关重要。

目前在中国有近20种ASMs。传统药物如卡马西平、丙戊酸等不良反应明显(如皮肤过敏、肝损伤、心血管不良反应等)^[10]。第二代ASMs相对减少部分不良反应,但总体上并没有增加患者的疗效^[11]。以吡仑帕奈(Perampanel)为代表的第三代ASMs引入了新的作用靶点^[12],每日一次的给药方式提高用药依从性,为癫痫治疗提供了新的方法。

为进一步提升临床医生对 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体拮抗剂认识、规范吡仑帕奈临床应用最佳时机和方法,中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会组织相关专家,基于近年来公开发表的系统评价、临床研究结果,并结合临床实践形成专家共识,供临床使用吡仑帕奈时参考,以提高其在中国成人癫痫中的合理使用。

1 共识制定的方法学

首先,组建共识核心专家组。经专家组讨论后,确定共识范围和16个临床问题。以“癫痫/epilepsy”、“AMPA受体/AMPA receptor”、“吡仑帕奈/perampanel”为关键词,检索国内外数据库(PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库)中截止至2024年1月31日的相关文

DOI: 10.7507/2096-0247.202406016

基金项目:国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(U21A20393);国家重点研发计划课题(2021YFC2401204);四川大学华西医院135人才卓越发展项目(ZYGD23032);四川大学华西医院脑科学和类脑研究院135卓越学科和脑科学项目(ZYJC21001)

通信作者:周东, Email: zhoudong66@yahoo.de; 王学峰, Email: xfyp@163.com; 周列民, Email: lmzhou56@163.com; 王群, Email: wangq@ccmu.edu.cn



表 1 证据等级^[13]

证据等级	描述
I 级	随机对照临床试验：① 在代表性人群中进行；② 采用盲法或客观结果评价干预措施；③ 基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整。符合以下要求： a. 隐蔽分配； b. 明确定义的主要终点； c. 明确定义的排除/纳入标准； d. 充分考虑脱落的情况（至少80%的人组受试者完成研究），具有足够低的交叉数量以减少可能的偏倚； e. 对于非劣效性或等效性试验需要证明一种或两种药物的有效性，则还需要以下内容*： 1. 作者通过定义等效性或非劣效性的阈值明确说明要排除的具有临床意义的差异； 2. 本研究标准治疗方法与之前确定标准治疗疗效的研究中使用的方法基本相似（例如，对于一种药物，给药方式、剂量和剂量调整与之前证明有效的方法相似）； 3. 入排标准以及终点与之前确定标准治疗疗效的研究终点相似； 4. 对研究结果的阐释基于方案分析，该分析需考虑脱落或交叉
II 级	随机对照临床试验：① 在代表性人群中进行；② 未满足上述 a ~ e 标准（见 I 级）之一的盲法或客观结果评估或前瞻性队列研究或符合上述的 b ~ e 标准（见 I 级）的代表性人群的客观结果评估；③ 基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整
III 级	在代表性人群中进行的所有其他对照试验（包括明确定义的自然史对照或自身对照），其中结果是独立评估的，或通过客观结果测量独立得出的**
IV 级	I、II 或 III 类研究以外的研究，包括共识或专家意见

注：*表示在等效试验中，II 级证据需要 I 级中的1-3条。如果3条中任何1条不符合，则将自动降级为 III 级；**表示客观结果测量：不太可能受到观察者（患者、研究者、主治医师）期望或偏见（如管理结果数据、血液检测数据）影响的结果测量

献。专家组参照美国神经病学学会（American Academy of Neurology, AAN）/美国癫痫协会（American Epilepsy Society, AES）癫痫指南^[13]所述证据评级方法（表 1）对研究证据进行评级。专家组基于证据质量、干预措施的利弊平衡、共识目标群体的价值观与偏好、成本与资源耗费等因素，并参考国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy, ILAE）、中国抗癫痫协会、苏格兰学院间指南网络（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）^[14]、英国国家卫生与临床优化研究所（The National Institute for Health and Care Excellence, NICE）^[15]、AAN/AES^[16]等国内外权威机构编著的癫痫指南，拟定初步推荐意见。经两轮专家组面对面讨论修改后，结合 Delphi 法，由 102 位中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会专家对推荐意见进行网络匿名投票表决。表决意见分为 5 级：完全同意、同意、不反对、不同意和完全不同意。专家投票完全同意+同意比例 >75% 表示对该推荐意见达成共识。最终 16 条推荐意见均达成共识。

本共识旨在为我国各级医疗机构的神经内科、神经外科、癫痫专科、基层全科医务人员提供实践参考。推荐意见的目标适用人群为成年癫痫患者。

2 AMPA 受体与吡仑帕奈作用机制

中枢神经系统兴奋性/抑制性神经递质不平衡是癫痫的主要发病机制之一。中枢神经系统中

主要的抑制性和兴奋性神经递质分别为 γ -氨基丁酸（Gamma-aminobutyric acid, GABA）和谷氨酸（Glutamate, Glu）^[17]。Glu 受体的表达和/或功能上调被认为与癫痫发作有关。Glu 受体分为离子型和代谢型，前者又包括 AMPA 受体、N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartate, NMDA）受体和海藻氨酸（Kainate, KA）受体^[18]。当 AMPA 受体被阻断时，癫痫同步化放电会受到影响；而阻断 KA 受体对癫痫放电没有影响；NMDA 阻断剂不能完全消除癫痫样放电，甚至可能加重癫痫发作^[19]。

吡仑帕奈是目前临床上唯一被批准治疗癫痫发作的非竞争性 AMPA 受体拮抗剂，通过非竞争性结合突触后膜 AMPA 受体，阻断 Glu 递质的兴奋作用，发挥抗癫痫发作的作用^[20]。2012 年，吡仑帕奈在全球多个国家被批准用于治疗不同类型的癫痫发作。截至目前，中国已获批成人和 4 岁及以上儿童癫痫局灶性发作（伴有或不伴有进展为双侧强直阵挛发作）的单药或添加治疗、成人和 12 岁及以上儿童癫痫原发性全面性强直阵挛发作（Generalised tonic clonic seizure, GTCS）添加治疗的适应症^[21]。SIGN、NICE 和 AAN/AES 指南中吡仑帕奈作为添加治疗被积极推荐。鉴于临床研究证据、诊疗经验积累，2023 年中国《临床诊疗指南：癫痫分册》推荐吡仑帕奈作为局灶性癫痫发作（Focal-onset seizures, FOS）一线治疗药物及多种癫痫发作的添加治疗药物^[22]。

此外, Glu 过度释放和受体激活还会引起神经细胞损伤、海马神经元重塑, 与缺血性脑卒中、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、脑肿瘤、颅脑损伤等疾病导致的癫痫发生存在潜在联系, 同时与癫痫共病睡眠障碍、共病偏头痛等也存在密切联系^[20]。目前临床前及临床研究中使用 AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈, 来针对 Glu 受体这一潜在的继发性癫痫及相关共患病的治疗靶点, 减少 Glu 释放的兴奋性, 在控制癫痫发作的同时, 共患病也可能从治疗中获益。

