

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2306016

标准·方案·指南

抗癫痫发作药物不良反应管理指南（2023）

中国抗癫痫协会青年委员会；
中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会

[摘要] 癫痫是一种常见的神经系统疾病，病因复杂，发病机制尚未明确。为规范抗癫痫发作药物（anti-seizure medication, ASM）不良反应的管理，中国抗癫痫协会青年委员会联合中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会组织制定了“抗癫痫发作药物不良反应管理指南（2023）”，对于ASM在神经精神系统、心血管系统及胎儿方面的不良反应管理，解答了13个临床问题，以期指导我国各医疗机构的癫痫专科、儿童神经科、神经内科、神经外科医务工作者的临床实践。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 889-900]

[关键词] 抗癫痫发作药物；癫痫；不良反应；管理指南

Guidelines for the management of adverse effects of anti-seizure medications (2023)

Youth Committee of the Chinese Association Against Epilepsy (CAAE); CAAE Precision Medicines and Adverse Effect Monitoring Committee (Peng J, Email: pengjing4346@163.com; Liao W-P, Email: wpliao@163.net; Liang S-L, Email: 301_1sjwk@sina.cn)

Abstract: Epilepsy is a prevalent neurological disorder with a complex etiology and an unclear pathogenesis. In order to standardize the management of adverse effects caused by anti-seizure medications (ASMs), the Youth Committee of the Chinese Association Against Epilepsy (CAAE), in collaboration with the CAAE Precision Medicines and Adverse Effect Monitoring Committee, has developed a guideline: guidelines for the management of adverse effects of anti-seizure medications (2023). This guideline addresses 13 clinical questions related to the management of adverse effects of ASMs in the nervous system, cardiovascular system, and fetus. Its primary objective is to provide guidance to medical professionals specializing in pediatric neurology, neurology, and neurosurgery in China, and to facilitate their clinical practice. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 889-900]

Key words: Anti-seizure medication; Epilepsy; Adverse effect; Management guideline

癫痫是一种常见神经系统疾病，是神经元高度同步化放电所致反复痫性发作的慢性疾病。其病因复杂，包括结构、遗传、感染、代谢、免疫及其他未知病因等^[1]。目前对新诊断癫痫患者，抗癫痫发作药物（anti-seizure medication, ASM）仍是治疗的基石，约70%患者通过ASM治疗，癫痫发作可得到良好控制^[2]。理想的ASM治疗是达到无发作或者尽可能少发作，几乎没有不良反应或仅有可耐受的不良反应，从而提高患者生活质量。

尽管不同ASM的化学结构和作用机制不同，但有很多类似的不良反应。据统计，大约一半的

癫痫患者面临药物不良反应的问题，包括困倦、记忆减退、步态不稳等。这些不良反应导致患者治疗依从性差，药物滴定困难，治疗剂量不达标，甚至停用，从而导致治疗失败。充分认识ASM相关不良反应，早期识别其高危因素并进行有效管理，可以预防或减少不良反应的发生，提高癫痫患者的整体管理水平。因此，中国抗癫痫协会青年委员会和中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会组织癫痫领域专家，包括儿童神经、神经内科、神经外科、循证医学等领域专家成立ASM不良反应管理指南制订专家工作组

[收稿日期] 2023-06-05; [接受日期] 2023-07-28

[通信作者] 彭镜, 女, 主任医师, 教授, 中南大学湘雅医院儿科, Email: pengjing4346@163.com; 廖卫平, 男, 主任医师, 教授, 广州医科大学第二附属医院神经内科, Email: wpliao@163.net; 梁树立, 男, 主任医师, 教授, 首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科, Email: 301_1sjwk@sina.cn.

(简称工作组)。专家们在全面文献检索的基础上,以问题为导向,聚焦 ASM 在神经精神系统、心血管系统及胎儿不良反应方面的管理,涉及药物包括苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、氯硝西洋、奥卡西平、拉莫三嗪、丙戊酸、托吡酯、吡仑帕奈、左乙拉西坦、拉考沙胺、唑尼沙胺、艾司利卡西平和布瓦西坦等,经严格评估文献证据分级,反复讨论修改,历时 15 个月完成了 ASM 不良反应管理指南(简称本指南)的制订,对 ASM 不良反应相关临床问题给出了较详细的循证推荐,以期指导我国各医疗机构的癫痫专科、儿童神经科、神经内科、神经外科医务工作者的临床实践。

1 指南制订过程及方法

1.1 总体流程

本指南工作组下设专家组、方法学组、秘书组。根据国际实践指南报告规范(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[3]和英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准^[4],参考循证临床指南的形成与应用^[3, 5-6],工作组有计划按步骤实施临床问题调查、证据检索及分级评价,提出推荐意见,最终完成本指南。本指南已在国际指南注册平台(<https://g-i-n.net/international-guidelines-library>)进行注册,注册信息见:<https://guidelines.ebmportal.com/node/70465>。

1.2 指南使用人群和目标人群

本指南供我国各级医疗机构的癫痫专科、儿童神经科、神经内科、神经外科医务人员使用。推荐意见的目标人群为癫痫患者。

1.3 构建指南临床问题

对中国抗癫痫协会青年委员会成员开展专家访谈,共收集整理与 ASM 不良反应相关的 20 个问题,后经过德尔菲法及专家讨论等环节,最终确定 13 个临床问题。构建问题遵循临床研究设计时使用“PI (E) CO”原则:P 代表研究对象(population),I (E) 代表干预(intervention)或暴露(exposure),C 代表比较(comparison),O 代表结局指标(outcome)。

1.4 文献检索、证据等级评价及形成推荐意见

根据构建的临床问题,系统检索 PubMed、Embase (Ovid)、Cochrane Library、万方数据、中国知网数据库,获取中文和英文相关文献。通过文献题目、摘要进行初步筛查,并通过阅读全文

进行复筛,确定最终纳入的文献。文献筛查流程图见图 1。文献检索截止日期为 2022 年 10 月 1 日。参考英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准^[4],对纳入文献评级并且针对治疗措施进行证据等级评价(表 1)。2 位专家同时、独立进行评判,若评判出现分歧,通过讨论达成一致结论或由第 3 位专家裁决。专家组基于研究证据质量、干预措施间的利弊平衡、指南目标群体的价值观与偏好、成本与资源耗费等因素,拟定初步推荐意见。推荐强度分为 4 个等级,即强推荐(A)、可推荐(B)、慎重推荐(C)和仅在一定范围内推荐(D)。专家组对每一条推荐意见进行无记名投票,共识率达到 80% 以上即达成专家共识,形成最终推荐意见。如指南制订中出现临床实践中已采用的治疗措施因文献检索难以找到证据或证据质量低无法被采纳的情况,则通过德尔菲法在专家组内投票表决得出推荐意见。

