

# 抗癫痫药物治疗 Dravet 综合征的实用指南

内容编译：厦门柚子爸

医学审校：田小娟 北京儿童医院神经内科副主任医师

原文链接：<https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-022-00898-1>

## 摘要

Dravet 综合征是一种严重的发育性和癫痫性脑病，以难治性癫痫发作和认知功能障碍为特征。治疗具有挑战性，不仅是因为其癫痫发作具有高度耐药性，需要多种抗癫痫药物 (ASM) 治疗，而且一些 ASM 还会加剧癫痫发作。

初始治疗药包括广谱的丙戊酸 (VPA)，某些地区也将氯巴占 (CLB) 作为初始药物；然而，它们通常不足以控制癫痫发作。认识到这一点，另有 3 种作为添加使用的 ASM 已获批专门用于治疗 Dravet 综合征患者的癫痫发作：司替戊醇 (STP)，2007 年在欧盟、2018 年在美国获批；大麻二酚 (CBD)，分别在 2018/2019 年获批（在欧盟的获批中需要与 CLB 联合使用）；芬氟拉明 (FFA)，2020 年获批。这些“添加”疗法（主要是在 VPA/CLB 的基础上）为升级治疗用药，其选择取决于药物在不同国家的可及性、患者特征和照护者的偏好。托吡酯 (TPM) 也经常使用，有证据表明它对 Dravet 综合征有效，另有轶事证据表明溴化物有效，溴化物在德国和日本使用较多。随着 Dravet 综合征的可选治疗药物增多，临床医生可能面临实际的挑战，尤其是与联合用药相关的问题。

本实用指南概述了这些主要的 ASM，包括它们的适应症/禁忌症、作用机制、疗效、安全性和耐受性特征、剂量要求以及需要评估的实验室和临床参数。标准的实验室和临床参数包括血细胞计数、肝功能、ASM 的血药浓度、监测儿童的生长、以及体重减轻和行为障碍是否加剧。使用 FFA 时，定期进行心脏监测也很重要，因为以往在成人中，有过高剂量（高达 120 mg/天）FFA 与芬特明联合使用治疗肥胖症时，发生了心脏瓣膜病的案例。

重要的是，迄今为止，在发育性和癫痫性脑病患者中使用低剂量 FFA 时，未发现心脏瓣膜病症状的记录。此外，潜在的药物相互作用及其后果也是日常实践中应考虑的一个关键因素。可能需要调整剂量以减轻不良事件的药物使用组合包括：STP+CLB 会导致 CLB 及其活性代谢物去甲基氯巴占的血药浓度增加，这可能会增加嗜睡作用；STP 和 VPA 的相互作用可能会导致更多的胃肠道不良事件。CBD 与 CLB 具有双向相互作用，导致 7-OH-CBD 和去甲基氯巴占的血药浓度增加，从而可能增加嗜睡和镇静作用。CBD 与肝转氨酶升高有关，特别是在同时服用 VPA 的患者中。FFA 和 STP 之间的相互作用导致必须降低 FFA 的剂量。VPA 与 TPM 合并用药与脑病和/或高氨血症有关。最后，我们简要介绍了 Dravet 综合征中使用的其他 ASM，以及目前的关键临床试验。

## 要点

Dravet 综合征患者通常使用多种抗癫痫药物进行治疗，初始治疗药包括丙戊酸、氯巴占（部分地区），升级治疗药包括司替戊醇、大麻二酚或芬氟拉明；其他药物包括托吡酯、溴化物、左乙拉西坦、布立西坦、唑尼沙胺、乙琥胺和吡仑帕奈。

联合用药是治疗 Dravet 综合征的常规做法，因此实际应用中有些注意点需留意，包括抗癫痫药物的血药浓度改变和不良事件增加的可能性，需要仔细监测，必要时需调整剂量。

可能需要调整剂量以减轻不良事件的主要药物使用组合包括 STP+CLB（嗜睡）、STP+VPA（胃肠道不良事件）、CBD+CLB（嗜睡）、CBD+VPA（肝转氨酶升高）、FFA+STP（降低 FFA 的剂量）和 VPA+TPM（脑病和/或高氨血症）。

# 中枢神经系统药物

开放取用

同行评审  
信息图表

使用抗癫痫药物治疗Dravet综合征的实用指南

10.1007/s40263-022-00898-1 Adam Strzelezyk, MD, MHBA和Susanne Schubert-Bast, MD

Dravet综合征是一种严重的发育性和癫痫性脑病，特征包括：

多种癫痫发作类型

认知功能障碍和行为障碍

抗癫痫药物（ASM）耐药性

联合用药

## 开始使用ASM治疗前的检查表

- ASM适应症（年龄、添加治疗、禁忌症）与患者/照护者讨论治疗方案
- 剂量要求
- 药物相互作用
- 避孕措施
- 实验室诊断（血细胞计数和肝功能，其他ASM血药水平）
- 是否需要其他检测？



# 1

### ASM治疗方案

# 2

#### 初始治疗药

# 3

#### 其他药物

司替戊醇+丙戊酸  
(+/-氯巴占)  
高纯度大麻二酚  
芬氟拉明  
氯巴占  
托吡酯  
生酮饮食  
溴化物

丙戊酸  
(部分地区为  
氯巴占)

左乙拉西坦  
布立西坦  
唑尼沙胺  
乙琥胺  
吡仑帕奈  
迷走神经刺激术



#### 避免使用的药物

卡马西平  
醋酸艾司利卡西平  
加巴喷丁  
拉考沙胺  
拉莫三嗪  
奥卡西平  
苯妥英  
普瑞巴林  
噻加宾  
氨己烯酸

治疗方法的选择取决于药物在不同国家的可及性、患者需求和特征、以及患者/照护者的选择和偏好。

## 监测

- 临床进展
- 剂量调整
- 实验室检查（ASM的血药浓度、血细胞计数、肝功）
- 副作用（儿童生长、行为障碍）



## 相互作用

司替戊醇+氯巴占  
大麻二酚+氯巴占  
(嗜睡)

司替戊醇+丙戊酸  
(胃肠道不良反应)

大麻二酚+丙戊酸  
(转氨酶升高)

丙戊酸+托吡酯  
(癫痫和/或高氨血症)

芬氟拉明+司替戊醇  
(减少芬氟拉明的剂量)



本文摘要代表作者的观点，有关声明的完整列表，包括经费和作者披露声明，请参见在线全文。©作者版权所有，CC-BY-NC-ND 4.0 号。卓蔚宝贝

## 简介

Dravet 综合征（DS）是一种严重的发育性和癫痫性脑病，以难治性癫痫发作和认知功能障碍为特征，对患者及其家人的生活质量产生严重不良影响。在大多数情况下，它是由 SCN1A 基因的杂合功能丧失型变异引起的，导致相应的功能蛋白（神经元电压门控钠离子通道 Nav1.1 的 $\alpha$ -1 亚基）水平显著降低。Nav1.1 是中枢神经系统中的一个关键钠通道，在许多 GABA 能抑制性神经元中高度表达，这种蛋白的缺失会导致神经元网络过度兴奋。

与其他发育性和癫痫性脑病一样，DS 的治疗面临诸多挑战（图 1）。首先，DS 涉及多种癫痫发作类型且癫痫活动随时间动态演变。癫痫发作通常发生在既往健康的婴儿中，1 岁前起病，通常呈现强直阵挛发作或阵挛性热性惊厥。在 1 至 5 岁之间，会出现无热发作，包括全面性运动性发作、不典型发作、肌阵挛发作和失神发作。癫痫发作时间通常较长，癫痫持续状态在 5 岁以下的患者中尤为常见。5 岁后，癫痫发作频率开始下降，随着年龄的增长，逐渐过渡到夜间癫痫发作，这也是成人发作的主要类型。夜间癫痫发作也会给患者及其家属带来挑战，包括睡眠障碍。夜间癫痫发作、癫痫持续状态和癫痫猝死导致的患者死亡率比其它癫痫更高。除癫痫发作外，患者还表现出不同程度的认知功能障碍和行为障碍。因此，尽管癫痫发作负担可能随着年龄增长而缓解，但患者需要终身受照顾的概率依然很高。

