

癫痫持续状态二线治疗药物的临床研究进展^Δ

王海坤^{1*}, 吴娜¹, 李存明²(1.安徽理工大学附属亳州医院/亳州市人民医院药学部,安徽亳州 236800;2.安徽理工大学附属亳州医院/亳州市人民医院中医科,安徽亳州 236800)

中图分类号 R971.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3068-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.22



摘要 目的:了解癫痫持续状态(SE)二线治疗药物的临床研究进展。方法:收集相关文献,对左乙拉西坦、苯妥英、磷苯妥英和丙戊酸用于儿童、成人、老年SE患者二线治疗的临床研究进行综述。结果与结论:目前,SE二线治疗最常用的用药方案依旧是静脉滴注苯妥英和磷苯妥英,左乙拉西坦和丙戊酸也可作为用药选择,但尚无足够的证据证明哪一种药物更好。对于儿童SE患者的二线治疗,左乙拉西坦的安全性较好,有效性不差于传统抗癫痫药物,可作为后者的替代药物;对于成人和老年SE患者的二线治疗,4种药物的有效性和安全性相似。虽然现有研究依旧存在一些争论,但由于左乙拉西坦的给药速率更快,在儿童患者中的副作用较小,故其越来越多地受到临床医师尤其是儿科临床医师的青睐。

关键词 癫痫持续状态;左乙拉西坦;苯妥英;磷苯妥英;丙戊酸;临床研究

癫痫是脑部神经元突发性异常放电而致使大脑功能出现短暂障碍的一种神经系统慢性疾病^[1],发作通常会在2 min内停止,一旦持续时间超过5 min,即可诊断为癫痫持续状态(status epilepticus, SE)^[2]。SE是一种危及生命的严重疾病,发病率约为0.10‰~0.41‰,病死率约为20%^[3];其在儿童中的发病情况同样不容乐观,儿童年发病率约为0.17‰~0.23‰,病死率约为3%^[4]。SE可依据潜在病因、症状、持续时间等分为惊厥性SE(convulsive status epilepticus, CSE)、全面性CSE、非惊厥性SE、难治性SE等类型。SE病因复杂,常见诱因包括患者的精神状态、合并症、用药依从性等^[5]。研究表明,肿瘤和代谢性疾病等是非惊厥性SE患者的常见病因,用药依从性不好是CSE患者的突出病因,脑血管病是老年CSE患者的首要病因^[6]。SE可能导致严重的不良后果,如更高的无病因发作率、神经损伤和神经网络异常等;同时,

SE持续的时间越长,患者的病死率越高,故需要及时进行治疗药物干预^[7-9]。

对于SE的一线治疗,美国神经重症监护学会发布的《癫痫持续状态评估和管理指南》、美国癫痫学会发布的《儿童及成人惊厥性癫痫持续状态的治疗》以及中华医学会发布的《非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识》均推荐首选静脉滴注苯二氮草类药物,然而其有效率只有70%左右^[5,9-10]。对于一线治疗失败的患者,《儿童及成人惊厥性癫痫持续状态的治疗》推荐的二线治疗药物仅限苯妥英(phenytoin, PHT)、磷苯妥英(fosphenytoin, FPHT)、丙戊酸(valproate, VPA)、左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)等^[9]。由于目前有关SE二线治疗药物的大型随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)数据有限,上述指南多基于观察性研究或质量相对较低的临床试验给出推荐药物,故尚无法确定哪种药物最有

- [41] ZHOU R J, YE H, WANG F, et al. Apigenin inhibits D-galactosamine/LPS-induced liver injury through upregulation of hepatic Nrf-2 and PPAR γ expressions in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 625-630.
- [42] 纪鑫, 刘晓谦, 高陆, 等. 女贞子中三萜类成分的定性定量研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(5): 1168-1178.
- [43] 奚亚亚, 刁家葳, 张学兰, 等. 女贞子中4种成分在大鼠血浆中的药动学行为[J]. *中成药*, 2018, 40(8): 1721-1726.
- [44] 汪华君, 蒋俊, 尹江宁. 二至方中三萜类成分的含量测定及在大鼠体内的药动学特征[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2018, 28(4): 328-332.
- [45] 吉秀家, 王艳波, 李芳, 等. “女贞子-墨旱莲”药对主要活性成分的网络药理学研究[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(12): 12-15, 254.
- [46] 钟询龙, 王若伦, 段炼, 等. 基于UPLC/Q-TOF-MS技术分析女贞子与墨旱莲配伍协同增效的物质基础[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(19): 1887-1891.
- [47] 康学, 刘仁慧, 年宏蕾, 等. 基于I型胶原代谢水平探讨淫羊藿和女贞子对骨质疏松模型的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25(5): 559-564.
- [48] 杨燕, 年宏蕾, 刘仁慧, 等. 淫羊藿-女贞子配伍对糖皮质激素性骨质疏松大鼠TGF- β /Smads通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(9): 99-104.
- [49] 毕岩, 关守宁. 坚持特色、守正创新、推进新时代中医药教育高质量发展[J]. *长春中医药大学学报*, 2021, 37(5): 1170-1172.