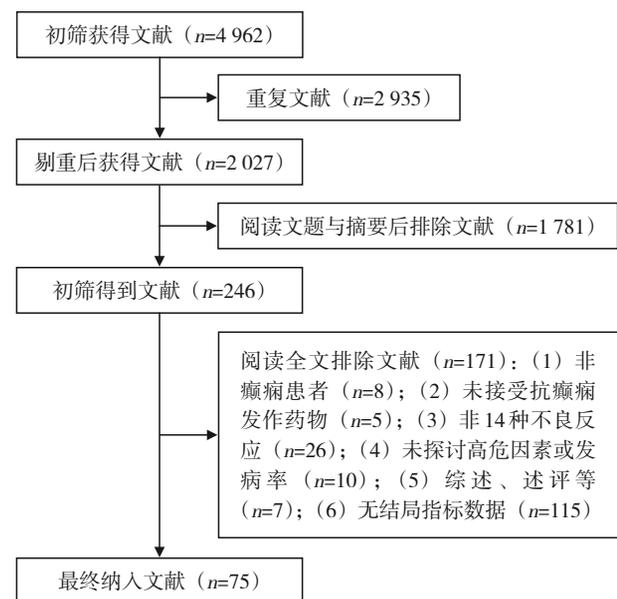


图 1 文献筛查流程图

1.5 初稿撰写和外部评审

本指南 2022 年 3 月成立制订工作组。2022 年 10 月完成关于我国 ASM 不良反应相关问题的调查。2022 年 10 月完成第一稿,后经工作组专家 5 次研讨和 7 次修改形成征求意见稿。由 5 名外部同行专家评审,根据其反馈意见和建议进行完善,最后于 2023 年 6 月正式成稿。

1.6 指南传播、实施与评价

本指南将通过《中国当代儿科杂志》进行传

播。中国抗癫痫协会青年委员会将对本指南推荐意见的结局指标和绩效评估进行监测，对比分析

基线测量结果和指南干预后结果，拟每 5 年更新一次。

表 1 ASM 不良反应的证据分级^[4]

证据级别	具体描述
I	随机试验的系统综述，巢式病例对照研究的系统综述，针对所提临床问题的单病例随机对照试验，具有巨大效应的观察性研究
II	单个随机对照试验或（特殊的）具有巨大效果的观察性研究
III	非随机对照队列/随访研究（上市后监测）提供，足够数量来排除常见的伤害（对长期伤害需要足够长的随访时间）
IV	病例系列、病例对照研究或历史对照研究
V	基于机制的推理

2 ASM 的神经精神系统不良反应

ASM 引起的神经精神系统不良反应常见于启动用药后 30 d 之内，与药物起始剂量、加量速度相关。这些神经精神系统不良反应中，头晕、头痛、疲劳、睡眠障碍等不良反应相对常见且容易耐受，因此未进行证据梳理。本指南只针对其中的感觉异常、共济失调、情绪障碍、认知障碍、记忆力下降和攻击性行为这 6 种不良反应进行了证据梳理。

临床问题 1: 开始 ASM 治疗前及治疗中，如何评估患者神经精神系统不良反应发生风险？

推荐意见 1: 建议用药前询问患者既往神经精神系统疾病史、基础病及用药史。接受 ASM 治疗过程中关注所有癫痫患者的神经精神系统不良反应，尤其是女性或青少年期慢性癫痫和既往有精神疾病、智力障碍或行为障碍史的患者（证据级别 III~V 级，推荐强度 B）。

癫痫与抑郁症通常为共患疾病。癫痫患者比无癫痫史患者的精神状态评分更差^[7]（证据级别 III 级）。尤其难治性癫痫^[8]（证据级别 IV 级）及高癫痫发作频率^[9]（证据级别 V 级）是患者抑郁症发生的危险因素，需重点关注。颞叶癫痫是记忆障碍不良反应发生的主要危险因素^[10]（证据级别 III 级）。文献报道中每种不良反应的发生率不同，其中感觉异常为 3.65%~9%^[11-12]，共济失调为 2.29%~7%^[12-13]，情绪障碍为 3.2%~32.8%^[9, 14]，记忆力下降/认知损害为 23.9%~68%^[15-16]，攻击性行为为 0.5%~7%^[17-18]。

一项前瞻性队列研究表明女性是 ASM 治疗发生情绪障碍，尤其自杀倾向等严重不良反应的危险因素（证据级别 III 级）。其中孕妇在妊娠晚期抑

郁症状发生率高于普通人群^[19]（证据级别 III 级）。

两项队列研究表明，青少年慢性癫痫患者较新发癫痫患者有更高的抑郁风险^[19-20]（证据级别 III 级）。

多项研究表明，癫痫患者有精神疾病、智力障碍或行为障碍病史是精神不良事件重要的危险因素^[21-23]（证据级别 III 级）。既往有精神疾病史是发生自杀倾向及认知不良事件^[24]（证据级别 III 级）的危险因素。一项病例系列研究显示，有吡仑帕奈相关攻击性行为的患者中三分之一存在智力障碍^[25]（证据级别 IV 级）。

此外，一项横断面研究表明月收入低、丧偶或离异均会增加抑郁或焦虑的发生^[9]（证据级别 V 级）。服用 ASM 的患者也应重视可导致情绪波动的社会因素等。

临床问题 2: 为减少患者神经精神系统不良反应的发生，ASM 治疗过程中，如何优化药物的用法和用量？

推荐意见 2: 注意 ASM 的给药剂量、加量速度、血药浓度及用药品种数量。在病情可控情况下，尽量使用单一药物治疗，低剂量起始，缓慢加量，必要时监测峰值血药浓度（尤其高剂量用药患者）（证据级别 I~IV 级，推荐强度 B）。

ASM 相关的神经精神系统不良反应与药物的剂量、加量速度、血药浓度、药物种类相关。一项随机对照研究表明高剂量（8~12 mg/d）是吡仑帕奈导致易怒、攻击和愤怒等不良反应的高危因素^[26]（证据级别 II 级）。多项研究表明高血药浓度或高剂量是拉莫三嗪（≥400 mg/d）、奥卡西平（≥1 200 mg/d）相关共济失调或暴力行为的高危因素^[27-30]（证据级别 I~IV 级）。一项队列研究表明高起始剂量（25 mg）和快速加量方案（25 mg/2 周）

与托吡酯精神不良事件有关^[22]（证据级别Ⅲ级）。

一项横断面研究表明多药治疗比单药治疗有更多不良反应^[31]（证据级别Ⅲ级）。一项队列研究表明 ASM 多药治疗是难治性癫痫患者认知缺陷或抑郁的重要危险因素^[32]（证据级别Ⅲ级）。

目前，多种 ASM 有相对明确的血药浓度范围，临床医生可参考血药浓度范围并结合患者症状调整给药剂量。

临床问题 3: ASM 治疗期间，如何评估患者神经精神系统不良反应发生情况？

推荐意见 3: 用药期间应定期评估患者精神状态、神经系统体征和生活质量，必要时选择相应量表进行评估，以便及时发现精神和情绪障碍，并及时干预（证据级别Ⅲ级，推荐强度 B）。

多个临床研究在设计中对癫痫患者使用 ASM 治疗前、中、后，根据患者临床症状选择智商、焦虑、抑郁、整体心理困扰、精神症状、睡眠障碍、自杀行为或意念等不同评估量表对患者精神状态进行评估^[32-35]（证据级别Ⅲ级）。

一项随机对照研究表明，癫痫患儿认知功能与脑电图放电指数密切相关，脑电图放电指数 <0.5 的患儿视空间功能、命名能力、计算力等评分均高于脑电图放电指数 ≥ 0.5 的患儿，提示治疗儿童癫痫时需定期监测脑电图^[36]。