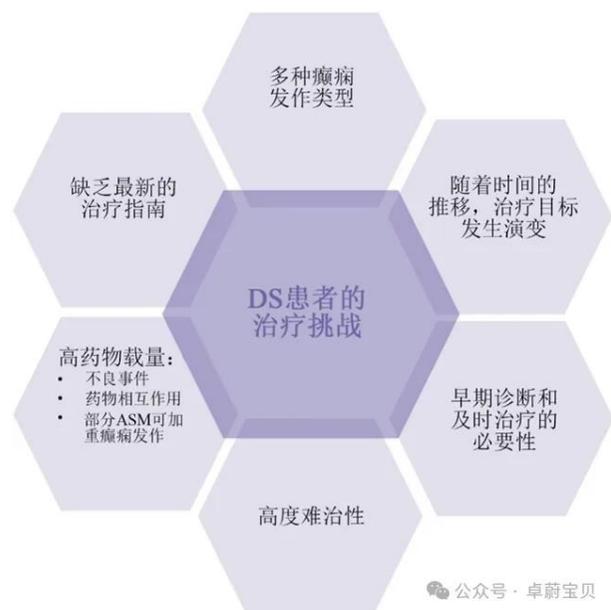


图 1 Dravet 综合征（DS）患者的治疗挑战

另一个挑战是，一些抗癫痫药物（ASM）会加剧 DS 的癫痫发作（图 2），因此，早期诊断对于确保患者得到适当治疗非常重要（图 1）。此外，癫痫发作频率高，导致生活质量降低，并可能导致认知功能障碍，这进一步强调了及时诊断和及时治疗癫痫发作的重要性。

患者通常接受多种 ASM 治疗，以控制癫痫发作，例如：丙戊酸（VPA）和氯巴占（CLB），但这些药物通常还不足够（图 2）。认识到这一点，在过去十年里，有三种 ASM

作为添加治疗药特别获批上市用于 DS 患者：司替戊醇（STP），2007 年在欧盟、2018 年在美国获批；大麻二酚（CBD），分别在 2018/2019 年获批；芬氟拉明（FFA），2020 年获批（图 2）。这些治疗药物属于“添加”治疗药（主要是在 VPA/CLB 的基础上），对它们的选择，取决于不同国家的可及性和建议，以及其他原因（图 2）。总体而言，应考虑患者需求，结合患者/照护者的价值观和偏好，采取个性化的治疗，找到最合适的治疗方法。

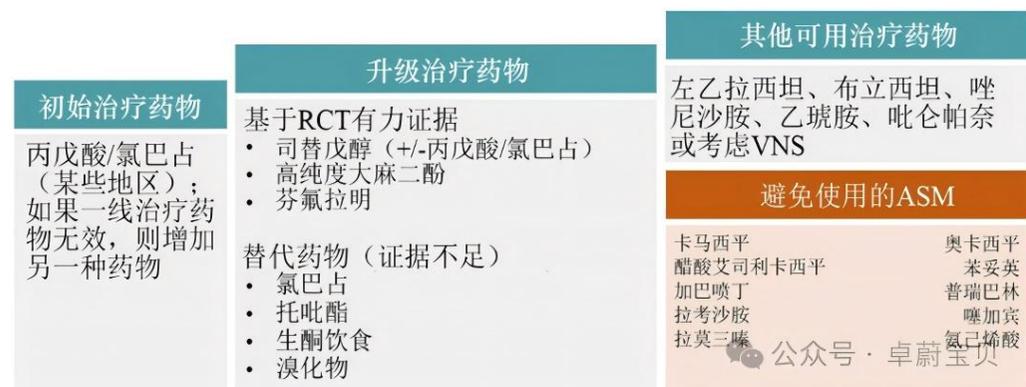


图 2 Dravet 综合征患者的治疗途径

随着 DS 的可选治疗药物增多，治疗用药决策的复杂性也随之增加，给临床医生的实践带来了挑战（图 1）。因此，我们制定了此份治疗 DS 癫痫发作有效的主要 ASM 指南，概述了适应症/禁忌症、作用机制、有效性、安全性和耐受性特征、剂量要求以及需要评估的实验室和临床参数。此外，考虑到联合用药的必要性，描述了潜在的药物相互作用（特别是与其他 ASM 和激素类避孕药）及其后果。图 3 为注意事项检查清单以及相关表格提示，方便查找更多详细信息。本指南的重点是使用 ASM 对癫痫发作进行药物治疗，但应注意 DS 患者也可能使用其他药物以治疗行为问题和睡眠障碍，以及使用紧急抢救药物。此外，非药物干预措施（包括对经过特定筛选的患者开展生酮饮食和迷走神经刺激术）也有助于缓解癫痫发作，但不在本指南的讨论范围内。

## 开始使用治疗方案中新的ASM之前

## 监测

首次治疗后访视：1个月  
后续访视：每3-6个月

- 检查ASM适应症（表1）
    - 年龄限制
    - 是否联合使用特定ASM
    - 禁忌症
  - 与患者/照护者讨论治疗方案，包括风险和获益（表2）
  - 检查剂量要求（表2）
  - 检查药物相互作用（表3）
    - 可能需要调整剂量
    - 监测患者的ASM血药浓度
  - 与患者/照护者讨论育龄妇女的避孕措施；检查ASM与激素类避孕药的相互作用（补充表S1）
  - 实验室诊断（表2）
    - 标准参数，包括血细胞计数和肝功能检测、所有当前ASM的血清浓度
  - 检查是否需要其他检测（表2）
- 临床进展监测
  - 剂量调整（表2和表3）
    - 剂量递增和递减应缓慢且得到密切监测
    - 不良事件可能需要调整剂量
    - 停药时应逐渐进行，以尽量减少癫痫发作频率增加和癫痫持续状态的风险
  - 实验室检查（表2）
    - ASM的血药浓度
    - 血细胞计数和肝脏指标
  - 监测副作用（表2）
    - 监测儿童生长情况
    - 监测体重减轻情况
    - 监测行为障碍是否加剧

公众号·卓蔚宝贝

图 3 Dravet 综合征治疗期间所需的检查表

## 丙戊酸 (VPA)

丙戊酸是一种广泛用于各年龄段癫痫患者的药物，也是 DS 患者的一线治疗药物。丙戊酸是一种广谱 ASM，对多种局灶性和全面性癫痫发作有效，包括强直阵挛发作、肌阵挛发作、强直发作和失神发作。丙戊酸广谱的作用可能反映了其在癫痫发作中调节各类靶点（包括抑制性神经递质 GABA、电压门控钠离子通道和组蛋白脱乙酰化酶）的复杂作用机制。丙戊酸已被证明对全面性和难以分型的癫痫发作有效，且通常耐受性良好，因此广泛用于癫痫治疗。

丙戊酸有多种剂型，包括片剂（普通片剂、咀嚼片、肠溶片和缓释片）和颗粒剂（缓释颗粒剂）、口服液体剂（溶液和糖浆）以及注射或输注溶液。VPA 的起始剂量通常在 10 至 15 mg/kg/天之间，分两次给药（通常较为青睐的缓释剂）或三次给药（其他类型剂），然后根据临床疗效和耐受性逐渐增加至 25-60 mg/kg/天的目标剂量。如果未达到可接受的临床疗效，应检查 VPA 的血药浓度是否在普遍接受的 50-100 mcg/mL 的治疗范围内。值得注意的是，目前也正在进行试验，对耐药性癫痫患者进行长期的丙戊酸脑室内给药，这种新的给药方法使用植入输液系统将药物注入脑脊液。