^Δ 基金项目:安徽理工大学校级资助项目(No.QN2019141);亳州市人民医院三新项目(No.2021YB-87)

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学与循证药学。E-mail: 290414568@qq.com

(收稿日期:2020-11-25 修回日期:2021-11-12)
(编辑:孙冰)

效,甚至无法确定其是否有效。近几年,一些高质量RCT的开展为SE的二线治疗提供了参考,然而其临床研究结论却不尽相同;与此同时,关于SE二线治疗药物的研究多来自国外,国内研究较少且无相关系统综述。为此,本文通过综述SE二线治疗药物的临床研究进展,以期对SE的二线治疗提供参考。

1 SE的二线治疗药物

目前,相关指南推荐用于SE的二线治疗药物通常包括PHT、FPHT、VPA和LEV等^[9]。其中,PHT是经典药物,临床最为常用^[11]。但在实际应用中,为迅速控制SE发作,通常需要PHT能快速达到有效血药浓度,故临床用药时患者的负荷剂量会高达15~20 mg/kg,静脉滴注速度甚至高达50 mg/min^[12]。但PHT给药过快可能诱发低血压、心律失常等不良反应(adverse drug reaction, ADR),且由于该药一般被直接注入患者大静脉或中心静脉,还会对血管产生局部刺激,导致静脉炎^[11];此外,PHT属肝药酶诱导剂,易与其他药物产生相互作用,在影响其他药物代谢的同时,也可能使PHT自身的药动学行为发生变化,导致患者PHT中毒或癫痫失控^[13]。

为克服PHT的上述缺点,1996年9月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了FPHT的上市申请^[14]。该药是PHT的前体药物,相比PHT,FPHT的生物利用度更高、刺激性更小、安全性更好。但FPHT也存在一些缺点,例如其给药速度虽然可达到150 mg/min,但由于需要在体内水解,故其达到有效血药浓度所需的时间并不短于PHT;现有研究也表明,在成人SE的治疗中,FPHT并没有表现出比PHT更好的有效性和安全性^[15]。

VPA属广谱抗癫痫药物(antiepileptic drug, AED),其用于SE的效果良好,但也有一些缺点,例如治疗窗窄、具有一定的肝毒性、血药浓度个体差异较大、易受合用药物的影响等^[16-18],限制了其在临床尤其是儿童患者临床治疗中的应用。

LEV上市较晚,属新型吡咯烷酮类AED^[19]。相较于传统AED(如PHT、FPHT、VPA等),LEV具有生物利用度高、血浆蛋白结合率低、与其他药物相互作用少、全身ADR少等优点,且血药浓度提升迅速,在儿童SE患者中的应用较多^[20]。然而,LEV昂贵的价格限制了其临床应用;且也有研究表明,相比于传统AED,LEV虽可改善患者的各项功能指标,但其导致的难治性SE发生率有所增高^[21]。

1.1 4种药物在儿童SE患者二线治疗中的临床研究进展

SE可发生于儿童各个年龄段,但低龄尤其是3岁以下患儿的发病率更高^[22]。有研究指出,5岁以下患儿因脑部发育不全,加之癫痫发作会引起脑部器质性病变,故多数患儿预后较差,且通常会表现出严重的智力和记

忆力障碍^[23-24]。2019年之前,有关儿童SE患者二线治疗的相关研究数量较少且质量不佳,大多参照成人患者的治疗方式进行;近年来,已有多篇儿童相关临床试验研究相继发表,但结论却不尽相同^[25-33]。