临床问题 4: ASM 治疗期间，若出现严重神经精神系统不良反应，如何处置？

推荐意见 4: 当出现严重神经精神系统不良反应时，要及时调整 ASM 药物剂量或停药，及时到医院就诊（证据级别Ⅲ~Ⅳ级，推荐强度 C）。

多个临床研究表明，一旦出现神经精神系统不良反应，减停 ASM 可以减轻症状。在一项回顾性研究中，所有 9 例患者在停用或减量拉莫三嗪后，不良神经行为均有显著改善或消失^[27]（证据级别Ⅳ级）。一项病例系列研究表明，攻击性行为在停用吡仑帕奈后可减轻或恢复，未停用的患者通过减少剂量可降低攻击行为的发生率^[25]（证据级别Ⅳ级）。一项前瞻性观察性研究显示，所有患者在停用或减量左乙拉西坦后几天内，精神症状均有所改善^[21]（证据级别Ⅲ级）。一旦出现危及生命的严重神经精神系统不良反应，需马上停用 ASM。一项开放标签随机对照研究表明，2 例患者服用左乙拉西坦分别感到自杀意念并自杀未遂，停药后相关症状均消失^[33]（证据级别Ⅲ级）。

3 ASM 的心血管系统不良反应

癫痫与心血管疾病在一定程度上互为因果且密切相关。一方面，癫痫患者由于遗传易感性及某些离子通道基因异常等，导致癫痫发作时伴随自主神经功能障碍而发生心律失常；心血管疾病（如严重的阿斯综合征、室性心律失常等）也可以诱发癫痫发作；另一方面，某些 ASM 可引起体重增加、胰岛素抵抗、代谢综合征、动脉内膜中层改变、血清尿酸水平升高，增加心血管疾病的发生风险。其次，ASM 中的膜稳定剂药物（如钠、钾通道阻滞剂）通过调控神经元兴奋/抑制来治疗癫痫，但同时也可影响心肌细胞的电传导，可能引起房室传导阻滞等较为罕见且可能致命的严重不良反应。以“抗癫痫发作药物”、“心血管不良反应”等为关键词进行检索，结果显示 ASM 引起的心血管不良反应主要包括心律失常、低血压、心力衰竭等，其中心律失常的报道最多。

临床问题 5: ASM 用药前针对心血管不良事件需要考虑哪些问题？

推荐意见 5: 用药前关注患者年龄、是否吸烟、既往心脑血管患病情况，对具有多个心血管疾病高危因素的患者尽量避免使用心血管不良反应发生率较高的 ASM，应定期进行心电图和心脏超声检查，监测血压。应了解 ASM 导致心血管不良事件的发生率，告知患者可能发生的心脏不良事件（证据级别Ⅰ~Ⅲ级，推荐强度 B）。

两项 Meta 分析的结果表明，服用左乙拉西坦或苯妥英钠后发生心律失常的比例分别为 0.2% 与 0.63%，拉考沙胺导致的心悸发生率为 1.4%^[37-38]（证据级别Ⅰ级、Ⅲ级）。多项研究表明拉考沙胺或其他 ASM 引起心动过缓、Ⅰ度房室传导阻滞的比例为 0.8%~2.6%^[38-40]（证据级别Ⅰ~Ⅲ级）。一项回顾性队列研究表明持续静脉滴注咪达唑仑（治疗时间 ≥ 2 h）患者中，约 18% 发生心动过缓^[41]（证据级别Ⅲ级）。另一项研究表明，服用布瓦西坦后患者出现心动过速（0.5%）、心悸（0.3%）、心动过缓（0.2%）、Ⅰ度房室传导阻滞（0.2%）、心绞痛（ $<0.1\%$ ）等不良反应，但无需进行额外的心脏监护^[42]（证据级别Ⅱ级）。一项回顾性队列研究描述在 28 例静脉输注磷苯妥英患者中，2 例出现房室传导阻滞^[43]（证据级别Ⅲ级）。

两项回顾性队列研究表明，ASM 引起的低血压可能与缓慢心率降低有关，在静脉快速给药的

患者中较为常见^[40, 44] (证据级别Ⅲ级)。ASM导致的心力衰竭少有报道。一项随机对照研究中,使用布瓦西坦单药治疗7~9个月时,1例(3%)患者出现充血性心力衰竭^[45] (证据级别Ⅱ级)。

口服ASM患者发生心血管不良事件明显少于静脉用药,不同的注射速度导致的心血管系统不良反应也有差异。一项回顾性队列研究表明,拉考沙胺不同给药方法引起PR间期延长的比例不同,但两组中各只有1例记录到PR间期>200 ms^[40] (证据级别Ⅲ级)。一项系统评价表明,口服过量苯妥英钠可能出现心律失常等不良反应,用药期间需进行心脏监测^[46] (证据级别Ⅱ级)。

临床问题6: 在使用存在心脏不良反应的ASM期间,患者应该注意什么?

推荐意见6: 在使用存在心脏不良反应的ASM期间,应告知患者避免心律失常的诱发因素:吸烟、饮酒、喝咖啡、运动及精神刺激等,积极控制高血压等引发的心血管事件风险(证据级别Ⅲ级,推荐强度B)。

患者既往存在心脏结构、心脏功能、电传导、血钾水平、血脂代谢异常等均可影响ASM致心血管不良反应的概率。一项前瞻性研究表明,基线心电图异常的患者(56%)使用ASM后均出现心脏不良反应。一项随访研究表明,患者的基础心脏状况和出现心血管不良反应有一定相关性^[47] (证据级别Ⅲ级)。一项回顾性队列研究表明癫痫发作引起的缺氧、交感神经激活等也可导致发作性心律失常。癫痫发作类型、频率和严重程度也可能与心血管风险相关^[48] (证据级别Ⅲ级)。此外,患者的年龄增加、男性、吸烟、高血压和既往中风与主要心血管事件显著相关^[48] (证据级别Ⅲ级)。

临床问题7: ASM用药时,有哪些项目需要持续评估以减少心血管系统不良反应?

推荐意见7: 在咪达唑仑用药之前,需根据基础血压评估药物治疗持续时间、累积用药的后果(证据级别Ⅰ~Ⅳ级,推荐强度B)。

推荐意见8: 服用利多卡因时,注意监测利多卡因血药浓度,当接近或>5 mg/L时,注意心脏功能监测(证据级别Ⅳ级,推荐强度C)。

推荐意见9: 服用拉考沙胺的患者,如既往病史提示有心律异常可能,应进行心电图检查,必要时定期监测。快速静脉注射拉考沙胺需进行心电图监护,尤其应注意老年患者发生心律失常的情

况(证据级别Ⅲ级,推荐强度B)。

推荐意见10: 60岁以上患者口服苯妥英钠前,推荐进行心电图和心脏超声等检查,后期注意定期监测血压、心电图等,尤其在增加药物剂量时更需谨慎(证据级别Ⅰ~Ⅳ级,推荐强度B)。

约半数癫痫持续状态患者用药前会出现低血压。所有接受咪达唑仑治疗的患者均应密切监测血压。一项队列研究表明,持续微泵注入咪达唑仑[0.07~0.19 mg/(kg·h)]易导致心动过缓的发生,约半数患者出现低血压,1/4患者需要使用血管升压药物治疗^[41] (证据级别Ⅲ级)。

利多卡因是治疗新生儿癫痫的有效药物,但其导致的心脏不良反应较为常见,使用前后应进行血钾水平、心脏超声、心电图或24 h动态心电图检查,必要时可减量使用并继续观察。心脏不良反应可能与利多卡因浓度相关,但目前证据不足^[49] (证据级别Ⅳ级)。

多项研究表明,拉考沙胺引起心动过缓、Ⅰ度房室传导阻滞的比例为0.8%~2.6%^[38-40] (证据级别Ⅲ级)。在使用拉考沙胺期间发生PR间期延长与剂量增加相关,拉考沙胺不同给药方法引起PR间期延长的比例不同(静脉滴注19.3%,静脉推注66.7%)^[39-40] (证据级别Ⅲ级)。

一项系统评价研究表明,苯妥英出现致命性低血压较为常见,静脉滴注时约1/4患者出现低血压,特别是60岁以上的患者更为常见^[46] (证据级别Ⅱ级)。一项队列研究表明,28例静脉输注磷苯妥英的患者中,11例(39%)出现药物相关低血压^[43] (证据级别Ⅲ级)。

临床问题8: 如何尽量降低药物间相互作用?