丙戊酸具有普遍可接受的安全性。最常见的不良事件 (AE) 包括胃肠道紊乱（恶心、呕吐、腹痛和腹泻）、头痛、嗜睡、震颤和乏力，尽管这些症状的严重程度通常为轻度至中度，并随时间的推移而减轻。然而，在 2 岁以下儿童（尤其是服用多种 ASM 的儿童）和有特殊风险因线粒体 DNA 聚合酶 $\gamma$  (POLG) 基因突变引起的线粒体疾病患者中，VPA 与严重和致命性肝损伤有关，但很少发生。因此，肝病或严重肝功能障碍患者以及遗传性 POLG1 相关线粒体疾病患者禁用 VPA。值得注意的是，有报告称 DS 患者中，有的有罕见的 POLG1 突变。在开始使用 VPA 之前，需要进行肝功能检测以排除肝病，患者此后也应定期监测，尤其是在前 6 个月。还应进行体格检查并询问病史，因为肝功能检测报告并不会总显示异常，而是发生严重/致死性肝损伤之前，会报告出现一些非特异性症状，如乏力、虚弱、困倦、面部浮肿、厌食和呕吐以及癫痫发作失控等。丙戊酸还与凝血障碍（包括血小板减少症、血管性血友病因子偏低和血小板功能异常）和高氨血症有关。因此，除肝酶外，实验室检查应包括血细胞计数和血氨。应在治疗开始前进行，然后在开始治疗后 6 周、3 个月和 6 个月重复进行，随后每年进行一次。此外，如果计划进行手术，应检查凝血指标、血小板计数和血小板功能。

目前有少数评估 VPA 单药治疗 DS 患者的研究，其中三项回顾性研究报告 23-52% 患者的应答率 >50%。然而，VPA 单药通常不足以控制 DS 患者的癫痫发作，且持续的癫痫发作需要进一步的添加治疗药物。由于联合用药是治疗 DS 的常规做法，因此需要了解潜在药物相互作用的后果并考虑与其他 ASM 联用发生不良事件的可能性。值得注意的是，与托吡酯 (TPM) 联合给药与脑病和/或高氨血症有关；应仔细监测体征和症状，尤其是既有脑病患者。丙戊酸是多种肝酶（细胞色素 P450、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶和环氧化物水解酶等）的抑制剂，这些肝酶通常参与其他 ASM 的代谢，导致底物的血药浓度增加，底物包括拉莫三嗪、苯巴比妥、卡马西平的代谢物 10、11-环氧化物、乙琥胺和卢非酰胺。虽然这些 ASM 在 DS 中很少使用，但仍值得注意的是，在开始使用或停用这些药物时，需要加强监测 ASM 浓度并调整剂量。特别是在联用拉莫三嗪时，已报告会增加患严重皮肤病（史-约综合征和中毒性表皮坏死松解症）的风险，在这种情况下，需要在开始时缓慢滴定拉莫三嗪。此外，使用含雌激素的避孕药会降低 VPA 的有效性，因此需要监测。

## 氯巴占 (CLB)

与 VPA 一样，CLB 因其耐受性、安全性良好且具有广谱抗癫痫活性，而广泛用于治疗包括 DS 在内的发育性和癫痫性脑病。在欧盟，CLB 作为癫痫的添加治疗具有广泛的适应症，而在美国，CLB 通常作为超说明书用药使用，最近才被批准作为 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 相关癫痫发作的添加治疗。

氯巴占是一种 1, 5-苯二氮草类药物，与其他苯二氮草类药物一样，其作用机制之一是通过与 GABA-A 受体相结合而介导的。然而，CLB 的结构不同于 1,4-苯二氮草类药物，其对 GABA-A 受体的 $\alpha 2$ 亚基选择性高于 GABA-A 受体的 $\alpha 1$ 亚基，从而镇静作用更少，更不容易耐药（即疗效随时间降低）。

氯巴占口服给药，在欧盟和美国为口服片剂和口服混悬剂形式，可溶性口服薄膜衣片于 2018 年在美国获批。CLB 的初始剂量为 0.2 mg/kg/日，分为一日两次，随后逐渐增加至目标剂量 0.3~1 mg/kg/日，最大可达 2mg/kg/日。值得注意的是，CLB 的大部分抗癫痫活性可能通过其活性代谢物去甲氯巴占（N-去甲-氯巴占[nCLB]）介导。由于 CLB 和 nCLB 的血清浓度分别仅在 5 天和 9 天后达到稳态，因此剂量递增不应超过每周一次。CLB 和 nCLB 的血药浓度存在高度的个体内变异性，建议对特定药物相互作用进行监测。N-去甲-氯巴占主要通过 CYP2C19 代谢，CYP2C19 慢代谢者（即 CYP2C19 变异体导致活性降低或无活性的个体）由于不良反应风险增加，建议 CLB 使用剂量减半。

一项随机对照试验（RCT）提供了金标准证据，试验是关于使用 CLB 治疗 LGS，以及联合 STP、CBD 和 FFA 使用治疗 DS（见下文）。除此外，其他已发表的证据仅限于两项回顾性研究，这两项研究报告接受 CLB 添加治疗的 DS 患者中> 50%的应答率分别为 27.6%和 45.5%。氯巴占的安全性良好：LGS 患者 III 期试验中报告的 AE 与其他症状一致，包括嗜睡、发热、上呼吸道感染、困倦、流涎和便秘。

氯巴占也可能与呼吸抑制相关，尤其是在高剂量或与阿片类药物合并使用时。不需要进行超出 VPA 推荐范围的实验室检查。在 VPA 基础上加用 CLB 可能会增加 VPA 的血药浓度，建议进行临床监测，以便可能对 CLB 进行剂量调整。与其他相关 ASM 的相互作用见以下相应章节的讨论。此外，值得注意的是，当与 CLB 联合使用时，经 CYP2D6 代谢的药物（例如右美沙芬、匹莫齐特、帕罗西汀、奈必洛尔）的剂量可能需要降低，而当与强效或中效 CYP2C19 抑制剂（例如，氟康唑、氟伏沙明、噻氯匹定、奥美拉唑）联合使用时，可能需要降低 CLB 剂量。

## 司替戊醇（STP）

司替戊醇于 2007 年在欧盟获批，2018 年在美国获批，是第一种专门用于治疗 DS 患者癫痫发作的疗法，需联合 CLB 使用（在欧盟为联合 VPA + CLB）。与其他 ASM 一样，STP 可能具有多种抗癫痫发作特性相关的作用机制，尚未完全阐明。其中一种机制是增强 GABA 能传递，在与苯二氮草类药物不同的部位作为 GABA-A 受体的正变构调节剂；因此，STP 与苯二氮草类药物（如 CLB，相互作用于不同部位）联合使用可产生比单独使用任一药物更强的累加效应。此外，STP 通过抑制 CYP 酶增加 CLB 和 nCLB 的血药浓度，这些浓度增加也可能间接促进抗癫痫活性（见下文）。

司替戊醇分为硬胶囊剂或口服混悬剂粉末两种剂型。STP 的剂量应逐渐递增，初始剂量为 20 mg/kg/天，持续 1 周，然后增至 30 mg/kg/天，持续 1 周，再根据不同年龄，经过额外 1-4 周的用药调试，儿童最大剂量为 50 mg/kg/天。司替戊醇具有复杂的药代动力学特征，不仅需要考虑体重和药物相互作用，还需要考虑年龄：在年龄较大的儿童、青少年和成人中，由于成人的代谢率低于年龄较小的儿童，因此剂量通常较低，为 20-25 mg/kg/天。给药频率为每日两次或每日三次，由于司替戊醇在酸性环境中会迅速降解，因此应与食物同服，防止空腹服用后胃酸影响疗效。此外，STP 不应与乳制品、碳酸饮料或果汁同服。此外，应避免含有咖啡因或茶碱的食物和饮料，因为 STP 可能影响其在人体的代谢。