1.1.1 LEV比传统AED更有效 Noureen等^[25]在巴基斯坦开展的一项单盲RCT将600例1~14岁CSE患儿随机分为LEV组(40 mg/kg,最大剂量500 mg,静脉滴注15 min以上)和PHT组(20 mg/kg,最大剂量250 mg,静脉滴注30 min以上),各300例。结果显示,给药30 min后,两组分别有278例(92.7%)、250例(83.3%)患儿癫痫发作中止,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示LEV比PHT更有效。Wani等^[26]在印度开展的一项前瞻性单盲RCT将104例1个月~12岁的SE患儿随机分为LEV组(40 mg/kg)和PHT组(20 mg/kg),各52例。结果显示,所有患儿的SE症状均在用药40 min内得到了初步控制,且LEV组患儿24 h内SE控制率显著高于PHT组(96.2% vs. 59.6%, $P<0.05$);1 h内癫痫复发率略低于PHT组(1.9% vs. 5.8%, $P>0.05$),但差异无统计学意义。2020年,一项同样来自于印度的单盲RCT将61例2个月~18岁经苯二氮草类药物治疗无效的SE患儿分为LEV组(32例,40 mg/kg,静脉滴注10 min)和FPHT组(29例,20 mg/kg,静脉滴注10 min)。用药20 min后,LEV组患儿的症状控制率(93.8%)显著高于FPHT组(69.0%),且FPHT组因20 min内症状控制不佳需要额外加用AED的患儿更多^[27]。Besli等^[28]在土耳其开展的一项回顾性研究纳入了150例1个月~18岁的CSE患儿,其中98例静脉滴注LEV(20~60 mg/kg)、52例静脉滴注PHT(15~20 mg/kg),结果显示,LEV组患儿的SE控制率为89.8%,显著高于PHT组的75.0% ($P<0.05$);此外,PHT组中需要麻醉诱导、加用其他AED和转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)的患儿比例均显著高于LEV组($P<0.05$),表明LEV比PHT更有效,可作为儿童CSE二线治疗的首选药物。但该研究存在一定的局限:由于其是单中心回顾性研究,且对癫痫是否得到控制的判断没有结合脑电图,故该结论的主观性较强、说服力不够。

1.1.2 LEV与传统AED同等有效 Singh等^[29]将100例3~12岁的SE患儿随机分为LEV组和PHT组,各50例,急诊时出现抽搐的一部分患儿首先给予地西洋,然后再分别联用试验药物[LEV:30 mg/kg,静脉滴注速率:5 mg/(kg·min);PHT:20 mg/kg,静脉滴注速率:1 mg/(kg·min)]。结果显示,LEV组患儿24 h内癫痫无发作率与PHT组比较差异无统计学意义(94.0% vs. 96.0%, $P>0.05$),表明两种药物治疗儿童SE的疗效相似。但由于部分患儿联用了一线治疗药物地西洋且纳入病例不是严格意义上的一线治疗失败的患儿,因此该研究无法确定LEV和PHT单独用于SE二线治疗的有效性^[29],故仍

需更高质量的RCT结论来指导临床用药。

2019年,《柳叶刀》杂志发表了两篇有关儿童CSE的高质量多中心单盲RCT。一项研究纳入了233例来自澳大利亚和新西兰经一线治疗失败的CSE患儿(年龄3个月~16岁),其中LEV组119例(40 mg/kg,静脉滴注或骨髓腔输注,持续5 min以上)、PHT组114例(20 mg/kg,静脉滴注或骨髓腔输注,持续20 min以上)。输注试验药物后,两组分别有60例(50.4%)、68例(59.6%)患儿的症状得到控制,两组控制率比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[30]。另有一项研究纳入了英国286例需要二线治疗的CSE患儿(年龄6个月~18岁),其中LEV组152例(40 mg/kg,持续静脉滴注5 min以上)、PHT组134例(20 mg/kg,持续静脉滴注20 min以上)。输注试验药物后,两组分别有106例(69.7%)、86例(64.2%)患儿的症状得到控制,两组控制率比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[31]。上述两项研究均表明,当用于CSE患儿的二线治疗时,LEV与PHT的疗效类似。