推荐意见11: 尽可能减少ASM数量,以降低药物间相互作用,降低心肌梗死和心律失常的发生(证据级别Ⅲ级,推荐强度B)。

接受多种ASM治疗的癫痫患者发生心肌梗死和心律失常的风险较单药治疗高。但应注意,癫痫本身也可导致继发性心功能障碍和增加猝死风险。两项回顾性队列研究表明,使用利多卡因时联用苯妥英^[49]及持续静脉滴注咪达唑仑的同时使用氯胺酮,均会增加心脏不良事件的发生^[41] (证据级别Ⅲ级)。

另一项回顾性队列研究表明,ASM与其他药物联合应用,尤其是抗血小板、抗凝剂和他汀类药物,也与严重心血管事件发生显著相关^[48] (证据级别Ⅲ级)。

癫痫患者发生重大心血管事件的风险高于正常人群，但目前没有证据表明这与部分患者服用酶诱导性 ASM 有关。因此，在制定药物治疗方案时，应首先考虑是否有利于控制癫痫发作。如果使用酶诱导性 ASM，注意关注心血管药物剂量，如同时服用 β 受体阻滞剂或其他治疗心律失常的药物，注意心电图及药物剂量的调整。

4 ASM 的胎儿不良反应

ASM 的胎儿不良反应是指患或不患癫痫的女性，在妊娠期间服用单一或多种 ASM 导致对胎儿任何不利的影响，包括先天畸形、低出生体重及认知障碍等。一项队列研究表明，孕妇癫痫患病率为 0.3%~0.7%^[50]（证据级别 III 级），癫痫可增加妊娠相关综合征的风险，需要积极控制癫痫发作，但服用 ASM 可能会带来流产风险或 ASM 胎儿不良反应。一项纳入 50 项研究的 Cochrane 系统评价报告了妊娠期服用 ASM 的女性与对照组（不患癫痫组和患癫痫但未治疗组）新生儿发生畸形（任何类型）的风险，数据显示：暴露于卡马西平的致畸风险比为 1.5~2.01，丙戊酸为 3.13~5.69，苯巴比妥为 2.84，苯妥英为 2.38~2.40，托吡酯为 3.69^[51]（证据级别 I 级）。这提示暴露于卡马西平、丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英、托吡酯的胎儿较对照组的畸形风险升高。本指南主要针对先天性心脏病、口颌面/颅面畸形、泌尿系统畸形、骨骼系统畸形和神经系统畸形等先天畸形和低体重儿及后代认知障碍等较严重的不良反应进行了证据梳理。

临床问题 9: 开始 ASM 治疗育龄妇女前，要考虑哪些问题？

推荐意见 12: 临床医师在育龄妇女用药前，需对致畸风险进行评估，询问病史、癫痫控制情况，以及 ASM 用药情况等，充分了解患者情况，权衡癫痫疾病发作风险与胎儿不良反应之间的关系。癫痫女性若有生育计划，如果癫痫可控，复发率较低，可考虑缓慢减量至停药后再计划怀孕，不建议突然停药或自行减量（证据级别 I~III 级，推荐强度 B）。

最常见的先天畸形包括：心脏畸形、唇腭裂、脊柱裂、尿道下裂、畸形足和神经管畸形等。一项系统评价结果表明，巴比妥类、苯妥英、加巴喷丁^[52]（证据级别 II 级）暴露与先天性心脏畸形相关，另一项系统评价结果表明苯巴比妥暴露与心脏畸形显著相关，发生率高于托吡酯、奥卡西

平^[51]（证据级别 I 级）。若多种 ASM 合用，如卡马西平+苯妥英、苯巴比妥+丙戊酸、苯妥英+丙戊酸、卡马西平+氯硝西洋，会显著增加心脏畸形的发生率^[52]（证据级别 II 级）。

一项前瞻性队列研究结果表明，孕期服用卡马西平的癫痫患者后代面部畸形率增高^[53]（证据级别 III 级）。一项系统评价表明，丙戊酸和苯巴比妥与口颌面/颅面畸形^[51]的发生相关（证据级别 I 级），而另一项系统评价显示，苯妥英钠暴露也与唇裂、腭裂等面部畸形^[52]的发生相关（证据级别 II 级）。一项病例对照研究表明，孕早期托吡酯暴露与唇裂相关（OR=5.4，95%CI: 1.5~20.1）^[54]（证据级别 II 级）。一项系统评价结果表明乙琥胺单药治疗与发生唇裂/腭裂显著相关（n=29，OR=22.22，95%CI: 4.56~87.64）^[52]（证据级别 II 级）。

与 ASM 相关的泌尿系统畸形主要是尿道下裂。系统评价结果表明，母孕期服用丙戊酸、卡马西平、苯妥英与子代尿道下裂畸形的发生有关（证据级别 I 级），服用加巴喷丁与男性子代尿道下裂相关^[52]（证据级别 II 级）。

一项系统评价结果表明，丙戊酸暴露与多种骨骼系统、神经系统发育异常相关^[51]（证据级别 I 级）。与正常女性相比，母孕期服用丙戊酸的儿童骨骼/四肢畸形的发生风险较高（RR=16.40），但与未服用 ASM 的癫痫女性相比，未见显著差异^[51]（证据级别 I 级）。另一项回顾性队列研究表明，母孕期服用丙戊酸还与子代头围较小及双侧桡骨发育不良相关（证据级别 III 级）^[55]。两项队列研究结果表明，母孕期卡马西平单药治疗与子代脊柱裂显著相关^[56]（证据级别 I 级），但相关性低于丙戊酸。暴露于卡马西平的胎儿头围明显较小^[57]（证据级别 III 级）。两项队列研究结果表明暴露于托吡酯的婴儿小头畸形发生风险较高^[57-58]（证据级别 III 级）。母孕期乙琥胺单药治疗可能与畸形足相关^[52]（证据级别 II 级）。

一项前瞻性队列研究结果表明，母孕期 ASM 暴露（包括卡马西平、丙戊酸、拉莫三嗪）与低体重儿无明显相关性^[59]（证据级别 III 级）。但越来越多的证据提示，ASM 暴露可能与宫内胎儿生长缓慢相关。一项回顾性队列研究表明，ASM 暴露组低体重儿发生率明显高于未暴露组^[60]（证据级别 II 级）。另一项回顾性队列研究表明，接受 ASM 联合治疗的癫痫妇女分娩的足月新生儿进入新生儿护理病房的风险明显增加，且暴露于氯硝西洋

($n=14$)的癫痫妇女其子代早产、低出生体重、小于胎龄儿、婴儿死亡和进入新生儿护理病房的风险增加了2~4倍^[61](证据级别Ⅱ级)。一项前瞻性队列研究表明,暴露于拉莫三嗪的胎儿出现小于胎龄儿和低体重指数风险最高^[57](证据级别Ⅲ级)。一项系统评价结果表明,母孕期服用托吡酯的新生儿的平均头围和出生体重最低,其中三分之二为小于胎龄儿^[52](证据级别Ⅱ级)。