在≥3 岁 DS 患者中开展的两项 III 期、双盲、安慰剂对照随机对照试验证实了 STP 作为 VPA 和 CLB 添加治疗的疗效和安全性：与安慰剂+VPA+CLB 相比，STP+VPA+CLB 的>50%

应答率显著更高（STICLO-法国研究：71% vs. 5%[ $p < 0.0001$ ]，STICLO-意大利研究：67% vs. 9%[ $p = 0.0094$ ]）。尽管耐受性和安全性普遍良好，在 STICLO-法国研究中，添加 STP 治疗相关的主要不良反应包括嗜睡、过度兴奋、食欲减退和体重下降。在法国组中对 46 例 DS 儿童的进一步研究表明，STP + VPA + CLB 在中位数为 3 年的随访期内显示长期有效；癫痫发作次数和持续时间以及惊厥性癫痫持续状态（SE）事件的数量均显著减少。此外，该法国队列中在儿童期开始接受 STP + VPA + CLB 治疗的患者，在中位数为 18 年的持续观察中显示获益（ $n = 40$  例随访患者）；继续观察到，癫痫发作（全面强直阵挛发作）频率和持续时间降低，10 例患者在 1-5 年内无癫痫发作，且无 SE 事件。在日本进行的一项开放性试验（ $n=24$  例患者）和在美国进行的一项回顾性研究（ $n=82$  例儿童）也为 STP 的长期有效性和安全性提供了关键证据。

此后，一项在日本进行、涉及 410 例 DS（0.5-50 岁）患者数据的上市后监测研究报告，STP 对于惊厥性癫痫发作的应答率为 43%，局灶性意识障碍性癫痫发作的应答率为 55%，全面性肌阵挛性癫痫发作和/或全面性不典型失神发作的应答率为 62%；主要不良反应包括嗜睡（39%）和食欲不振（25%）。许多其他观察性研究也证实了 STP 在临床实践中在不同年龄组（包括成人）和不同随访期的有效性和安全性。然而，研究还表明，从长期看，仍有很大一部分患者的癫痫发作控制不足，尽管联用了多种 ASM。

由于 STP 会导致食欲下降，因此需要监测患者体重和儿童的生长速率，这一点非常重要。此外，与其他 ASM 一样，STP 与中性粒细胞减少症和血小板减少症相关，因此应在开始治疗前和此后每 6 个月检查一次全血细胞计数；还建议进行肝功能检测。最近的一项研究也强调在成年期开始接受 STP 治疗的 DS 患者发生高氨血症脑病的风险增加。尽管降低了 VPA 和 CLB 的剂量，但血氨水平仍然升高；然而，使用肉碱治疗通常可使血氨水平恢复正常。

司替戊醇可提高 VPA 和 CLB 及其活性代谢物 nCLB 的血药浓度。在特殊情况下，可能需要减少 CLB 的剂量（每周约 25%），尤其是在幼儿出现嗜睡、肌张力减退和易怒等 AE 情况下。STP 与 VPA 的相互作用更温和，可能不需要调整 VPA 的剂量；然而也有报告称会增加胃肠道 AE（包括食欲不振和体重下降），建议每周减少 30% 的 VPA。由于 STP 是一种细胞色素 P450 的抑制剂，因此会对 VPA 和 CLB 产生影响，也会对其他 ASM 和其他药物产生影响。通常应避免使用的药物包括免疫抑制剂（如他克莫司、环孢菌素、西罗莫司），因为免疫抑制剂的血药浓度升高，以及他汀类药物，因为 AE（包括横纹肌溶解症）风险的升高与剂量成正相关。

其他可能需要减少剂量的 ASM 包括苯巴比妥、扑米酮、苯妥英、卡马西平、地西洋、乙琥胺和噻加宾。此外，联用咪达唑仑、三唑仑或阿普唑仑可导致过度镇静。另外，可能需要对 CYP2D6 代谢的药物进行剂量调整，包括  $\beta$  受体阻滞剂、抗抑郁药（如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、丙咪嗪、氯米帕明）、抗精神病药（氟哌啶醇）和镇痛药（可待因、右美沙芬、曲马多）。

## 高纯度大麻二酚（CBD）

高纯度 CBD 已获批用于 DS、LGS 的癫痫发作添加治疗，最新获批治疗结节性硬化症（TSC）。该药物于 2018 年首次在美国获批（Epidiolex®），并于 2019 年在欧盟获批（Epidyolex®）；在欧盟，它获批与 CLB 联用（但治疗 TSC 时不同，获批未要求与 CLB 联用）。在美国，获批用于 1 岁及以上的患者，而在欧盟，获批用于 2 岁及以上的患者。截至 2021 年，Epidiolex/Epidyolex® 是唯一获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准的 CBD 制剂（统称为 CBD）。该药物是一种高纯度的植物来源 CBD 油基溶液，不含四氢大麻酚，因此无欣快或侵入性副作用。大麻二酚的作用机制与其他 ASM 不同：通过 G 蛋白 偶联受体 55 和瞬时受体电位香草素 1 调节细胞内钙浓度，并通过平衡型核苷转运体 1 抑制细胞腺苷摄取。

大麻二酚的口服溶液浓度为 100 mg/mL，每日两次，推荐起始剂量为 5 mg/kg/天，持续 1 周，随后增加至 10 mg/kg/天的维持剂量。此后，根据临床疗效和耐受性，可逐

渐以 5 mg/kg/天的剂量滴定增加至 20 mg/kg/天的最高剂量。有研究发现，CBD 的缓慢滴定，即通过至少 1 个月滴定至 10 mg/kg/天的目标剂量，然后逐渐增加至 20 mg/kg/天的最高剂量，可达到等效疗效且耐受性更好。由于食物可能增加 CBD 的浓度，因此应始终保持与食物一起或分开服用，最好每天大约在同一时间与食物同用。

有两项 III 期、双盲、安慰剂对照 RCT（GWP-CARE1[CBD 20 mg/kg/天]和 GWPCARE2[CBD 10 和 20 mg/kg/天]）研究评估了 CBD 在治疗 DS 方面的有效性和安全性。在高度难治性患者（既往服用 ASM 的中位数为 4，联用的 ASM 为 3）中，应答率显著高于安慰剂（42.6-49.3% vs 26.2-27.1%），在联用 CLB 的患者亚组中应答率更高（47.5-62.5% vs 23.7- 36.6%）。由于 CLB 的这种潜在增效作用，欧洲药品管理局批准将 CBD 与 CLB 联用。大麻二酚还与使用《照护者总体印象变化》（Caregiver Global Impression of Change）量表评估出的总体状况改善以及无癫痫发作天数增加有相关性。长期有效性和安全性（长达 3 年）已在关键 III 期试验的开放性扩展研究中确定，且主要依据扩展用药计划，在实际临床实践中证实了其有效性。

DS 和 LGS 患者对大麻二酚的耐受性普遍良好，汇总分析中最常见的 AE 包括嗜睡（特别是联用 CLB 的情况下，见下文）、食欲下降、腹泻、疲劳、乏力、无力、皮疹、失眠和感染。值得注意的是，如果患者出现腹泻，在增加滴定剂量期间可考虑低纤维饮食。