3 吡仑帕奈在成人癫痫患者中的应用推荐

3.1 局灶性起源的癫痫发作

3.1.1 单药治疗 多项国内外真实世界研究均证实吡仑帕奈可以作为初始单药治疗 FOS^[23]。2023 年中国《临床诊疗指南: 癫痫分册》已经推荐吡仑帕奈作为局灶性发作一线治疗药物^[22]。FREEDOM 研究 (NCT03201900) 为一项单臂 III 期研究, 观察 89 例吡仑帕奈单药治疗局灶性发作或局灶起源进展为双侧强直-阵挛发作 (Focal to bilateral tonic-clonic seizure, FBTCS) 的成人 FOS 患者的疗效和安全性。结果显示, 73 例纳入有效性分析的患者中吡仑帕奈单药治疗 6 个月的癫痫无发作率分别为 63.0% (4 mg/d) 和 74.0% (4 mg/d 或 8 mg/d); 该研究还发现, FBTCS 患者 (n=48) 经吡仑帕奈单药治疗可达到更高无发作率^[24] (III 级证据)。中国一项单中心、前瞻性、真实世界观察性研究中, 70 例 FOS 患者 (56 例成人) 经吡仑帕奈单药治疗 6、12 个月的保留率分别为 78.6% 和 70.0%, 癫痫无发作率分别为 69.84% 和 65.08%^[25] (III 级证据)。

3.1.2 添加治疗 吡仑帕奈作为成人 FOS 添加治疗药物在 2018 年 AAN/AES 指南中获得 A 级推荐^[16]。一项 Cochrane 系统综述和 Meta 分析纳入 7 项随机对照研究 (Randomized controlled trial, RCTs), 共 2 524 例 FOS 患者, 结果显示, 与安慰剂相比, 吡仑帕奈添加治疗显著增加难治性 FOS 患者 50% 有效率 [RR=1.67, 95%CI (1.43, 1.95)] 及癫痫无发作率 [RR=2.50, 95%CI (1.38, 4.54)]^[26] (I 级证据)。吡仑帕奈添加治疗难治性 FOS 可以获得长期有效性, 4 年 50% 有效率、75% 有效率以及无发作率分别可达 59.5%、45.3%、和 18.4%^[27] (II 级证据)。中国开展一项 IV 期研究显示, 在 ≥12 岁的 159 例 FOS 伴或不伴 FBTCS 的患者中, 吡仑帕奈作为首个添加治疗药物 50% 有效率达 67.9%, 无发作率达 30.5%, FBTCS 无发作率达 76%^[28] (III 级证据)。

吡仑帕奈添加时机对癫痫患者疗效可能存在不同。3 项 III 期随机双盲安慰剂对照研究 (304/305/306) 的事后分析显示在 1 480 例 ≥12 岁 FOS 患者中, 基线时服用 1 种 ASMs 的患者比基线时服用 3 种 ASMs 的患者更有可能减少癫痫发作频率 ($P<0.02$), 并提高 50% 有效率 ($P<0.02$)^[29] (II 级证据)。

专家共识意见一:

推荐吡仑帕奈可作为 FOS, 尤其是伴有 FBTCS 患者的初始单药或一线添加药物。

3.2 全面性起源的癫痫发作

3.2.1 全面性强直-阵挛发作 基于多项 I 级证据, 吡仑帕奈被 2022 年 NICE 指南推荐作为 GTCS 的一线添加治疗药物^[15]。一项多中心随机、双盲、安慰剂对照研究 (332 研究) 共纳入 162 例 ≥12 岁 GTCS 患者, 吡仑帕奈组癫痫发作次数减少 50% 以上的比例显著高于安慰剂组 (64.2% vs. 39.5%, $P=0.0019$), 并且在维持治疗期间, 吡仑帕奈组 GTCS 达到无发作的比例也显著高于安慰剂组 (30.9% vs. 12.3%, $P=0.0042$)^[30] (I 级证据)。中国人群的 III 期双盲开放标签研究显示: 吡仑帕奈治疗后 GTCS 发作频率下降的中位百分率和下降 50% 以上的患者比例均显著优于安慰剂组, 分别为 61.1% vs. 33.3% 和 82.6% vs. 37.9%^[31] (II 级证据)。

3.2.2 肌阵挛发作和/或失神发作 成人肌阵挛发作及失神发作发生率较低, 部分参考青少年人群研究数据。对于肌阵挛和失神发作, Na⁺通道阻滞剂如卡马西平、奥卡西平和苯妥英钠可能会加重其发作, 也有报道显示拉莫三嗪可能会加重肌阵挛发作^[32]。PERMIT 研究为来自 17 个国家 44 项研究汇总的真实世界研究, 共包含 156 例有肌阵挛发作的患者, 对 142 例患者的有效性和 156 例患者的安全性/耐受性进行了评估, 结果显示经吡仑帕奈添加治疗 12 个月时缓解率和癫痫无发作率分别为 89.5% 和 68.8%, 最后一次随访时分别为 85.9% 和 63.4%^[33] (III 级证据)。一项事后分析显示 163 例年龄 ≥12 岁有肌阵挛和/或失神发作的特发性全面性癫痫 (Idiopathic generalized epilepsy, IGE) 患者, 经吡仑帕奈添加治疗后, 肌阵挛发作的每 28 d 发作天数从基线 3.7 d 下降至 0.9 d; 失神发作的每 28 d 发作天数从基线 5.1 d 下降到 1.2 d; 癫痫无发作率分别为 16.7% 和 13.0% (肌阵挛发作) 及 22.2% 和 12.1% (失神发作)^[34] (II 级证据)。

专家共识意见二:

吡仑帕奈显著减少 GTCS, 不加重肌阵挛和/或

失神发作,作为广谱 ASM,推荐吡仑帕奈作为 IGE 的一线添加药物。

3.3 特殊类型癫痫综合征

虽然,成人癫痫综合征并不常见,但伴海马硬化的内侧颞叶癫痫 (Medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS)、睡眠相关过度运动性癫痫 (Sleep-related hypermotor epilepsy, SHE) 是可能发生在成人阶段的几种癫痫综合征,并且成为耐药性癫痫的比例很高。

3.3.1 伴海马硬化的内侧颞叶癫痫 MTLE-HS 是一种以局灶性发作为主要表现的综合征。重组的致病性海马区 AMPA 受体表达增强,因此 AMPA 受体拮抗剂可能对内侧颞叶结构性病因癫痫具有很高的潜在作用^[35]。一项观察性研究评估吡仑帕奈作为首个添加药物对 MTLE-HS 的疗效:在治疗 3 个月时,20 例患者中有 14 例癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$,其中 6 例达到无发作;6 例患者改为吡仑帕奈单药治疗后有 5 例未再发作;而将吡仑帕奈作为晚期添加治疗的 17 例患者中仅 23.5% 达到癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$,且没有患者达到无发作^[36] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见三:

推荐吡仑帕奈可以作为 MTLE-HS 患者术前治疗药物使用。

3.3.2 睡眠相关过度运动性癫痫 睡眠相关癫痫 (Sleep related epilepsy, SRE) 可增加癫痫患者死亡风险,充分控制睡眠期间的癫痫发作,特别是 GTCS,可降低癫痫不明原因猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 的风险^[37]。SHE 为常伴随不对称性强直或张力障碍性姿势的局灶性癫痫综合征,以睡眠期间发生“过度运动”为主要特征^[38]。一项回顾性研究纳入经吡仑帕奈添加治疗的 14 例耐药 SHE 患者,结果显示 10 例对吡仑帕奈治疗有效,其中 6 例 (60%) 无发作时间超过 6 个月,吡仑帕奈使用的平均时长为 (24.6 \pm 15.7) 个月^[39] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见四:

推荐吡仑帕奈作为 SHE 患者的添加治疗药物。

3.3.3 进行性肌阵挛癫痫 进行性肌阵挛癫痫 (Progressive myoclonic epilepsy, PME) 为发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathies, DEE) 之一,多为药物难治性癫痫,总体预后不良。

一项意大利多中心研究纳入了 49 例年龄在 (36.6 \pm 15.6) 岁的各种病因 PME 患者。吡仑帕奈添

加治疗 4~6 个月后使用最小肌阵挛量表和统一肌阵挛评分表评估显示吡仑帕奈显著降低了肌阵挛的严重程度,其中“动作性肌阵挛”显示明显改善^[40] (Ⅲ级证据)。另外一项纳入 27 项研究,共 260 例患者的系统评价表明吡仑帕奈能有效治疗耐药性肌阵挛性癫痫发作和症状性肌阵挛,对于左乙拉西坦或者丙戊酸治疗无效的患者仍然有效^[41] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见五:

推荐吡仑帕奈作为添加药物用于治疗 PME 患者的肌阵挛发作。

3.4 癫痫持续状态

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 的发病率为每年 10/10 万~20/10 万,其中 12%~48% 的病例会形成难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE), 15%~22% 进展为超难治性癫痫持续状态 (Super-refractory status epilepticus, SRSE)^[42, 43]。SRSE 的 3 个月死亡率高达 36%^[44]。

一项纳入 21 项研究系统评价,共涉及 368 例 11 月龄~99 岁的 SE 患者。大多数为 RSE ($n=220$) 和 SRSE ($n=70$),且与结构性病因 ($n=218$) 相关,在吡仑帕奈之前使用的 ASMs 和/或麻醉剂的数量为 1~13 种,汇总结果显示共有 119 例 (36.6%) 经吡仑帕奈 (2~36 mg) 治疗后有效 (达到 $\geq 50\%$ 有效率)^[45] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见六:

推荐吡仑帕奈用于 SE/RSE 的添加治疗,对于多种 ASMs 治疗失败的 SRSE 患者也可考虑使用。

3.5 吡仑帕奈在多种病因继发性癫痫中作用

脑外伤、脑血管疾病及脑炎是成人癫痫常见病因^[3]。对癫痫的病因进行分类有助于个体化地针对病因选择更合适 ASMs 治疗。与其它 ASMs 不同的是,吡仑帕奈作为非竞争性 AMPA 受体拮抗剂,除了对癫痫发作本身的影响外, Glu、AMPA 受体拮抗机制与癫痫病因的发生发展也密切相关。

3.5.1 脑肿瘤相关癫痫 临床前研究显示吡仑帕奈可防止离体人肿瘤周围脑组织切片中的癫痫样放电、抑制胶质瘤细胞增殖、降低神经胶质瘤细胞中电压门控 Na⁺ 电流的峰值和晚期成分、降低胶质瘤细胞对葡萄糖的摄取^[46]。一项系统评价纳入 8 项吡仑帕奈添加治疗脑肿瘤相关癫痫 (Brain tumor-related epilepsy, BTRE) 的临床研究,累积发作频率降低 $\geq 50\%$ 的患者比例为 86.4% (89/103),所有患者中 45% (50/111) 实现癫痫无发作^[47] (Ⅲ级证据)。其中,PERADET 研究是最大且唯一的多中

心前瞻性研究, 该研究共纳入 36 例接受吡仑帕奈添加治疗的 BTRE 患者, 在 12 个月随访结束时, 50% 有效率(癫痫发作频率降低 \geq 50%)为 66.6%, 其中 25% 患者达到癫痫无发作, 纳入符合方案分析集中的 21 例患者 50% 有效率为 90.4%, 其中 33.3% 无癫痫发作。30.6% 的患者出现不良事件, 但无严重不良事件(Serious adverse event, SAE), 总体耐受性良好^[48](Ⅲ级证据)。目前相关研究主要集中在吡仑帕奈对于 BTRE 相关癫痫的疗效, 其抗肿瘤活性尚不清楚。

专家共识意见七:

推荐吡仑帕奈可以用于 BTRE 治疗。

3.5.2 卒中后癫痫 早期实验显示 AMPA 受体拮抗剂在脑卒中和缺血模型中具有神经保护作用^[49]。在缺血性脑卒中模型中, 细胞外 Glu 在缺血后迅速升高, 再灌注后下降, 过量释放的 Glu 介导 AMPA 等受体过度激活在缺血诱导的神经元死亡中起核心作用^[50]。临床前研究显示吡仑帕奈能降低脑梗死体积、脑水肿、神经元凋亡以及促炎细胞因子表达等, 并通过 claudin-5 介导的血脑屏障通透性调节保护缺血性卒中^[51-53](Ⅳ级证据)。2024 年发表的一项回顾性研究纳入了 58 例卒中后癫痫(Post-stroke epilepsy, PSE)患者, 其中 13 例接受了吡仑帕奈单药治疗, 45 例接受了添加治疗。6 个月的随访结果显示: 吡仑帕奈在 3、6 个月时的保留率分别为 94.8% 和 84.5%。其中添加治疗组中, 3、6 个月有效率分别为 66.7% 和 78.6%, 而单药治疗组的有效率分别为 80.0% 和 85.7%。总体癫痫发作频率降低 \geq 50% 的比率在 3、6 个月分别为 69.1% 和 79.6%^[54](Ⅲ级证据)。

专家共识意见八:

推荐吡仑帕奈可以用于 PSE 治疗。

3.5.3 自身免疫性脑炎相关癫痫发作 自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)的癫痫发作一般对于 ASMs 反应较差, 可选用广谱 ASMs。但需要注意的是奥卡西平可能诱发或者加重低钠血症; 抗 LGI1 抗体相关 AE 患者的特异质不良反应发生率较高, 因此在选择 ASMs 时, 需要特别注意皮疹的不良反应^[55]。吡仑帕奈通过对 AMPA 受体的高度选择和非竞争性拮抗直接减弱由 Glu 和 Ca^{2+} 内流引起的神经过度兴奋性, 从而可能抑制 AE 相关癫痫发作。两篇病例分别报道了一例 26 岁抗 NMDA 受体脑炎女性患者及一例 62 岁抗 AMPA 受体脑炎男性患者添加吡仑帕奈后癫痫发作和异常行为迅速消失^[56, 57](Ⅳ级证据)。

专家共识意见九:

推荐吡仑帕奈用于 AE 相关癫痫发作。

3.5.4 阿尔茨海默病合并癫痫 β -淀粉样蛋白的过度胞吞和裂解会导致 AMPA 受体在突触后膜缺失, 引起突触损伤和功能障碍。 Ca^{2+} 通透性 AMPA 受体亚型的过度激活能导致神经元的功能障碍甚至死亡^[58]。此外, AMPA 受体还参与 tau 蛋白的异常磷酸化及神经原纤维缠结的形成, 因而突触后膜 AMPA 受体数目和功能异常可能是导致 AD 发生的重要环节之一^[59, 60]。但应用吡仑帕奈治疗神经退行性疾病相关癫痫的临床资料缺乏。一项病例报道一例患有严重 AD 痴呆、伴精神症状和难治性肌阵挛性癫痫的 89 岁女性患者接受了吡仑帕奈添加治疗后, 肌阵挛发作和精神症状得到改善^[61](Ⅳ级证据)。吡仑帕奈可能有助于控制 AD 相关癫痫, 但有必要对足够数量患者进行严格设计的临床研究证实。

专家共识意见十:

吡仑帕奈可能有助于控制 AD 相关癫痫, 但有待更进一步临床研究证实。

3.6 吡仑帕奈对癫痫共患病的影响

随着对癫痫的不断了解, 癫痫共患病也成为了关注的重点, 69.9% 的癫痫患者有一种或多种共病, 癫痫患者的共病率是一般人群的 8 倍^[62]。睡眠障碍、偏头痛、认知与行为障碍和焦虑抑郁等都是常见的癫痫共患病^[3], 目前的临床研究表明吡仑帕奈在癫痫共患病治疗中具有积极作用和应用前景。

3.6.1 癫痫共病睡眠障碍 癫痫的发作可导致患者出现睡眠结构紊乱与睡眠质量降低^[63]。反之, 睡眠障碍可导致痫样放电甚至引起癫痫发作, 严重影响患者生活质量^[64]。在对癫痫进行药物治疗时, 应兼顾其对睡眠的影响。一项中国前瞻性真实世界研究显示: 吡仑帕奈单药治疗 SRE 患者的癫痫无发作率显著高于非 SRE 组, 治疗依从性也更高^[65](Ⅲ级证据)。一项评价 25 种 ASMs 对癫痫患者睡眠结构和日间嗜睡影响的系统文献综述显示: 与其它 ASMs 相比吡仑帕奈可以降低失眠发生率^[66, 67](Ⅲ级证据)。2020 年发表的一项前瞻性开放标签研究发现: 吡仑帕奈添加治疗后平均总睡眠时间、睡眠潜伏期、睡眠效率、睡眠维持指数、睡眠开始后的苏醒时间和 N3 睡眠阶段的持续时间均得到显著改善^[68](Ⅲ级证据)。

专家共识意见十一:

推荐吡仑帕奈作为共病睡眠障碍或伴有夜间

发作的癫痫患者的一线 ASMs。

3.6.2 癫痫共病认知障碍 认知功能障碍是癫痫常见并发症。临床实践中应尽量选用不损害认知功能的 ASMs。一项 RCT 评价了添加吡仑帕奈对 FOS 患者认知功能的影响, 结果表明吡仑帕奈和安慰剂对患者的整体认知功能方面无差异^[69] (I 级证据)。一项系统综述纳入 9 项研究 241 例添加吡仑帕奈治疗的癫痫患者 (54% 为成人), 通过客观标准化神经心理学测量评估吡仑帕奈对认知影响, 总体结果没有发现添加吡仑帕奈后会引引起系统性认知恶化或改善^[70] (III 级证据)。

专家共识意见十二:

吡仑帕奈对总体认知功能的影响是中性的, 没有系统性认知恶化或改善, 推荐可用于共病认知障碍的癫痫患者。

3.6.3 癫痫共病偏头痛 偏头痛与癫痫两者都和神经递质介导的神经元过度兴奋、突触传递中兴奋性 (Glu 释放过多) 和抑制性 (GABA 水平降低) 信号之间的不平衡以及离子通道功能障碍有关。吡仑帕奈通过非竞争性拮抗 AMPA 受体阻断 Glu 兴奋作用进而可能改善偏头痛^[71]。一项多中心前瞻性研究观察了吡仑帕奈对癫痫合并偏头痛的影响, 27 例使用吡仑帕奈联合治疗的患者在 6、12 个月随访时不仅癫痫发作显著减少, 而且偏头痛发作和每月使用止痛药物次数也显著减少^[72] (III 级证据)。

专家共识意见十三:

推荐吡仑帕奈可以用于癫痫共病偏头痛患者以减少癫痫发作同时减少偏头痛发作。

4 吡仑帕奈的安全性

总体而言, 吡仑帕奈耐受性和安全性良好。与其它 ASMs 一样, 吡仑帕奈可引起剂量相关的不良反应。III 期临床研究 304/305/306 汇总分析显示: 在接受吡仑帕奈 4~12 mg 治疗的患者中, 最常见不良反应为头晕 (4、8 和 12 mg 组分别为 16%、32% 和 43%, 安慰剂组为 9%)、嗜睡 (9%、16% 和 18%, 安慰剂组为 7%)、疲劳 (8%、8% 和 12%, 安慰剂组为 5%)、易激惹 (4%、7% 和 12%, 安慰剂组为 3%)、恶心 (3%、6% 和 8%, 安慰剂组为 5%) 和跌倒 (2%、5% 和 10%, 安慰剂组为 3%)^[73] (II 级证据)。不良反应多出现在滴定期, 并随着治疗时间延长而逐渐耐受。为期 3 年长期随访显示因严重不良反应导致停用的患者比例为 0.4%^[74] (III 级证据)。