ASM,特别是丙戊酸及联合用药,可能会增加子代认知发育受损的风险。一项前瞻性队列研究表明,胎儿期暴露于ASM的儿童在青春期的智商低于对照组儿童。其中,暴露于单一ASM的儿童平均智商降低6分,暴露于多种ASM的儿童平均智商降低12分^[62](证据级别Ⅲ级)。另一项前瞻性队列研究表明,与许多其他ASM相比,丙戊酸暴露导致子代认知和行为发育受损的风险增加^[63](证据级别Ⅲ级)。

癫痫会增加妊娠女性新生儿不良结局的风险。一项回顾性队列研究表明正常女性和没有使用ASM的女性相比,癫痫女性吸烟比例更高,流产风险较高,社会经济地位较低,妊娠合并症更多^[61](证据级别Ⅱ级)。这一系列的因素均可能阻碍妊娠女性对胎儿不良反应的早期识别和干预。

一项前瞻性队列研究结果表明,对于反复妊娠的癫痫患者,既往怀孕有胎儿畸形的女性,如果在服用同样的ASM(特别是丙戊酸)的情况下再次怀孕,胎儿畸形的风险会大大增加,这可能与母体因素或基因因素相关,但目前缺乏相关证据支持^[64](证据级别Ⅲ级)。另一项前瞻性队列研究结果表明,患有活动性癫痫的女性,其子代小于胎龄儿发生率显著较高,且胎儿头围显著较低,生后1 min Apgar评分较低^[65](证据级别Ⅲ级)。

临床问题10: 叶酸水平与癫痫孕妇的不良妊娠结局有关系吗?

推荐意见13: 叶酸水平与癫痫孕妇的不良妊娠结局有关系。癫痫妊娠患者应有严格的产前检查、合理的用药指导和健康教育,适当补充叶酸(证据级别Ⅳ级,推荐强度C)。

许多研究表明母亲的叶酸水平与不良妊娠结局之间存在关系。叶酸水平低会导致生长减慢和贫血,卡马西平、苯妥英、苯巴比妥和扑米酮等常见叶酸拮抗剂不仅可能增加神经管缺陷的风险,还可能增加心血管缺陷、口腔裂隙和尿道畸形的风险。补充叶酸可以降低这些缺陷发生的风险^[66]。

一项前瞻性研究表明,孕期会出现叶酸水平的生理性降低,ASM治疗可能会加剧这种反应,但是没有证据表明叶酸缺乏本身是ASM致畸的发病机制,或者补充药理剂量的叶酸具有抵抗ASM的致畸作用(证据级别Ⅳ级)。

临床问题11: 妊娠女性癫痫患者有必要进行ASM的血药浓度监测吗?

推荐意见14: 妊娠女性服用ASM,需进行血药浓度监测,及时调整药品种类和药物剂量。尤其难治性癫痫患者,需动态监测ASM的血药浓度,根据癫痫控制情况及时调整给药剂量,以降低新生儿不良反应(证据级别Ⅰ~Ⅲ级,推荐强度B)。

一项前瞻性队列研究表明,卡马西平、丙戊酸、拉莫三嗪、苯巴比妥4种药物主要先天性畸形风险均呈剂量依赖性增加。其中,拉莫三嗪 <300 mg/d和卡马西平 <400 mg/d的致畸率最低,分别为2.0%和3.4%。与拉莫三嗪 <300 mg/d相比,各剂量水平的丙戊酸(<700 、 ≥ 700 、 ≥ 1500 mg)、苯巴比妥(<150 、 ≥ 150 mg)及卡马西平 >400 mg/d的畸形风险均显著增加^[67](证据级别Ⅲ级)。大量研究显示,丙戊酸致畸风险呈剂量依赖性,且高风险致畸剂量为 >1000 mg/d^[51, 63, 68-69](证据级别Ⅰ~Ⅲ级)。若必须用丙戊酸,控制每日剂量能降低致畸风险。其他ASM的致畸风险是否与剂量相关尚不明确。

药物在孕妇体内的吸收、分布、代谢、排泄可能与正常女性不同,导致血药浓度波动较大。有研究显示,拉莫三嗪在高雌激素水平下的清除率显著增加,左乙拉西坦因肾脏清除率增加而显著降低,应密切跟踪随访^[70]。一项前瞻性队列研究表明,丙戊酸治疗组中,畸形婴儿的母亲在妊娠早期的血药浓度显著高于没有畸形婴儿的母亲($445 \mu\text{m/L}$ vs $266 \mu\text{m/L}$),其他ASM,如苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平未发现这一现象^[71](证据级别Ⅲ级)。孕期体内激素、血容量、血浆白蛋白等的改变会导致ASM的药代动力学发生明显改变,引起ASM血药浓度的波动。

临床问题12: 癫痫活动期的妊娠女性联合用药是否可以减少ASM对胎儿的不良影响?

推荐意见15: 对于癫痫活动期的妊娠女性,尽可能单药治疗,避免多药联合治疗,尤其避免与丙戊酸联合治疗。但单药治疗并不适合所有病例,癫痫频繁发作也会增加胎儿不良结局的风险(证据级别Ⅰ~Ⅲ级,推荐强度B)。

一项队列研究结果表明，与接受单药治疗的妊娠女性相比，接受多药联用的妊娠女性后代中主要先天性畸形的比例更高^[50]（证据级别Ⅲ级），ASM 联合治疗可增加小头畸形的发生率^[55]（证据级别Ⅲ级）。两项回顾性研究表明，丙戊酸与其他 ASM 联用增加致畸风险^[72-73]（证据级别Ⅲ级）。一项系统评价结果表明丙戊酸联合卡马西平、苯妥英或拉莫三嗪增加严重畸形发生率^[52]（证据级别Ⅱ级）。一项回顾性研究结果表明孕期拉莫三嗪暴露致重大先天畸形的风险与正常人群相比并不显著，但孕期拉莫三嗪与丙戊酸联合用药，致畸率高于丙戊酸的单药治疗^[74]（证据级别Ⅲ级）。一项前瞻性队列研究结果表明，左乙拉西坦与拉莫三嗪联合用药的畸形发生率（1.77%；95%CI: 0.49%~6.22%）低于左乙拉西坦与丙戊酸（6.90%；95%CI: 1.91%~21.96%）或卡马西平（9.38%；95%CI: 4.37%~18.98%）联合用药的畸形发生率^[75]（证据级别Ⅲ级）。

一项前瞻性队列研究表明，与单药治疗相比，ASM 多药联合治疗显著增加了小于胎龄儿的风险^[76]（证据级别Ⅲ级）。值得注意的是，单药治疗并不适合所有病例，一项前瞻性队列研究显示停用 ASM 或单药治疗的患者在妊娠前 3 个月的癫痫发作率高于接受多药治疗的患者^[77]（证据级别Ⅲ级）。

临床问题 13: 妊娠期妇女如果必须应用 ASM 联合治疗，ASM 的品种应如何选择？

推荐意见 16: 妊娠期应避免服用丙戊酸、卡马西平、苯巴比妥及苯妥英，尤其避免服用丙戊酸（证据级别Ⅲ级，推荐强度 B）。

相比较之下，新型 ASM 胎儿不良反应较传统 ASM 少。4 项队列研究结果表明拉莫三嗪和左乙拉西坦是目前认为妊娠期服用较为安全的 ASM^[74-75, 78-79]（证据级别Ⅲ级）。左乙拉西坦单药治疗的致畸风险较低，但左乙拉西坦与多药联用的致畸风险较高。有一项前瞻性队列研究表明，随着丙戊酸和卡马西平的使用减少，拉莫三嗪和左乙拉西坦的使用增加，单药暴露的先天畸形患病率从 2000—2005 年的 6.0% 下降到 2010—2013 年的 4.4%^[63]（证据级别Ⅲ级）。