与 CBD 不联用 CLB 的情况相比，与 CLB 联用时出现的双向相互作用可使 7-OH-CBD（CBD 的主要代谢物）和 nCLB 的血药浓度提高三倍，这也是其有效性增强的原因。但应注意的是，CBD 不联用 CLB 也是有效的。然而，相互作用也可能导致 AE 增加，尤其是嗜睡和镇静，因此需要减少 CLB 的剂量。此外，CBD 与肝转氨酶升高有关，特别是在联用 VPA 的患者中；服用较高剂量 CBD 的患者，以及联用 CLB 的患者（程度较轻），转氨酶升高的发生率也会增加。

由于存在肝损伤的风险，应在开始服用 CBD 前、服用 CBD 1 个月、3 个月和 6 个月以及定期或根据临床需要获得血清转氨酶（丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶）和总胆红素水平。联用 VPA 或肝酶基线升高的患者可能需要更频繁地进行监测。在一些服用 CBD 和 VPA 的患者中也观察到血小板减少症。对于其他药物相互作用，如与 CYP3A4（如恩扎卢胺、苯妥英）或 CYP2C19（如利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、圣约翰草）强效诱导剂联合给药，则可能需要增加 CBD 的剂量。

## 芬氟拉明（FFA）

美国于 2020 年年中、欧盟于 2020 年年末批准芬氟拉明为治疗与 DS 相关的癫痫发作的一种附加治疗药。芬氟拉明属于老药新用，最初以高剂量（高达 120 mg/天）与芬特明联用（称“芬-芬”）治疗肥胖，直到 1997 年因增加心脏瓣膜病而停用，但也应该注意的是，芬特明对心脏瓣膜病也有影响。然而，由于 FFA 在刺激中枢血清素通道方面的作用，以及一些早期病例报告表明其对癫痫患者的有效性，因此 FFA 继续作为 ASM 在比利时进行研究。比利时发布了一项皇家法令，允许在难治性癫痫儿童患者中使用低剂量的 FFA。这些研究表明 FFA 在 DS 患者中的疗效良好，为进一步临床开发铺平了道路，有助于 FFA 获批用于治疗 DS 患者。

芬氟拉明为 2.2 mg/mL 口服溶液，每日两次，根据患者是否正在服用 STP，采用不同的给药方案，因为在药物相互作用下 STP 会提高 FFA 的血药浓度并降低其代谢物去乙芬氟拉明的浓度。在两种情况下（即有或无 STP），建议初始剂量为 0.2 mg/kg/天，7 天后增加至 0.4 mg/kg/天；在服用 STP 的患者中，建议维持剂量为 0.4 mg/kg/天，而在不服用 STP 的患者中，再一个 7 天后可进一步增加剂量至建议的维持剂量 0.7 mg/kg/天。服用 STP 时，患者每日最大剂量不得超过 17 mg；不服用 STP 时，不得超过 26 mg。

与其他 ASM 相比，芬氟拉明具有独特的作用机制。芬氟拉明以多种方式靶向 5-羟色胺能系统，包括促进 5-羟色胺（5-HT）释放到突触中、抑制 5-羟色胺转运体、作为多

种 5-HT 受体的激动剂。此外，FFA 是 sigma-1 受体的正变构调节剂，是一种在神经元信号传导中发挥作用的分子伴侣；在小鼠模型中进行的研究表明，该作用机制可能对改善空间和情境学习的认知功能有影响。

在 2-18 岁 DS 患者中开展了三项关键、III 期、双盲、安慰剂对照的 RCT 试验，评估 FFA 的有效性和安全性；其中在未服用 STP 的患者中进行的两项试验类似，结果合并，而另一项试验专门纳入同时服用 STP 的患者。在高度耐药的患者中（基线惊厥性癫痫发作频率为每月 14-20 次，尽管大多数患者已联用三种或三种以上 ASM），对惊厥性癫痫发作的应答率（≥50%）显著高于安慰剂组（为 68-38%对应 5-12%）。使用芬氟拉明与无癫痫发作间期明显更长有关，无惊厥性癫痫发作天数显著增加，且与发作控制提升，实现几乎零发作（14 周治疗期间 < 1 次癫痫发作）有关[86-88]。此外，与安慰剂相比，根据《临床总体印象-改善》（Clinical Global Impression-Improvement）量表，更多患者被评定为“极为显著改善”或“显著改善”。一项开放标签扩展试验的数据表明，在治疗期间（中位数为 3 年），癫痫发作频率持续降低。此外，通过同情用药计划获得的真实世界数据表明，FFA 具有良好的保留率，癫痫发作次数、每月发作天数都有减少，同时，FFA 还与癫痫持续状态减少，以及联用药物数量的减少有关。此外，病例报告描述了使用 FFA 成功治疗一例 8 岁患者的非惊厥性 SE 以及一例儿童和一例 20 岁成人的超难治性 SE。FFA 还可能与 DS 患者癫痫全因死亡率和癫痫猝死率降低相关。

芬氟拉明通常耐受良好。与 FFA 用作减肥药时显示的厌食作用一致，FFA 最常见的 AE 是食欲减退和体重下降。体重减轻与剂量有关，当 FFA 与其他 ASM（如 STP 或 TPM）联合用药时，会产生叠加效应。不过，大多数患者在持续接受治疗时，体重会随着时间的推移而增加。其他常见 AE 包括腹泻、疲乏、困倦、发热、上呼吸道感染。

重要的是，迄今为止尚未发现有心脏瓣膜病症状的记录。应在开始 FFA 治疗前进行超声心动图监测，前两年每 6 个月进行一次，此后每年进行一次。主动脉瓣或二尖瓣心脏病和肺动脉高压患者禁用 FFA。欧盟规定，临床医生在首次使用 FFA 前应在受控用药计划中进行注册。受控用药计划是欧洲药品管理局的一项要求，以确保临床医生不超标签用药将 FFA 使用于肥胖患者的体重管理中，并确认需要定期进行心脏监测。同样，在美国，临床医生、药店和患者需加入 REMS（风险评估和缓解策略）计划，该计划可提供心脏瓣膜病和肺动脉高压风险以及监测的相关教育。

其他警告包括 5-羟色胺综合征，这是一种由 5-羟色胺在体内过度蓄积引起的潜在致死性疾病，尤其是与其他 5-羟色胺能药物联合给药时更容易发生这种情况。除在一些接受 FFA + 溴化物治疗的患者中观察到溴化物浓度可能增加外（专家意见），未记录有与 DS 相关 ASM 剂量调整的特殊要求。值得注意的是，欧洲同情用药计划的数据表明，使用 FFA 最终可导致 ASM 载药量降低，与减少联合使用的 ASM 或剂量需降低相关。当与利福平或强效 CYP1A2 和 CYP2B6 诱导剂联合给药时，建议增加 FFA 剂量。与 CBD + VPA 联合治疗相似，FFA 可能加重 VPA 诱导的血小板减少症。

## 托吡酯（TPM）

托吡酯是一种具有广泛抗癫痫活性的 ASM，适用于添加治疗 2 岁及以上伴或不伴继发性全面发作或原发性全面强直阵挛性癫痫发作的部分性癫痫发作患者，以及治疗与 LGS 相关的癫痫发作。其与癫痫控制相关的作用机制十分复杂，尚未完全阐明，但可能包括阻断电压依赖性钠通道、增强 GABA 能通路、拮抗谷氨酸受体（AMPA/红藻氨酸亚型）和抑制碳酸酐酶 II 和 IV。

托吡酯有胶囊、薄膜包衣片、口服溶液和分散型胶囊等剂型；后者可与少量软食同服（撒在软食上）。托吡酯每日给药 2 次，起始剂量为 1-2 mg/kg/天，根据耐受性和有效性，剂量逐渐增加至 5-10 mg/kg/天的目标剂量。缓慢加量对减少 AE 至关重要。