由于在注册研究中吡仑帕奈组观察到比安慰剂组发生率更高的严重精神与行为不良事件, 如敌

意/攻击行为等, 并且随着剂量的增加而增加。因此, 美国 FDA 在 2016 年 5 月 19 日更新吡仑帕奈说明书, 增加了接受该药治疗患者有可能出现严重或危及生命的精神和行为不良反应 (包括攻击性、敌意、易激惹、愤怒、杀人意念等) 的特别警示, 要求用药期间和停药后注意监测^[75]。对 3 项注册研究 (304/305/306) 进行开放标签长期随访发现 (307 研究), 1 216 例患者随访 3 年共有 47 例 (3.9%) 患者发生精神 SAE (其中 10 例患者有超过一种不同精神 SAE); 12 例 (1.0%) 患者发生攻击行为 (包括攻击行为和攻击行为加重), 6 例 (0.5%) 出现精神障碍和自杀意念; 情感性障碍、抑郁和自杀企图各发生 4 例 (0.3%), 妄想症 3 例 (0.2%); 2 例 (0.2%) 患者出现异常行为、急性精神病、躁动和定向障碍。而进一步分析发现, 47 例发生精神 SAE 及 12 例出现攻击行为 SAE 的患者中, 分别有 20 例 (42.6%) 及 6 例 (50%) 既往均存在精神疾病史^[74] (III 级证据)。

专家共识意见十四:

头晕、嗜睡、易激惹是吡仑帕奈的常见不良反应, 多与剂量相关。建议低起始剂量 (≤ 2 mg)、缓慢加量 (间隔 ≥ 2 周), 以降低不良反应的发生率及减轻严重程度。

临床医生决定使用吡仑帕奈时, 应充分评估患者既往是否存在任何精神疾病史。尽管治疗期间精神、神经系统严重不良事件并不常见, 但仍需密切监测。一旦出现抑郁、自杀倾向等, 应及时停止用药。

5 吡仑帕奈在特殊人群中的应用

5.1 老年癫痫患者

年龄会影响 ASMs 的药代动力学、药效和不良反应。部分 ASMs 会诱导或抑制肝细胞色素 P450 酶 (Cytochrome P450), 导致有害的代谢或药物相互作用, 这是老年癫痫患者需要关注的问题。吡仑帕奈经肝 CYP3A4 (Cytochrome P450 3A4) 和 CYP3A5 (Cytochrome P450 3A5) 酶代谢, 其代谢产物 70% 经肠道排泄, 30% 经肾排泄, 血浆半衰期约为 105h, 每日一次的使用方法可以提高老年患者治疗依从性^[76]。PERMIT 扩展研究是一项对年龄分层的真实世界数据分析, 共纳入 394 例 (5.9%) ≥ 65 岁老年癫痫患者, 在老年 FOS 人群中的 12 个月有效率优于总体人群 [74.2% (112/151) vs. 54.6% (998/1829)]; 不同年龄组不良事件发生率无统计学差异, 但随着年龄的增长, 不良事件发生率呈上

升趋势, ≥65岁老年患者中发生头晕、嗜睡及站立不稳/共济失调比例更高(>5%)^[77](Ⅲ级证据)。回顾性观察性研究(FYDATA)同样发现年龄≥65岁的患者($n=25$)比年龄≤65岁的患者($n=439$)有效率更高^[78](Ⅲ级证据)。

专家共识建议十五:

推荐老年癫痫患者使用吡仑帕奈控制癫痫发作,但应充分评估跌倒风险后使用。缓慢滴定、睡前服药以减少头晕、站立不稳/共济失调发生。

5.2 女性癫痫患者

癫痫发作及ASMs会对女性激素水平、妊娠、哺乳产生影响。根据对Ⅲ期数据进行性别分组的分析发现:吡仑帕奈在女性患者中的清除率较男性患者降低17%(0.605 L/h vs. 0.730 L/h),使女性患者中吡仑帕奈暴露量轻度升高,从而获得较高的应答率^[79](Ⅱ级证据)。两组耐受性总体相似,但头晕和头痛在女性患者中更容易出现。

作为第三代ASMs,在北美妊娠登记数据库尚未报道吡仑帕奈相关数据^[80, 81]。由欧洲发起的国际妊娠登记中截至2023年11月共登记2例吡仑帕奈单药及36例吡仑帕奈添加治疗的妊娠女性,但未报道结局^[82, 83]。参考Vazquez等^[84]从卫材全球安全数据库中收集的数据,截至2018年8月31日90例接受吡仑帕奈治疗过的女性共产生96次怀孕,其中71例已报告结局:43例达到足月妊娠,28例未足月[人工流产18例、自然流产6例、不完全自然流产2例、早产1例、死产1例(法洛四联症)],失访18例,仍在进行中7例。其中5例出现不良事件,两名婴儿Apgar评分低(没有同时使用其它ASMs)被认为可能与吡仑帕奈有关。在足月顺产婴儿中没有其他畸形或出生缺陷的报道。29%女性为吡仑帕奈单药治疗,但由于缺乏数据,吡仑帕奈单药治疗情况无法得到证实^[84](Ⅲ级证据)。

最近的一篇文献报道了4例接受吡仑帕奈治疗的孕妇情况,其中3例在整个妊娠期间接受吡仑帕奈作为添加治疗,1例在妊娠第13周开始接受吡仑帕奈单药治疗。所有妊娠结局良好,随访期间新生儿未出现任何重大先天性畸形、低Apgar评分、异常生理参数或胎儿病理^[85](Ⅳ级证据)。

专家共识建议十六:

尽管部分数据表明吡仑帕奈对患者和胎儿可能是安全且耐受的,但由于病例有限,对于妊娠女性使用仍需充分评估后使用,并且也需关注是否会对儿童后期神经发育造成负性影响。

6 吡仑帕奈的临床应用指导

6.1 起始剂量

参考《亚洲癫痫患者吡仑帕奈优化使用专家建议》及其后的相关研究,专家组建议中国成人癫痫患者吡仑帕奈的最佳起始剂量为2 mg/d^[86];对于老年患者,可将起始剂量改为1 mg/d^[87]。

6.2 加量间隔

专家组建议采用慢速滴定策略,每2周或更长的时间间隔增加每日剂量2 mg。对于老年患者或起始发生不良反应者,可每2周增加1 mg。对于同时使用酶诱导的ASMs、SE和其他紧急情况、严重癫痫、癫痫频繁发作或术后相关癫痫的患者,可考虑快速滴定^[86, 87]。

6.3 维持剂量

2010年ILAE关于治疗剂量推荐最低标准为50%限定日剂量(50% defined daily dose, 50% DDD)^[88, 89]。WHO规定的吡仑帕奈DDD为8 mg。结合吡仑帕奈说明书,建议吡仑帕奈在成人癫痫患者中维持剂量为4~8 mg/d,最低维持剂量应不低于4 mg(50% DDD)^[21, 86, 88, 89]。如8 mg/d不能耐受,在癫痫发作控制情况下,吡仑帕奈维持剂量≤6 mg/d能获得更好耐受。欧洲汇总数据中≥65岁($n=134$)患者的平均用药剂量为6 mg/d,低于总体人群8 mg/d^[90]。酶诱导ASMs可降低吡仑帕奈浓度,建议吡仑帕奈联用酶诱导ASMs时使用更高维持剂量,同时注意观察不良反应的发生。