5 小结

本指南旨在指导临床医生充分认识 ASM 相关不良反应，早期识别相关高危因素，并进行积极有效的管理，从而预防或减少不良反应的发生，提高癫痫患者的整体管理水平。

本指南工作组遵循国际循证指南制订标准，针对临床关注的 13 个问题，基于国内外证据及临床经验，充分考虑患者的意见，最终形成推荐意见（表 2）。本指南存在一定的局限性：（1）本指南只关注了神经精神系统、心血管系统、胎儿相关不良反应，仍有其他方面不良反应未纳入分析。本指南工作组考虑在指南更新时对此部分内容选择性补充。（2）已发表的临床研究在设计上存在较大的差异，普遍缺乏高质量研究证据，期待未来开展多中心大样本量的研究，为精准回答上述临床问题提供更多的高质量证据。

表 2 推荐意见汇总

临床问题	推荐意见	证据级别	推荐等级
1. 开始 ASM 治疗前及治疗过程中，如何评估患者神经精神系统不良反应发生风险？	用药前询问患者既往神经精神系统疾病史、基础病及用药史。接受 ASM 治疗过程中关注所有癫痫患者的神经精神系统不良反应，尤其是女性、青少年慢性癫痫和既往有精神疾病、智力障碍或行为障碍史的患者	Ⅲ~V	B
2. 为减少患者神经精神系统不良反应的发生，ASM 治疗过程中，如何优化药物的用法和用量？	注意 ASM 的给药剂量、加量速度、血药浓度及用药品种数量。在病情可控情况下，尽量使用单一药物治疗，低剂量起始，缓慢加量，必要时监测峰值血药浓度（尤其高剂量用药患者）	I~IV	B
3. ASM 治疗期间，如何评估患者神经精神系统不良反应发生情况？	用药期间应定期评估患者精神状态、神经系统体征和生活质量，必要时选择相应量表进行评估，以便及时发现精神和情绪障碍，并及时干预	Ⅲ	B
4. ASM 治疗期间，若出现严重神经精神系统不良反应，如何处置？	当出现严重神经精神系统不良反应时，要及时调整 ASM 药物剂量或停药，及时到医院就诊	Ⅲ~IV	C

表 2 (续)

临床问题	推荐意见	证据级别	推荐等级
5. ASM 用药前针对心血管不良事件需要考虑哪些问题?	用药前关注患者年龄、是否吸烟、既往心脑血管患病情况,对具有多个心血管疾病高危因素的患者尽量避免使用心血管不良反应发生率较高的 ASM,应定期进行心电图和心脏超声检查,监测血压。应了解 ASM 导致心血管不良事件的发生率,告知患者可能发生的心脏不良事件	I~III	B
6. 在使用存在心脏不良反应的 ASM 期间,患者应该注意什么?	在使用存在心脏不良反应的 ASM 期间,应告知患者避免心律失常的诱发因素:吸烟、饮酒、喝咖啡、运动及精神刺激等,积极控制高血压等心血管事件的风险	III	B
7. ASM 用药时,有哪些项目需要持续评估以减少心血管系统不良反应?	(1) 在咪达唑仑用药之前,需根据基础血压评估药物治疗持续时间、累积用药的后果 (2) 服用利多卡因时,注意监测利多卡因血药浓度,当接近或 >5 mg/L 时,注意心脏功能监测 (3) 服用拉考沙胺的患者,如既往病史提示有心律异常可能,应进行心电图等检查,必要时定期监测。快速静脉注射拉考沙胺需进行心电监护,尤其应注意老年患者发生心律失常的情况 (4) 60 岁以上患者口服苯妥英前,推荐进行心电图和心脏超声等检查,后期注意定期监测血压、心电图等,尤其在增加药物剂量时更需谨慎	I~IV IV III I~IV	B C B B
8. 如何尽量降低药物间相互作用?	尽可能减少 ASM 数量,以降低药物间相互作用,降低心肌梗死和心律失常的发生	III	B
9. 开始 ASM 治疗育龄妇女前,要考虑哪些问题?	临床医师在育龄妇女用药前,需对致畸风险进行评估,询问病史、癫痫控制情况,以及 ASM 用药情况等,充分了解患者情况,权衡癫痫疾病发作风险与胎儿不良反应之间的关系。癫痫女性若有生育计划,如果癫痫可控,复发率较低,可考虑缓慢减量至停药后再计划怀孕,一般不建议突然停药或自行减量	I~III	B
10. 叶酸水平与癫痫孕妇的不良妊娠结局有关系吗?	叶酸水平与癫痫孕妇的不良妊娠结局有关系。癫痫妊娠患者应有严格的产前检查、合理的用药指导和健康教育,适当补充叶酸	IV	C
11. 妊娠女性癫痫患者有必要进行 ASM 的血药浓度监测吗?	妊娠女性服用 ASM,需进行血药浓度监测,及时调整药品种类和药物剂量。尤其难治性癫痫患者,需动态监测 ASM 的血药浓度,根据癫痫控制情况及时调整给药剂量,以降低新生儿不良反应	I~III	B
12. 癫痫活动期的妊娠女性联合用药是否可以减少 ASM 对胎儿的不良影响?	对于癫痫活动期的妊娠女性,尽可能单药治疗,避免多药联合治疗,尤其避免与丙戊酸联合治疗。但单药治疗并不适合所有病例,癫痫频繁发作也会增加胎儿不良结局的风险	I~III	B
13. 妊娠期妇女如果必须应用 ASM 联合治疗,ASM 的品种应如何选择?	妊娠期应避免服用丙戊酸、卡马西平、苯巴比妥及苯妥英,尤其避免服用丙戊酸	III	B

注:推荐等级中,A 为强烈推荐,B 为可推荐,C 为慎重推荐,D 为仅在一定范围内推荐。[ASM] 抗癫痫发作药物。

执笔:彭镜(中南大学湘雅医院儿科)、陈晨(中南大学湘雅医院儿科)、陈蕾(四川大学华西医院神经内科)、陈子怡(中山大学第一附属医院神经内科)、刘永红(空军军医大学第一附属医院神经内科)、梁建民(吉林大学第一医院小儿神经科)

制订专家组(按姓名拼音排序):陈蕾(四川大学华西医院神经内科)、陈子怡(中山大学附属第一医院神经内科)、季涛云(北京大学第一医院儿科)、江文(空军军医大学第一附属医院神经内科)、李文玲(河北医科大学第二附属医院神经外科癫痫病区)、梁建民(吉林大学第一医院小儿神经科)、梁树立

(首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科)、廖卫平(广州医科大学第二附属医院神经内科)、刘永红(空军军医大学第一附属医院神经内科)、彭镜(中南大学湘雅医院儿科)、孙丹(华中科技大学附属武汉儿童医院神经内科)、张凯(首都医科大学附属北京天坛医院癫痫外科)、周健(首都医科大学三博脑科医院功能神经外科)、吴洵映(复旦大学附属华山医院神经内科)

秘书组:王晓乐(中南大学湘雅医院儿科)、何芳(中南大学湘雅医院儿科)、毛蕾蕾(中南大学湘雅医院儿科)、刘方云(中南大学湘雅医院儿科)、邝

苏慧 (首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科)