DS 患者的有效性证据来自两项小型、前瞻性、开放研究和少数小型、回顾性、观察性研究，这些研究报告中 > 50%的应答率在 35%-78%之间。在 LGS 患者和部分性癫痫发作或原发性全面强直阵挛性癫痫患者中进行了更大规模的随机对照试验。

托吡酯具有普遍可接受的耐受性和安全性。癫痫/LGS 试验中 TPM 作为添加治疗的汇总分析显示，最常见的 AE 为嗜睡、疲乏、恶心、头晕、共济失调、厌食、感觉异常、体重减轻和各种认知/神经精神问题，包括神经紧张不安、精神运动迟缓、记忆力衰退、言语障碍/相关言语问题和人格障碍（行为障碍）。每隔 2 周缓慢加量可提高耐受性。托吡酯还与一些需要监测的警告相关，包括视觉缺陷、闭汗和体温过高、代谢性酸中毒、高氨血症/脑病（尤其是与 VPA 合并用药时）和肾结石。关于后者，通过饮用大量的液体保持水合，可将肾结石的风险降至最低。添加 TPM 不需要对 DS 中的其他 ASM 剂量进行任何特殊调整。据报告，高剂量 TPM ( $\geq 200$  mg) 给药后，含雌激素的避孕药的有效性降低，在这种情况下，建议使用非激素类避孕药。

## 溴化物 (BR)

溴化物是最早的 ASM 之一，可追溯到 1857 年；在 1912 年发现苯巴比妥后，该药物在治疗癫痫发作方面失去了优势，但继 20 世纪 80 年代和 90 年代报道过溴化物对难治性癫痫综合征有效后，该药在一些国家又出现了复苏。溴化物在许多国家不可及，然而，在德国和日本，溴化物被批准用于表现为全面强直阵挛性癫痫发作的婴儿期和幼儿期重度癫痫患者，包括 DS。其作用机制尚不完全清楚，但可能增加 GABA 能抑制作用。

溴化物的目标剂量为 30-70 mg/kg/天 [取决于年龄]，通常经口给药，每天两次，每次剂量相等，主要为溴化钾片。DS 中溴化物有效性相关的证据来自几个回顾性研究，这些研究报告 > 50% 应答率在 28%-78% 范围内，鉴于在一些国家广泛使用，因此推断有效性良好。

在难治性癫痫儿童中，目前低剂量的溴化物通常耐受良好。不良事件通常包括食欲不振、体重减轻、共济失调、震颤、镇静、疲倦、认知减慢、定向障碍、木僵、呼吸道感染、胃炎和胃溃疡。服用由药师使用片剂或溴化钾盐配制的抗胃酸胶囊，可降低胃溃疡发生的风险。此外，若发生皮肤问题，如皮疹、痤疮、溃疡和结节性溴疹（增殖性炎症），可能需要降低剂量。后者较为罕见，但可导致瘢痕，由于其似乎不具有剂量依赖性，因此需要停止溴化物治疗。

溴化物不经过肝脏代谢，与其他 ASM 的药物相互作用情况不同。但与氯离子可能发生药物-食物相互作用，尤其是与食盐（氯化钠）的相互作用，因此建议对持续摄入的氯化钠进行限制。同样重要的是，在开始溴化物治疗前，应评估肾功能和电解质紊乱，并要求进行常规检查以测定血清溴化物浓度。此外，治疗期间电解质失衡（例如由于严重呕吐、腹泻或多汗导致的失液）也可导致 AE 增加，需要仔细监测。若遭受感染，儿童可能只需要其处方剂量的一半，以防止溴化物在体内蓄积引起的副作用。临床医生还应注意，在检测过程中，由于与溴化物的交叉反应性，血液检测中的氯化物水平可能会假性升高。

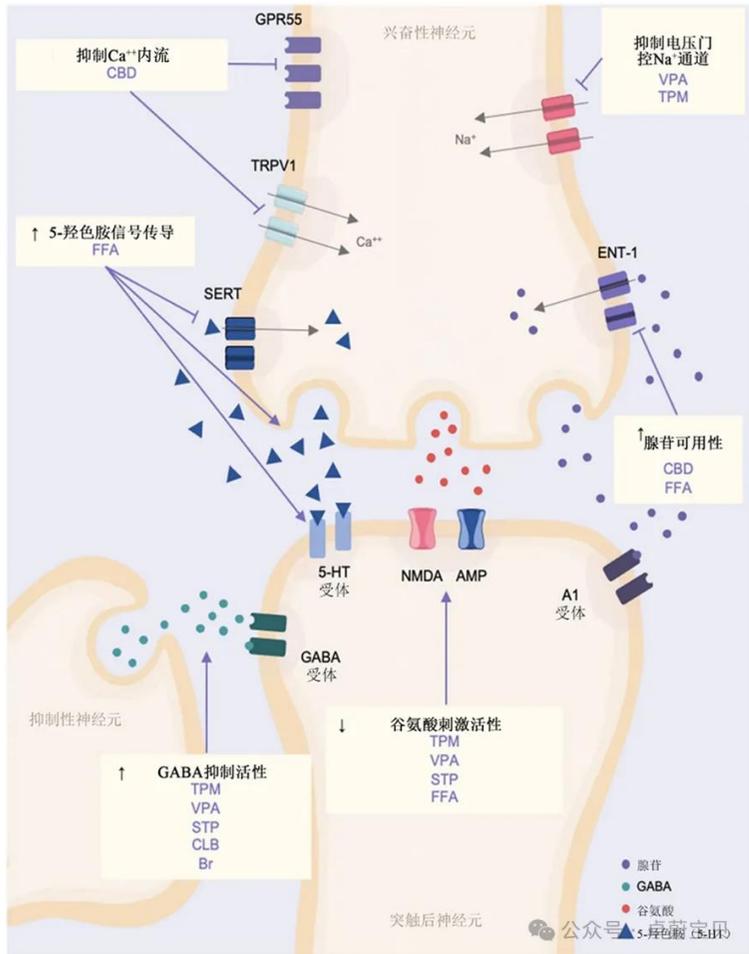


图 4 用于 Dravet 综合征的抗癫痫药物主要已知作用机制的简化示意图

Br 溴化物、Ca<sup>2+</sup> 钙、CBD 大麻二酚、CLB 氯巴占、ENT-1 平衡核苷转运体 1、FFA 芬氟拉明、GABA γ-氨基丁酸、GRP55 G 蛋白偶联受体 55、Na<sup>+</sup> 钠、NMDA N-甲基-D-天门冬氨酸、SERT 血清素转运蛋白、STP 司替戊醇、TPM 托吡酯、TRPV1 瞬时受体电位香草素 1、VPA 丙戊酸钠、↑ 升高、↓ 降低。