Handral等^[32]将116例1个月~18岁经劳拉西洋治疗失败的CSE患儿分为LEV组(30 mg/kg)和FPHT组(30 mg/kg),各58例,用药48 h后,两组患儿的癫痫控制率(91.4% vs. 93.1%, $P>0.05$)和癫痫复发率(17.2% vs. 22.4%, $P>0.05$)比较差异均无统计学意义。可见,LEV用于儿童CSE二线治疗的疗效与FPHT相似。

Vignesh等^[33]的一项双盲RCT研究纳入了102例3个月~12岁经劳拉西洋治疗失败的CSE患儿,将其分为3组:LEV组32例、PHT组35例、VPA组35例,给药剂量均为20 mg/kg。用药15 min后,3组分别有30例(93.8%)、31例(88.6%)、29例(82.9%)患儿的癫痫症状得到控制,但控制率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),表明3种药物在控制SE方面的疗效相似。

1.1.3 安全性 Wani等^[26]和Nalisetty等^[27]的研究均未在LEV组和PHT/FPHT组患儿中观察到有明显的ADR发生。Besli等^[28]的研究提示,PHT组患儿的ADR发生率明显高于LEV组(23.3% vs. 1.4%);Handral等^[32]的研究提示,FPHT组患儿的ADR发生率明显高于LEV组(10.3% vs. 1.7%);Noureen等^[25]观察到PHT组有8例(2.7%)患儿发生了ADR,LEV组未见ADR发生。在严重ADR方面,Dalziel等^[30]的研究表明,PHT组有1例患儿在用药27 d后死于出血性脑炎,但该研究团队认为死亡与PHT无关;Lyttle等^[31]观察到PHT组有1例患儿发生了严重ADR(危及生命的低血压);Vignesh等^[33]观察到PHT组有1例患儿发生了容量反应性休克。

综上所述,虽然LEV用于儿童SE二线治疗的有效性是否优于传统AED尚存争议,但可以确定的是,LEV的有效性不差于传统AED,且安全性较高。

1.2 4种药物在成人SE患者二线治疗中的临床研究进展

1.2.1 疗效 相较于儿童,成人SE患者的二线治疗研究开展较早,且结论较为一致,多数研究认为LEV与传统AED同等有效,可作为后者的替代药物。

Nakamura等^[34]基于日本全国住院数据库,采用倾向性得分匹配法将5 667例成人SE患者分为两组,其中1 403例患者使用LEV、4 264例患者使用FPHT,结果显示,两组患者的所有结局指标(包括住院死亡率、24 h内死亡率、入院当日机械通气率、入院当日升血压药物使用率、住院总费用等)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

Chakravarthi等^[35]将44例经劳拉西洋治疗无效的成人SE患者分为LEV组(20 mg/kg,静脉滴注速率为100 mg/min)和PHT组(20 mg/kg,静脉滴注速率为50 mg/min),各22例,用药后,两组患者的癫痫控制率分别为59.1%、68.2%,24 h内癫痫复发率分别为27.3%、40.9%,神经功能恢复率分别为81.8%、86.4%,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。Gujjar等^[36]将52例SE患者分为LEV组(30 mg/kg,持续静脉滴注30 min以上)和PHT组(20 mg/kg,持续静脉滴注30 min以上),两组同时联用苯二氮草类药物,用药后分别有81.8%(18/22)、70.0%(21/30)的患者得到控制,两组控制率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

Alvarez等^[37]的一项回顾性研究纳入了187例成人SE患者,给予氯硝西洋或劳拉西洋1~30 min后,分别静脉滴注二线治疗药物PHT、VPA或LEV(剂量均为20 mg/kg)。结果,VPA的控制失败率为25.4%(15/59),低于LEV的48.3%(28/58)和PHT的41.4%(29/70)。由于LEV的控制失败率最高,故该研究提示SE的二线治疗应慎用LEV。但由于该研究是回顾性研究,证据级别不高,故上述结论应谨慎对待。Mundlamuri等^[38]纳入了150例15~65岁的全面性CSE患者并将其随机分为3组,各50例。3组患者在给予劳拉西洋后,分别静脉滴注PHT(20 mg/kg)、VPA(30 mg/kg)和LEV(25 mg/kg),结果显示,3组患者的癫痫控制率分别为68.0%、68.0%、78.0%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),表明给予劳拉西洋后使用上述3种药物治疗全面性CSE的疗效相似。但由于该研究将3种药物与劳拉西洋联用,纳入疾病仅限全面性CSE且并不是严格意义上的一线治疗失败的患者,因此上述3种药物单独用于SE二线治疗的有效性仍未可知。Chamberlain等^[39]将462例经苯二氮草类药物治疗无效的全年龄段SE患者分为LEV组(60 mg/kg,最大剂量4.5 g)、FPHT组(20 mg/kg,最大剂量1.5 g)、VPA组(40 mg/kg,最大剂量3.0 g),用药60 min后,3组癫痫症状消失和意识改善的患者比例分别为46.9%(82/175)、46.5%(66/142)、49.0%(71/145),组