6.4 漏服药物

根据吡仑帕奈药代动力学,如果单次漏服,由于吡仑帕奈半衰期长达105 h,患者可等待至预定时间服用下一次剂量。

7 总结

以吡仑帕奈为代表的非竞争性AMPA受体拮抗剂在成人癫痫中疗效确切,总体安全性与耐受性良好。临床实践中可作为FOS的初始单药及GTCS的添加应用,对于部分癫痫综合征或有多种发作形式的患者也可考虑早期使用。短期不良反应多和剂量相关,低剂量起始、缓慢加量的治疗策略可以减少发生,需密切关注其精神神经系统不良反应。此外,吡仑帕奈可为多种成人癫痫病因及共患病患者带来更多获益,值得进一步深入研究和临床推广使用(具体推荐意见总结见表2)。

表 2 吡仑帕奈治疗成人癫痫的推荐意见

	推荐意见	证据级别	共识率
1	局灶性起源的癫痫发作	推荐吡仑帕奈作为FOS, 尤其是伴有FBTCS患者的初始单药或一线添加药物	I - III 96.08%
2	全面性起源的癫痫发作	吡仑帕奈显著减少GTCS, 不加重肌阵挛和/或失神发作, 作为广谱ASM, 推荐吡仑帕奈作为IGE的一线添加药物	I - III 97.06%
3	伴海马硬化的内侧颞叶癫痫	推荐吡仑帕奈可以作为MTLE-HS患者术前治疗药物使用	III 92.15%
4	睡眠相关过度运动性癫痫	推荐吡仑帕奈作为SHE患者的添加治疗药物	III 98.04%
5	进行性肌阵挛癫痫	推荐吡仑帕奈作为添加药物用于治疗PME患者的肌阵挛发作	III 94.12%
6	癫痫持续状态	推荐吡仑帕奈用于SE/RSE的添加治疗, 对于多种ASMs治疗失败的SRSE患者也可考虑使用。	III 93.13%
7	脑肿瘤相关癫痫	推荐吡仑帕奈可以用于BTRE治疗	III 93.14%
8	卒中后癫痫	推荐吡仑帕奈可以用于PSE治疗	III - IV 91.18%
9	自身免疫性脑炎相关癫痫发作	推荐吡仑帕奈用于AE相关癫痫发作	IV 87.26%
10	阿尔茨海默病合并癫痫	吡仑帕奈可能有助于控制AD相关癫痫, 但有待更进一步临床研究证实	IV 77.45%
11	癫痫共病睡眠障碍	推荐吡仑帕奈作为共病睡眠障碍或伴有夜间发作的癫痫患者的一线ASMs	III 91.17%
12	癫痫共病认知障碍	吡仑帕奈对总体认知功能的影响是中性的, 没有系统性认知恶化或改善, 推荐用于共病认知障碍的癫痫患者	I - III 85.3%
13	癫痫共病偏头痛	推荐吡仑帕奈可以用于癫痫共病偏头痛患者以减少癫痫发作同时减少偏头痛发作	III 83.33%
14	安全性	头晕、嗜睡、易激惹是吡仑帕奈的常见不良反应, 多与剂量相关。建议低起始剂量(≤2 mg)、缓慢加量(间隔≥2周), 以降低不良反应发生率及减轻严重程度 临床医生决定使用吡仑帕奈时, 应充分评估患者既往是否存在任何精神疾病史。尽管治疗期间精神、神经系统严重不良事件并不常见, 但仍需密切监测。一旦出现抑郁、自杀倾向等, 应及时停止用药	II - III 99.02%
15	老年癫痫患者	推荐老年癫痫患者使用吡仑帕奈控制癫痫发作, 但应充分评估跌倒风险后使用。缓慢滴定、睡前服药以减少头晕、站立不稳/共济失调发生	III 94.12%
16	女性癫痫患者	尽管部分数据表明吡仑帕奈对患者和胎儿可能是安全且耐受的, 但由于病例有限, 对于妊娠女性使用仍需充分评估后使用, 并且也需关注是否会对儿童后期神经发育造成负性影响	II - IV 89.22%

共识顾问: 周东(四川大学华西医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、Patrick Kwan (Monash University)

核心专家组: 王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、周列民(中山大学附属第七医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、周健(首都医科大学附属三博脑科医院)

药物治疗专业委员会成员(按姓名拼音顺序排列): 操德智(深圳市儿童医院)、陈树达(中山大学附属第七医院)、陈文武(河南大学第一附属医院)、陈旭勤(上海交通大学附属儿童医院)、程继明(银川市第一人民医院)、戴园园(徐州医科大学附属医院)、狄政莉(西安市中心医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、冯占辉(贵州医科大学附属医院)、高志伟(南通大学附属医院)、龚守会(襄阳市中心医院)、苟玉兰(武汉市第一医院)、顾仁骏(新乡医学院第二附属医院)、郭珍立(湖北省中西医结合医院)、韩雁冰(昆

明医科大学第一附属医院)、郝卫成(山西医科大学第二医院西院)、郝云鹏(吉林大学第一医院)、何素丽(汕头大学医学院第一附属医院)、胡小伟(苏州大学附属第一医院)、贾丽景(河北医科大学第二医院)、江佩芳(浙江大学医学院附属儿童医院)、景玮(山西白求恩医院)、李东(天津市儿童医院)、李玲(山东大学齐鲁医院青岛分院)、李强(贵阳市妇幼保健院)、李天富(首都医科大学三博脑科医院)、李杏(广西医科大学第一附属医院)、林华(首都医科大学宣武医院)、刘爱华(首都医科大学宣武医院)、刘鼎(中南大学湘雅三医院)、刘姝(海南医学院第二附属医院)、刘松岩(吉林大学中日联谊医院)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院)、刘晓艳(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘学伍(山东第一医科大学附属省立医院)、刘亚青(兰州大学第二医院)、刘长青(首都医科大学附属北京朝阳医院)、卢强(北京协和医院)、罗蓉(四川大学华西第二