表 1 抗癫痫药物 (ASM) 的适用标准

ASM	欧盟适应症	美国适应症	年龄限制	仅添加治疗	禁忌症
VPA	全面性、部分性或其它类型癫痫	复杂部分性发作的单药治疗和添加治疗；简单和复杂失神发作的单药治疗和添加治疗；包括失神发作在内的多种癫痫发作类型患者的添加治疗	否	否	对药物或其成分过敏；活动性肝病；重度肝功能障碍个人史或家族史；尿素循环障碍；卟啉症；POLG 线粒体疾病
CLB	癫痫的添加治疗	2 岁或 2 岁以上 LGS 相关癫痫发作患者的添加治疗	欧盟：否 美国：≥2 岁 (LGS)	是	对药物或其成分过敏；重度肝功能不全 (诱发脑病的风险)
STP	联合 CLB 和 VPA 作为难治性全面强直阵挛性癫痫发作的添加治疗 (针对 CLB 和 VPA 未能充分控制癫痫发作的 DS 患者)	2 岁及以上服用 CLB 的 DS 相关癫痫发作患者的治疗	欧盟：无 a 美国：≥2 岁 a	是 欧盟：要求 CLB+VPA 美国：要求 CLB	对药物或其成分过敏；谵妄发作形式的精神病既往史
CBD (Epidiolex/ Epidyolex) <sup>b</sup>	联合氯巴占用于 2 岁及以上 LGS 或 DS 相关癫痫发作患者的添加治疗；2 岁及以上 TSC 相关癫痫发作患者的添加治疗	用于 1 岁及以上 LGS、DS 或 TSC 相关癫痫发作患者的治疗	欧盟：≥2 岁 美国：≥1 岁	是 欧盟：要求联合使用 CLB 美国：无规定要求	对药物或其成分过敏；转氨酶升高超过 ULN3 倍和胆红素超过 ULN2 倍
FFA	用于 2 岁及以上 DS 相关癫痫发作患者的添加治疗 (在其他抗癫痫药物的基础上)	用于 2 岁及以上 DS 相关癫痫发作患者的治疗	≥2 岁	是	对药物或其成分过敏；主动脉或二尖瓣心脏病；肺动脉高压；14 天内有单胺氧化酶抑制剂给药，因为将增加 5-羟色胺综合征风险
TPM	用于 2 岁及以上儿童、青少年和成人部分性癫痫发作 (伴或不伴继发性全面发作或原发性全面强直阵挛性发作) 的添加治疗以及 LGS <sup>c</sup> 相关癫痫发作的治疗	用于成人和儿童患者 (2-16 岁) 部分性癫痫发作或原发性全面强直阵挛性癫痫发作的添加治疗，以及 ≥2 岁患者 LGS 相关癫痫发作的添加治疗 <sup>c</sup>	≥2 岁	是 <sup>c</sup>	对药物或其成分过敏
BR	德国 <sup>d</sup> 和日本：婴儿期和早期重度癫痫患者表现为全面强直阵挛性发作的儿童		否	否	肾功能衰竭；既往接受溴化物治疗的已知脂膜炎或皮疹；心脏功能不全；支气管哮喘；妊娠

*BR* 溴化物、*CBD* 大麻二酚、*CLB* 氯巴占、*DS* Dravet 综合征、*EU* 欧盟、*FFA* 芬氟拉明、*LGS* Lemox Gastaut 综合征、*STP* 司替戊醇、*TPM* 托吡酯、*TSC* 结节性硬化症、*ULN* 正常值上限、*VPA* 丙戊酸钠

a 关键性临床研究未纳入 3 岁以下儿童，因此建议在接受 STP 治疗期间对 6 个月至 3 岁儿童进行密切监测

b Epidiolex (美国) / Epidyolex (欧盟) 是唯一获批的 CBD 制剂；它是一种高纯度、植物来源的 CBD 油基溶液，对大麻素受体无活性，因此无欣快感或侵入性副作用

c 也适用于单药治疗成人、青少年和 6 岁以上儿童 (EU) 或 2 岁以上儿童 (USA) 的部分性癫痫发作 (伴或不伴继发性全面癫痫发作和原发性全面强直阵挛性癫痫发作)，但仅用作 DS 患者的添加治疗

d 在德国可作为许可药物提供，可被其他国家进口

译者注：2022 年 9 月 21 日消息，FDA 已下调司替戊醇的适用年龄，从 2 岁及以上，降低至适用于治疗 6 个月及以上，体重 7 公斤或以上，且正在服用氯巴占的 Dravet 综合征儿童。

表 2 引入抗癫痫药物 (ASM) 的实际问题

ASM	剂量 (mg/kg/天) a				检查		警告	最常见的 AE	对 DS 治疗的证据等级
	初始剂量	目标剂量	最大剂量	其他信息	检查	时间			
VPA	10-15	25-30	60	缓释制剂分为一日两次；或非缓释制剂一日三次	肝功能 凝血指标 VPA 血药浓度 血氨	基线, 6 周, 3 个月, 6 个月, 每年 基线	肝脏毒性；胎儿风险：避孕计划；胰腺炎	胃肠道；头痛；嗜睡；震颤；乏力	弱：观察性研究
CLB	0.2	0.3-1	2	分为一日两次	同 VPA	同 VPA	与阿片类药物合并使用导致镇静、呼吸抑制、昏迷和死亡；严重皮肤反应，包括史-约综合征和中毒性表皮；坏死松解症；生理和心理依赖性嗜睡或镇静；疗效耐受	嗜睡；发热；上呼吸道感染；困倦；流涎；便秘	弱：观察性研究
STP	20	50	300mg	与食物同服，分为一日两次或一日三次	儿童生长速率 血细胞计数 肝功能	定期 基线； 每 6 个月 基线； 每 6 个月	食欲减退和体重下降；中性粒细胞减少症和血小板减少症；嗜睡；不建议用于肝和/或肾功能受损的患者；请勿将卡马西平、苯妥英和苯巴比妥与 STP 联合使用	食欲减退；体重下降；失眠；嗜睡；共济失调；张力减退；肌张力障碍；构音障碍；激越；恶心；震颤	强：随机对照试验 观察性研究
CBD	5	10	20	始终与或不与食物同服 分为一天两次	血清转氨酶 (ALT 和 AST) 和总胆红素	基线；1 个月；3 个月；6 个月；定期或根据临床需要	肝细胞损伤 (转氨酶升高)；嗜睡和镇静	嗜睡；食欲减退；腹泻；发热；疲劳；转氨酶升高；失眠、睡眠障碍、睡眠质量差；感染；皮疹	强：随机对照试验 EAP/CUP 观察性研究
FFA	FFA:0.2	FFA:0.7	FFA:0.7 或 26 mg/天	分为一天两次	超声心动图	基线；每 6 个月, 持续 2 年；此后每年	心脏瓣膜病和肺动脉高压；食欲减退和体重下降	食欲减退；腹泻；发热；疲劳；上呼吸道感染	强：随机对照试验 EAP/CUP 观察性研究
	FFA+ STP:0.2	FFA+ STP:0.4	FFA+ STP:0.4 或 17 mg/天		监测患者体重	定期	嗜睡、镇静和困倦；5-羟色胺综合征；青光眼	困倦；嗜睡；支气管炎	
TPM	1-2	5-10	400 mg	分为一天两次	肝肾功能 血氨 (高氨血症脑病) 血清碳酸氢盐 (代谢性酸中毒)	基线 基线； 出现症状 基线；定期	胚胎毒性；严重皮肤反应，包括史-约综合征和中毒性表皮；坏死松解症；急性近视和继发性闭角型青光眼；视野缺陷；闭汗和体温过高；代谢性酸中毒；合并使用 PA 下，体温过低；肾结石	感觉异常；厌食；体重下降；言语障碍；疲劳；头晕、嗜睡、紧张、精神运动迟缓；视觉异常；发热	弱：观察性研究和小规模、开放标签、前瞻性研究
BR	10	儿童：半岁-3 岁：50-70 4-15 岁：40-60 成人：30-50	80	一般分为每日两次	BR 浓度 肾功能和电解质	基线； 3-6 个月 基线	皮肤疾病，包括结节性溴疹；溴中毒 (慢性中毒)	食欲不振；共济失调；震颤；镇静；疲倦；认知减慢、定向障碍、木僵；痤疮；胃炎	弱： 观察性研究 轶事的 (在一些国家接受度广，例如日本、德国和以色列)