方法学组: 赵赛 (上海道田循证科技有限公司)、霍艳 (上海道田循证科技有限公司)

外审专家 (按姓名拼音排序): 姜玉武 (北京大学第一医院儿科)、刘晓蓉 (广州医科大学第二附属医院神经内科)、刘智胜 (华中科技大学附属武汉儿童医院神经内科)、肖波 (中南大学湘雅医院神经内科)、周列民 (中山大学附属第七医院神经内科)、邹丽萍 (解放军总医院第七医学中心儿科学部)

利益冲突声明: 本指南工作组所有成员声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701. PMID: 30686584. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
- [2] Łukawski K, Czuczwar SJ. Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(9): 1075-1090. PMID: 34310255. DOI: 10.1080/17425255.2021.1959912.
- [3] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132. PMID: 27893062. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [4] EEBM. OCEBM levels of evidence[EB/OL]. [2023-07-25]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
- [5] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-E842. PMID: 20603348. PMCID: PMC3001530. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [6] WHO. WHO handbook for guideline development, 2nd Edition [EB/OL]. (2014-12-18)[2022-03-22]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548960>.
- [7] Haut SR, Katz M, Masur J, et al. Seizures in the elderly: impact on mental status, mood, and sleep[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(3): 540-544. PMID: 19189862. PMCID: PMC2695969. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.01.005.
- [8] Ho PH, Leung WCY, Leung IYH, et al. Factors associated with depression in people with epilepsy: a retrospective case-control analysis[J]. *Hong Kong Med J*, 2020, 26(4): 311-317. PMID: 32611830. DOI: 10.12809/hkmj198310.
- [9] Tegegne MT, Mossie TB, Awoke AA, et al. Depression and anxiety disorder among epileptic people at Amanuel Specialized Mental Hospital, Addis Ababa, Ethiopia[J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15: 210. PMID: 26328614. PMCID: PMC4556015. DOI: 10.1186/s12888-015-0589-4.
- [10] Hendriks MP, Aldenkamp AP, Alpherts WC, et al. Relationships between epilepsy-related factors and memory impairment[J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(5): 291-300. PMID: 15476457. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2004.00319.x.
- [11] Majkowski J, Neto W, Wapenaar R, et al. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(5): 648-653. PMID: 15857429. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.35904.x.
- [12] Bresnahan R, Hounsome J, Jette N, et al. Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): CD001417. PMID: 31642054. PMCID: PMC6806021. DOI: 10.1002/14651858.CD001417.pub4.
- [13] O'Connor J, Levy P, Wilson SS. Levetiracetam is as effective as phenytoin for status epilepticus with less adverse events in the ED[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(12): 6. DOI: 10.1097/01.ccm.0000473848.40708.ea.
- [14] Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 111-119. PMID: 22050371. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03300.x.
- [15] Sankar R, Ramsay E, McKay A, et al. A multicenter, outpatient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness, and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(4): 506-512. PMID: 19643672. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.06.021.
- [16] Mohan P, Gupta P, Tripathi M, et al. Adverse effect profile of anti epileptic drugs in persons with epilepsy in India: a cross sectional study [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(8): e135-e136. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.05.387.
- [17] Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107939. PMID: 33839453. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107939.
- [18] Harbord MG. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents[J]. *J Clin Neurosci*, 2000, 7(3): 213-216. PMID: 10833618. DOI: 10.1054/jocn.1999.0190.
- [19] Bjørk MH, Veiby G, Reiter S, et al. Pregnant women with epilepsy: is the risk of peripartum psychiatric symptoms increased?—a prospective, population based cohort study[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 333(S1): E46. DOI: 10.1016/j.jns.2013.07.165.
- [20] Guilfoyle SM, Wagner JL, Smith G, et al. Early screening and identification of psychological comorbidities in pediatric epilepsy is necessary[J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4): 495-500. PMID: 23153713. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.09.041.
- [21] Jovic N, Belacevic M. Levetiracetam-induced psychiatric adverse events in children with epilepsy[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(Suppl 2): S601. DOI: 10.1016/S0924-977X(13)70956-8.
- [22] Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2003, 44(5): 659-663. PMID: 12752464. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.05402.x.
- [23] Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, et al. Adjunctive perampanel in older patients with epilepsy: a multicenter study of clinical practice[J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(7): 603-610. PMID: 34075567. PMCID: PMC8266697. DOI: 10.1007/s40266-021-00865-3.
- [24] Kanner AM, Wu J, Faught E, et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events[J].