医院)、马磊(空军军医大学第一附属医院)、马莎(云南省第一人民医院)、彭瑞强(厦门医学院附属第二医院)、尚伟(山东大学第二医院)、宋毅军(中国医学科学院血液病医院)、孙美珍(山西医科大学第一医院)、孙素真(河北省儿童医院)、孙文秀(山东第一医科大学附属省立医院)、唐丽瓿(青岛大学附属医院)、田鑫(重庆医科大学附属第一医院)、王海祥(清华大学玉泉医院)、王立瑶(沈阳市第五人民医院)、王梦阳(首都医科大学三博脑科医院)、王守磊(青海省妇女儿童医院)、王薇薇(北京大学第一医院)、王湘庆(中国人民解放军总医院第一医学中心)、王新施(温州医科大学附属第一医院)、王旭(首都医科大学附属北京儿童医院)、王勋(哈尔滨医科大学附属第一医院)、王莹(四川省人民医院)、王颖(兰州大学第一医院)、王赞(吉林大学第一医院)、王中原(南京大学医学院附属鼓楼医院)、魏文玺(呼和浩特市第一医院)、吴晔(北京大学第一医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、肖小华(深圳市第二人民医院)、肖哲曼(武汉大学人民医院)、谢旭芳(南昌大学第一附属医院)、徐惠琴(温州医科大学附属第一医院)、徐建洋(淮安市第三人民医院)、徐三清(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、徐祖才(遵义医科大学附属医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、薛红(贵州中医药大学第二附属医院)、鄢波(四川大学华西医院)、严雯(兰州市第一人民医院)、杨丽白(山西白求恩医院)、杨莉(首都医科大学附属北京天坛医院)、杨小枫(广州国家实验室)、易咏红(广州医科大学附属第二医院)、于云莉(贵州医科大学附属第一医院)、原丽英(中国医科大学附属第一医院)、岳伟(天津市环湖医院)、翟琼香(广东省人民医院)、张春青(陆军军医大学第二附属医院)、张鸿(中国医科大学附属盛京医院)、张建磊(河南大学淮河医院)、张锦凤(包头市中心医院)、张黎明(哈尔滨医科大学附属第一医院)、张宇昕(广东省人民医院)、赵虹(哈尔滨医科大学附属第四医院)、赵晶(南昌大学第二附属医院)、赵婷(河南省人民医院)、郑乃智(青岛市市立医院)、周克英(深圳市人民医院)、周珊珊(哈尔滨医科大学附属第一医院)、朱雷(安徽医科大学第二附属医院)、朱延梅(哈尔滨医科大学附属第二医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Epilepsy: a public health imperative. Summary. [Z]//WHO. <https://www.ilae.org>. 2019.
- Liu W, Xu Y, Lin Y, *et al*. Burden of epilepsy in China and its provinces, 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Chinese Medical Journal*, 2023, 136(3): 305-312.
- Yu P, Zhou D, Liao W, *et al*. An investigation of the characteristics of outpatients with epilepsy and antiepileptic drug utilization in a multicenter cross-sectional study in China. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 126-132.
- Ding D, Zhou D, Sander JW, *et al*. Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- Hong Z, Qu B, Wu XT, *et al*. Economic burden of epilepsy in a developing country: a retrospective cost analysis in China. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2192-2198.
- Mu J, Liu L, Zhang Q, *et al*. Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology*, 2011, 77(2): 132-137.
- 成人癫痫患者长程管理共识专家协作组. 关于成人癫痫患者长程管理的专家共识. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 496-499.
- Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 2000, 9(7): 464-468.
- Hakeem H, Alsouk BA, Kwan P, *et al*. Should substitution monotherapy or combination therapy be used after failure of the first antiseizure medication? Observations from a 30-year cohort study. *Epilepsia*, 2023, 64(5): 1248-1258.
- Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(2): 185-190.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al*. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81.
- Sign. SIGN 143 Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh, 2015: 1-94.
- Gonzalez-Viana E, Sen A, Bonnon A, *et al*. Epilepsies in children, young people, and adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2022, 378: 1446.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 82-90.
- Zhang Y, Gao B, Zheng F, *et al*. The phosphodiesterase 10A inhibitor PF-2545920 enhances hippocampal excitability and seizure activity involving the upregulation of GluA1 and NR2A in post-synaptic densities. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 100.
- Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res*, 1999, 36(2-3): 189-204.
- Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, 6(5): a022780.
- Di Bonaventura C, Labate A, Maschio M, *et al*. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2017, 18(16): 1751-1764.

- 21 卫材(中国)药业有限公司. 吡仑帕奈片说明书: [S]. 2020.
- 22 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2023修订版). 北京: 人民出版社, 2023.
- 23 Yamamoto T, Gil-Nagel A, Wheless JW, *et al.* Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: Clinical trial and real-world evidence. *Epilepsy Behav*, 2022, 136: 108885.
- 24 Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: The open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 274-284.
- 25 Ma H, Zhu H, Chen F, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in Chinese patients with focal-onset seizures: A single-center, prospective, real-world observational study. *Epilepsia Open*, 2023, 8(4): 1474-1483.
- 26 Bresnahan R, Hill RA, Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, 4(4): CD010961. .
- 27 Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, *et al.* Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1491-1502.
- 28 Gao L, Lu Q, Wang Z, *et al.* Efficacy and safety of perampanel as early add-on therapy in Chinese patients with focal-onset seizures: a multicenter, open-label, single-arm study. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14: 1236046.
- 29 Glauser T, Laurenza A, Yang H, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunct perampanel based on number of antiepileptic drugs at baseline and baseline predictors of efficacy: A phase III post-hoc analysis. *Epilepsy Res*, 2016, 119: 34-40.
- 30 French JA, Krauss GL, Wechsler RT, *et al.* Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*, 2015, 85(11): 950-957.
- 31 Weiping L, Dong Z, Zhen H, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive perampanel in patients from China with focal seizures or generalized tonic-clonic seizures: Post hoc analysis of phase III double-blind and open-label extension studies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2020, 27(3): 330-340.
- 32 齐霜, 郑舒畅, 余建东, 等. 抗癫痫药物加重癫痫发作的现状及其机制研究进展. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(7): 745-749.
- 33 D'souza W, Alsaadi T, Montoya J, *et al.* Perampanel for the treatment of patients with myoclonic seizures in clinical practice: Evidence from the PERMIT study. *Seizure*, 2022, 100: 56-66.
- 34 Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, *et al.* Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 2020, 80: 115-123.
- 35 Zwart R, Sher E, Ping X, *et al.* Perampanel, an antagonist of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors, for the treatment of epilepsy: studies in human epileptic brain and nonepileptic brain and in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351(1): 124-133.
- 36 Labate A, Fortunato F, Giugno A, *et al.* Perampanel as first add-on choice on the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: an observational real-life study. *Neurological Sciences*, 2020, 42(4): 1389-1394.
- 37 Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, *et al.* Type, Etiology, and Duration of Epilepsy as Risk Factors for SUDEP: Further Analyses of a Population-Based Case-Control Study. *Neurology*, 2023, 101(22): e2257-e2265.
- 38 Tinuper P, Bisulli F, Cross J H, *et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(19): 1834-1842.
- 39 Lim SN, Cheng MY, Hsieh HY, *et al.* Treatment of pharmacoresistant sleep-related hypermotor epilepsy (SHE) with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med*, 2021, 81: 382-386.
- 40 Canafoglia L, Barbella G, Ferlazzo E, *et al.* An Italian multicentre study of perampanel in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Research*, 2019, 156: 106191.
- 41 Mir A, Alghamdi A, Alotaibi W, *et al.* A systematic review of the efficacy of perampanel as treatment for myoclonic seizures and symptomatic myoclonus. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 633-646.
- 42 Malter M P, Neuneier J. Super-refractory status epilepticus in adults. *Neurol Res Pract*, 2022, 4(1): 35.
- 43 Qin N, Wang J, Wu X, *et al.* Characterization and prognosis of autoimmune encephalitis in the neurological intensive care unit: a retrospective study. *Neurol Sci*, 2023, 44(8): 2889-2895.
- 44 Li Y, Tian L, Zeng T, *et al.* Clinical features and outcome of super-refractory status epilepticus: a retrospective analysis in West China. *Seizure*, 2014, 23(9): 722-727.
- 45 Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 128: 108583.
- 46 Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, *et al.* Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*, 2019, 573(7775): 532-538.
- 47 Tabae Damavandi P, Pasini F, Fanella G, *et al.* Perampanel in brain tumor-related epilepsy: a systematic review. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 326.
- 48 Coppola A, Zarabla A, Maialetti A, *et al.* Perampanel confirms to be effective and well-tolerated as an add-on treatment in patients with brain tumor-related epilepsy (PERADET study). *Front Neurol*, 2020, 11: 592.
- 49 Suda S, Kimura K. Therapeutic potential of AMPA receptor antagonist perampanel against cerebral ischemia: beyond epileptic disorder. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9): 1525-1526.
- 50 Nakajima M, Suda S, Sowa K, *et al.* AMPA receptor antagonist perampanel ameliorates post-stroke functional and cognitive impairments. *Neuroscience*, 2018, 386: 256-264.
- 51 Chen T, Dai SH, Jiang ZQ, *et al.* The AMPAR antagonist perampanel attenuates traumatic brain injury through anti-oxidative and anti-inflammatory activity. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1): 43-52.
- 52 Niu HX, Wang JZ, Wang DL, *et al.* The orally active noncompetitive AMPAR antagonist perampanel attenuates focal cerebral ischemia injury in rats. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 459-466.
- 53 Lv JM, Guo XM, Chen B, *et al.* The noncompetitive AMPAR antagonist perampanel abrogates brain endothelial cell permeability in response to ischemia: involvement of claudin-5. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(5): 745-753.
- 54 Yan C, Yang T, Sun Y, *et al.* Efficacy and safety of Perampanel in the treatment of post stroke epilepsy: a multicenter, real-world study. *Heliyon*, 2024, 10(5): e26376.
- 55 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版). *中华神经科杂志*. 2022, 55(9): 931-949.
- 56 Wang T, Wen B, Chi Z, *et al.* The well responsiveness of drug-resistant focal seizures in anti-AMPA2 receptor encephalitis to