*AE* 不良事件、*ALT* 丙氨酸转氨酶、*AST* 天冬氨酸转氨酶、*BR* 溴化物、*CBD* 大麻二酚、*CLB* 氯巴占、*CUP* 同情用药计划、*DS* Dravet 综合征、*EAP* 早期使用计划、*FA* 芬氟拉明、*RCT* 随机对照试验、*SJS* stevens-Johnson 综合征、*STP* 司替戊醇、*TEN* 中毒性表皮坏死松解症、*TPM* 托吡酯、*UZV* 正常值上限、*VPA* 丙戊酸

a 在联合用药的情况下可考虑降低初始剂量，在发生 AE 的情况下可延长剂量上调间隔

b 联用 VPA 或肝酶基线升高的患者可能需要更频繁地进行监测。还应在 CBD 剂量改变后 1 个月内或已知影响肝脏的药物发生任何变化后，测量肝转氨酶和胆红素。转氨酶水平升高超过 ULN3 倍和胆红素水平超过 ULN2 倍的患者应停用 CBD。此外，转氨酶持续升高超过 ULN5 倍的患者也应停止治疗。血清转氨酶长期升高的患者，应评价是否存在其他可能原因

c 避免与其他碳酸酐酶抑制剂、引起代谢性酸中毒的药物同时使用或用于生酮饮食的患者

表 3 抗癫痫药物的药物相互作用

	VPA	CLB/nCLB	STP	CBD/7-OH-CBD	FFA/nFFA	TPM	BR
<b>VPA</b>							
Serum levels	-	◆	◆	◆ / ◆	▲ / ▼	▼	◆
Adverse event	-	-	-	-	-	●	-
Dose adjustment	-	-	-	-	↓†	-	-
<b>CLB</b>							
Serum levels	▲	-	◆	▲ / ▲	▲ / ▼	◆	◆
Adverse event	-	-	-	-	-	-	-
Dose adjustment	Ⓞ	-	-	-	↓†	-	-
<b>STP</b>							
Serum levels	▲	▲ / ▲	-	▲ / ▲	▲ / ▼	◆	◆
Adverse event	-	●	-	-	-	-	-
Dose adjustment	-	↓ by 25%	-	-	↓†	-	-
<b>CBD</b>							
Serum levels	◆	◆ / ▲	▲	-	◆	▲	◆
Adverse event	●	●	Ⓞ	-	-	Ⓞ	-
Dose adjustment	↓	↓	Ⓞ	-	-	Ⓞ	-
<b>FFA</b>							
Serum levels	◆	◆ / ◆	◆	◆	-	■	▲
Adverse event	-	-	-	-	-	-	Ⓞ
Dose adjustment	-	-	-	-	-	-	Ⓞ
<b>TPM</b>							
Serum levels	▼	▼	■	▲ / ▲	■	-	◆
Adverse event	●	-	-	-	-	-	-
Dose adjustment	-	-	-	-	-	-	-
<b>BR</b>							
Serum levels	◆	◆	◆	◆	◆	◆	-
Adverse event	-	-	-	-	-	-	-

血药浓度 (Serum Levels) : (黄三角) 相互作用导致首行标题中的 ASM 增加; (蓝三角) 减少; (绿菱形) 无临床相关变化; (灰长方) 未知/数据不可用 (与首行标题中的 ASM 相关)

剂量调整 (Dose adjustment) : (蓝箭头) 可能需要减少首行标题中的 ASM 剂量

不良事件 (Adverse event) : (红圆点) 不良事件风险增加 (与首行标题中定的 ASM 相关)

Ⓞ 由于血药浓度发生潜在变化, 建议监测 AE, 必要时调整首行标题中的 ASM 的剂量

7-OH-CBD: 7-羟基大麻二酚; ASM: 抗癫痫药物; BR: 溴化物; CBD: 大麻二酚; CLB: 氯巴占; FFA: 芬氟拉明; CLB: 氧巴占; FFA: 去乙芬氟拉明; nCLB: N-去甲氯巴占; nFFA: 去乙芬氟拉明; STP: 司替戊醇; TPM: 托吡酯; VPA: 丙戊酸

a 由于存在多种相互作用，建议监测患者的 ASM 血药浓度

b FFA 与 STP 联用时，FFA 剂量限制在 0.4mg/kg/天或 17 mg/天

c 德国关于使用 FFA+BR 的专家意见：开始服用 FFA 后，一定比例的患者的 BR 浓度升高。对大多数患者都减少了其使用的溴化物剂量。

d VPA/TPM 患者出现脑病或高氨血症，需要停用 TPM 或 VPA。

## 其他抗癫痫药物和临床试验

其他可考虑的 ASM 包括左乙拉西坦、布立西坦、吡仑帕奈、唑尼沙胺和乙琥胺。然而，应该注意的是，仅有非常有限的证据表明它们对控制 DS 癫痫发作有效。乙琥胺通常是失神发作患者的首选治疗，研究发现，在新诊断的儿童失神发作患者中，乙琥胺比 VPA 和拉莫三嗪更有效和/或更耐受。此外，处方模式的研究报告显示，随着时间的推移，DS 患者经常停用左乙拉西坦，表明缺乏长期有效性和/或耐受性，而 DS 患者的照护者将其评分为“轻微有效”。在 DS 中，一些 ASM 往往会加重 DS 患者的癫痫发作，应避免使用，包括钠通道阻滞剂，如卡马西平、醋酸艾司利卡西平、拉考沙胺和拉莫三嗪、奥卡西平和苯妥英，以及作用于 GABA 的 ASM，如噻加宾、氨己烯酸，加巴喷丁和普瑞巴林。

另外，进行患者入组的临床试验也是一项考虑。在研药物中，Soticlestat (OV935/TAK-935) 是胆固醇 24-羟化酶 (CH24H) 的首创抑制剂，在临床开发中已取得最长远进展，根据 II 期试验 ELEKTRA 试验 (NCT03650452) 和 ENDYMION 试验的积极结果，计划在 DS 和 LGS 患者中进行 III 期研究。此外，DS 的基因疗法开发在技术上也取得了进步，包括反义寡核苷酸、CRISPR/Cas9 介导的基因组编辑，以及使用含有转录因子的腺相关病毒载体来调节基因表达，增加蛋白质的生成。DS 的基因治疗旨在恢复 Nav1.1 的表达，通过解决潜在的病因学/病理生理学问题，有可能大大减缓甚至阻止该综合征所有或许多方面的疾病进展（即不同类型的癫痫发作和认知功能障碍）。值得注意的是，反义寡核苷酸 STK-001，旨在增强功能正常的野生型等位基因的表达，来增加 Nav1.1 蛋白水平，已经进入 I/II 期临床开发，其他基因治疗也在不断发展。

## 结论

本文对使用 ASM 治疗 DS 患者癫痫发作的实际问题进行了概述，但仍有几个未解的问题，临床上需要进一步的证据。首先，目前尚无 CBD 与 FFA 的头对头试验，因此选择哪种治疗方案主要基于临床医生的经验、个体患者因素和患者/照护者的偏好，以及各国的药物可及性。各国的药物可及性非常重要——本文描述的所有治疗方案并非在各国均可及。此外，值得注意的是，尽管乙琥胺更适用于失神发作，但目前难以依靠发作类型选择 ASM。其次，依旧缺乏关于认知功能障碍和生活质量改善的证据，尽管有证据表明 FFA 和 CBD 有可能改善这些高度相关的治疗目标。

此外，虽然已知 DS 的疾病负担和医疗费用较高，但未有 ASM 治疗 DS 患者的成本效益相关评估。在临床实践中，ASM 可能被标签外用药给予比指定年龄更小的患者，但在这些病例中缺乏剂量、安全性和耐受性相关信息。最后，尽管 STP、CBD 和 FFA 的批准无疑代表了巨大的进展，但 DS 仍然给患者及其家属带来了沉重的负担。为了取得进一步的进展，仍然需要克服一些挑战，包括提升早期诊断以便及时、正确治疗、减少联合用药、改善生活质量，向无法从现有治疗中获益的患者提供额外治疗选择，以及识别生物标志物从而帮助个体患者量身定制治疗方案。