- Epilepsy Behav, 2003, 4(5): 548-552. PMID: 14527497.
DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.07.007.
- [25] Juhl S, Rubboli G. Add-on perampanel and aggressive behaviour in severe drug-resistant focal epilepsies[J]. *Funct Neurol*, 2017, 32(4): 215-220. PMID: 29336297. PMCID: PMC5762107.
- [26] Fain R, Chung S, Yang H, et al. Aggression adverse events with concomitant levetiracetam use in perampanel phase III partial-onset seizure clinical studies[J]. *Epilepsy Curr*, 2015, 15: 321-322. DOI: 10.1002/central/CN-01081287.
- [27] Cardenas JF, Rho JM, Ng YT. Reversible lamotrigine-induced neurobehavioral disturbances in children with epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(2): 182-187. PMID: 19494356. DOI: 10.1177/0883073809336874.
- [28] Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, et al. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine[J]. *Seizure*, 2013, 22(7): 528-536. PMID: 23623245. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.03.016.
- [29] Wen X, Meador KJ, Loring DW, et al. Is antiepileptic drug use related to depression and suicidal ideation among patients with epilepsy? [J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 494-500. PMID: 20880757. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.08.030.
- [30] Betts T, Goodwin G, Withers RM, et al. Human safety of lamotrigine[J]. *Epilepsia*, 1991, 32 (Suppl 2): S17-S21. PMID: 1837776. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05881.x.
- [31] Namazi S, Borhani-Haghighi A, Karimzadeh I. Adverse reactions to antiepileptic drugs in epileptic outpatients: a cross-sectional study in Iran[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34(2): 79-83. PMID: 21412202. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318210ecec0.
- [32] Rösche J, Kundt G, Weber R, et al. The impact of antiepileptic polytherapy on mood and cognitive function[J]. *Acta Neurol Belg*, 2011, 111(1): 29-32. PMID: 21510230.
- [33] Lee JJ, Song HS, Hwang YH, et al. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with drug-refractory epilepsy receiving adjunctive levetiracetam therapy[J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(3): 128-136. PMID: 22087206. PMCID: PMC3212598. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.3.128.
- [34] Rathore JS, Tesar GE, Obuchowski N, et al. Correlations of PHQ-9 with NDDI-E in epilepsy patients: a pilot study[J]. *Epilepsy Curr*, 2013, 13: 258. DOI: 10.5698/1535-7511-13.s1.
- [35] Joshi R, Tripathi M, Gupta P, et al. Depression in patients receiving pharmacotherapy for epilepsy: an audit in a tertiary care centre[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(5): 848-854. PMID: 31398575. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.04.021.
- [36] 张静, 魏红艳, 左艳芳, 等. 抗癫痫药和脑电图放电指数对癫痫患儿认知功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(15): 1625-1628. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.15.017.
- [37] Yang L, Dong XZ, Cui XH, et al. Comparison of the efficacy and safety of levetiracetam and phenytoin in the treatment of established status epilepticus: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 89: 422-429. PMID: 34053822. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.05.004.
- [38] Yang C, Peng Y, Zhang L, et al. Safety and tolerability of lacosamide in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 694381. PMID: 34616294. PMCID: PMC8488108. DOI: 10.3389/fphar.2021.694381.
- [39] Steinhoff BJ, Eckhardt K, Doty P, et al. A long-term noninterventonal safety study of adjunctive lacosamide therapy in patients with epilepsy and uncontrolled partial-onset seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 58: 35-43. PMID: 27054272. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.02.041.
- [40] Davidson KE, Newell J, Alsherbini K, et al. Safety and efficiency of intravenous push lacosamide administration[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29(3): 491-495. PMID: 29949010. DOI: 10.1007/s12028-018-0560-6.
- [41] Cook R, Whiteside C, Alsherbini K, et al. Adverse events relating to the use of midazolam infusions for refractory status epilepticus[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(1): 344. DOI: 10.1097/01.ccm.0000551479.49808.1a.
- [42] Brandt C, Klein P, Badalamenti V, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: in-depth pooled analysis[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106864. PMID: 31937513. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106864.
- [43] Kim HK, Hwang IG, Koh IS, et al. Incidence and risk factors of hypotension after intravenous fosphenytoin administration[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(5): 561-566. PMID: 28439951. DOI: 10.1111/jcpt.12537.
- [44] Torian S, Jones GM. 910: high-dose intravenous push lacosamide: safety and efficiency in administration[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(1): 452. DOI: 10.1097/01.ccm.0000809964.67465.f7.
- [45] Arnold S, Laloyaux C, Schulz AL, et al. Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: results from an open-label, multinational, follow-up trial[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106404. PMID: 32731118. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106404.
- [46] Guldikien B, Rémi J, Noachtar S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin[J]. *J Neurol*, 2016, 263(5): 861-870. PMID: 26645393. DOI: 10.1007/s00415-015-7967-1.
- [47] O'Brien J, Klaus S, Jain D, et al. Telemetry monitoring in an epilepsy monitoring unit reveals new arrhythmias in patients on antiepileptic drugs with confirmed arrhythmic side effects[J]. *Europace*, 2018, 20: i17. DOI: 10.1093/europace/euy015.040.
- [48] Lee-Lane E, Torabi F, Lacey A, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(7): 1604-1616. PMID: 34046890. DOI: 10.1111/epi.16930.
- [49] Weeke LC, Schalkwijk S, Toet MC, et al. Lidocaine-associated cardiac events in newborns with seizures: incidence, symptoms and contributing factors[J]. *Neonatology*, 2015, 108(2): 130-136. PMID: 26111505. DOI: 10.1159/000430767.
- [50] Yiğın AK, Alay MT, Seven M. Fetal outcomes of anti-epileptic drug use in pregnancy: teratologic approach[J]. *Turk J Neurol*, 2021, 27: 27-33. DOI: 10.4274/tnd.2020.42402.
- [51] Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11(11): CD010224. PMID: 27819746. PMCID: PMC6465055. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
- [52] Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 95. PMID: 28472982. PMCID: PMC5418725. DOI: 10.1186/s12916-017-0845-1.
- [53] Wide K, Winblad B, Tomson T, et al. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs *in utero*: a

- prospective population-based study[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42(2): 87-92. PMID: 10698324. DOI: 10.1017/s0012162200000177.
- [54] Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(5): 405.e1-405.e7. PMID: 22917484. PMCID: PMC3484193. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.07.008.
- [55] Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure *in utero*: influence on head circumference in newborns[J]. *Seizure*, 2009, 18(10): 672-675. PMID: 19828334. DOI: 10.1016/j.seizure.2009.09.002.
- [56] Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study[J]. *BMJ*, 2010, 341: c6581. PMID: 21127116. PMCID: PMC2996546. DOI: 10.1136/bmj.c6581.
- [57] Farnen AH, Grundt J, Tomson T, et al. Intrauterine growth retardation in fetuses of women with epilepsy[J]. *Seizure*, 2015, 28: 76-80. PMID: 25797889. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.026.
- [58] Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy[J]. *J Neurol*, 2014, 261(3): 579-588. PMID: 24449062. DOI: 10.1007/s00415-013-7239-x.
- [59] Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months[J]. *J Clin Neurosci*, 2003, 10(5): 543-549. PMID: 12948456. DOI: 10.1016/s0967-5868(03)00158-9.
- [60] Wen X, Hartzema A, Delaney JA, et al. Combining adverse pregnancy and perinatal outcomes for women exposed to antiepileptic drugs during pregnancy, using a latent trait model[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1): 10. PMID: 28061833. PMCID: PMC5219655. DOI: 10.1186/s12884-016-1190-7.
- [61] Artama M, Gissler M, Malm H, et al. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(5): 359-369. PMID: 23615755. DOI: 10.1007/s40264-013-0052-8.
- [62] Titze K, Koch S, Helge H, et al. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2008, 50(2): 117-122. PMID: 18177411. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.02020.x.
- [63] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study[J]. *Neurology*, 2019, 93(9): e831-e840. PMID: 31391249. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008001.
- [64] Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 181-186. PMID: 22882134. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03625.x.
- [65] Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, et al. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(1): 186-192. PMID: 16417548. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00386.x.
- [66] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(22): 1608-1614. PMID: 11096168. DOI: 10.1056/NEJM200011303432204.
- [67] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 609-617. PMID: 21652013. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7.
- [68] Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, et al. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate[J]. *Seizure*, 2002, 11(8): 512-518. PMID: 12464511. DOI: 10.1016/s1059-1311(02)00135-8.
- [69] Vajda FJ, Lander CM, Hitchcock A, et al. Changing Australian prescribing patterns for antiepileptic drugs in pregnancy and their possible consequences[J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(7): 611-617. PMID: 17400456. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.04.025.
- [70] Harden C, Lu C. Epilepsy in pregnancy[J]. *Neurol Clin*, 2019, 37(1): 53-62. PMID: 30470275. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.008.
- [71] Battino D, Binelli S, Caccamo ML, et al. Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study[J]. *Acta Neurol Scand*, 1992, 85(3): 204-207. PMID: 1575005. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb04029.x.
- [72] Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study[J]. *Seizure*, 2010, 19(2): 112-119. PMID: 20036166. PMCID: PMC2823982. DOI: 10.1016/j.seizure.2009.11.008.
- [73] Campbell E, Devenney E, Morrow J, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 165-171. PMID: 23167802. DOI: 10.1111/epi.12001.
- [74] Cunnington MC. The international lamotrigine pregnancy registry update for the epilepsy foundation[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1468. PMID: 15509254. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.451105.x.
- [75] Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers[J]. *Neurology*, 2013, 80(4): 400-405. PMID: 23303847. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0874.
- [76] Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy: a matter of importance for the baby? [J]. *J Neurol*, 2013, 260(2): 484-488. PMID: 22955634. DOI: 10.1007/s00415-012-6662-8.
- [77] Thomas SV, Jeemon P, Pillai R, et al. Malformation risk of new anti-epileptic drugs in women with epilepsy; observational data from the Kerala registry of epilepsy and pregnancy (KREP)[J]. *Seizure*, 2021, 93: 127-132. PMID: 34740142. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.10.015.
- [78] Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, et al. Levetiracetam pregnancy registry: final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations[J]. *Birth Defects Res*, 2019, 111(13): 872-887. PMID: 31124321. DOI: 10.1002/bdr2.1526.
- [79] Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used[J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 109(1): 9-13. PMID: 14653845. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00200.x.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)