- perampanel treatment. *Neuro Sci*, 2022, 43(1): 525-532.
- 57 Akiyama H, Sasaki R, Hasegawa Y. Efficacy of perampanel for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(2): e14033.
- 58 Guo C, Ma YY. Calcium permeable-AMPA receptors and excitotoxicity in neurological disorders. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 711564.
- 59 Hsieh H, Boehm J, Sato C, *et al.* AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 2006, 52(5): 831-843.
- 60 Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2008, 37(1): 73-82.
- 61 Kumamoto A, Chiba Y, Suda A, *et al.* A severe dementia case in end of life care with psychiatric symptoms treated by Perampanel. *J Epilepsy Res*, 2021, 11(1): 93-95.
- 62 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.
- 63 Safarpour Lima B, Zokaei A, Assarzaghan F, *et al.* Prevalence of sleep disorders in patients with epilepsy: a questionnaire-based cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 2021, 114(Pt A): 107635.
- 64 Latreille V, St Louis EK, Pavlova M. Co-morbid sleep disorders and epilepsy: a narrative review and case examples. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 185-197.
- 65 Xu Y, Wang Q, Zhang Y, *et al.* Long-term treatment with Perampanel of Chinese patients with focal-onset seizures, especially in sleep-related epilepsy: a prospective real-world observational study. *Front Neurol*, 2024, 15: 1364295.
- 66 Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: a literature review. *Sleep Med Rev*, 2021, 60: 101559.
- 67 Lee SA, Jung M, Kim SJ, *et al.* Insomnia is less prevalent and less severe, independent of depressive symptoms, in patients with epilepsy treated with perampanel as an adjuvant. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107384.
- 68 Rocamora R, Álvarez I, Chavarria B, *et al.* Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 76: 137-142.
- 69 Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, *et al.* Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 243-251.
- 70 Witt JA, Helmstaedter C. The impact of perampanel on cognition: a systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure*, 2022, 94: 107-111.
- 71 Zhai Q, Wang K, Zhang D, *et al.* Perampanel ameliorates nitroglycerin-induced migraine through inhibition of the cAMP/PKA/CREB signaling pathway in the trigeminal ganglion in rats. *The Korean Journal of Pain*, 2023, 36(3): 335-346.
- 72 Fernandes M, Dono F, Dainese F, *et al.* Perampanel may represent an effective treatment for the prevention of migraine comorbid with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 125: 108391.
- 73 Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1481-1489.
- 74 Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, *et al.* Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1058-1068.
- 75 FDA. Highlight of prescribing information. 2012.
- 76 Brigo F, Lattanzi S. Pharmacotherapeutic considerations for late-onset epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(4): 389-391.
- 77 Wheless J, Wechsler RT, Penovich P, *et al.* Effectiveness, safety and tolerability of perampanel by age group when used to treat people with focal and generalized epilepsy in clinical practice: The PERMIT Extension study. *Epilepsy Behav*, 2023, 147: 109369.
- 78 Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, *et al.* Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 201-210.
- 79 Vazquez B, Yang H, Williams B, *et al.* Perampanel efficacy and safety by gender: Subanalysis of phase III randomized clinical studies in subjects with partial seizures. *Epilepsia*, 2015, 56(7): e90-94.
- 80 Holmes LB, Wyszynski DF. North American antiepileptic drug pregnancy registry. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1465.
- 81 Latest Study Data - October 2023. <https://www.aedpregnancyregistry.org/latest-data/>. 2023.
- 82 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al.* EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1463-1464.
- 83 An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry Interim Report – NOVEMBER 2023. https://eurapinternational.org/wp-content/uploads/2023/12/EurapReport_November-2023.pdf.
- 84 Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, *et al.* Perampanel and pregnancy. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 698-708.
- 85 Alicino AM, Falcicchio G, Boero G, *et al.* Perampanel during pregnancy: description of four cases. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16: 100490.
- 86 Chinvarun Y, Huang CW, Wu Y, *et al.* Optimal use of Perampanel in Asian patients with epilepsy: expert opinion. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2021, 17: 739-746.
- 87 Huang CW, Boonyapit K, Gunadharma S, *et al.* Optimal Use of perampanel in elderly asian patients with epilepsy: expert opinion. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2022, 18: 825-832.
- 88 Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, *et al.* Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 194-198.
- 89 Hao X, Chen Z, Yan B, *et al.* Impact of Drug Manipulation on Seizure Freedom in Adults with Uncontrolled Epilepsy: A Prospective Controlled Study in Rural China. *CNS Drugs*, 2017, 31(3): 237-243.
- 90 Rohracher A, Zimmermann G, Villanueva V, *et al.* Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1727-1739.

收稿日期: 2024-06-27 修回日期: 2024-07-03