间比较差异无统计学意义($P>0.05$);该研究进一步对<18、18~65和>65岁3个年龄段的患者进行了亚组分析,结果表明,3种药物在各年龄段患者中的有效性比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

1.2.2 安全性 在Chakravarthi等^[35]的研究中,PHT组和LEV组各有2例患者死亡,此外PHT组还有2例患者发生ADR;在Gujjar等^[36]的研究中,PHT、LEV组各有3、2例患者死亡,且各有2例患者发生ADR(PHT组出现2例低血压、LEV组出现2例短暂的焦躁);Mundlamuri等^[38]观察到3例患者使用LEV后出现癫痫发作后精神异常,PHT、LEV、VPA组1个月内分别有6、4、5例患者死亡;Chamberlain等^[39]的研究则认为,FPHT、LEV、VPA 3种药物的安全性指标(包括危及生命的低血压、心律失常及气管插管的发生率等)组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);且3种药物在成人亚组中的安全性指标(低血压、心律失常、急性呼吸窘迫综合征等)比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。可见,LEV用于成人患者的安全性与传统AED近似。

综上所述,对于成人SE患者的治疗,4种药物的有效性与安全性无显著差异,均可作为SE的二线治疗药物。

1.3 4种药物在老年SE患者二线治疗中的临床研究进展

目前对于SE的二线治疗,临床对儿童和成人患者的关注较多,对老年患者的关注较少。Nene等^[40]纳入了118例全面性CSE老年患者,使用劳拉西泮后,分别静脉滴注VPA(20~25 mg/kg)和LEV(20~25 mg/kg)。结果显示,在完成了治疗的100例患者中,LEV组的控制率为86.0%(43/50),略高于VPA组的76.0%(38/50),但差异无统计学意义($P>0.05$),表明LEV与VPA用于老年SE患者的疗效相似。Chamberlain等^[39]的研究提示,FPHT、LEV、VPA 3种药物在老年亚组中的安全性指标(低血压、心律失常、急性呼吸窘迫综合征等)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 结语

目前,SE二线治疗最常用的用药方案依旧是静脉滴注PHT或FPHT,LEV和VPA也可作为用药选择,但尚无足够的证据证明哪一种药物更好。对于儿童SE患者的二线治疗,LEV的安全性较好,有效性不差于传统AED,可作为后者的首选替代药物;对于成人和老年SE患者的二线治疗,4种药物的有效性和安全性相似。虽然现有研究依旧存在一些争论,但由于LEV的给药速率更快,在儿童患者中的副作用较小,故其越来越多地受到临床医师尤其是儿科临床医师的青睐。有关SE二线药物治疗的比较研究仍在继续,相信随着相关研究的不断深入,会有更多高质量的研究结论帮助临床进行用药决策。

参考文献

- [1] 王慧玲,张涛志,尹续续,等. WHO儿童基本药物目录与国家基本药物目录中的抗癫痫药对比分析[J]. 中国药房, 2020, 31(20): 2452-2457.
- [2] TRINKA E, COCK H, HESDORFFER D, et al. A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE task force on classification of status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- [3] BETJEMANN J P, LOWENSTEIN D H. Status epilepticus in adults[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(6): 615-624.
- [4] CHIN R F M, NEVILLE B G R, PECKHAM C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9531): 222-229.
- [5] BROPHY G M, BELL R, CLAASSEN J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17(1): 3-23.
- [6] 张杰,郭永华,周东,等.成人惊厥性癫痫持续状态病因分析[J]. 华西医学, 2019, 34(4): 400-404.
- [7] HESDORFFER D C, LOGROSCINO G, CASCINO G, et al. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus[J]. *Ann Neurol*, 1998, 44(6): 908-912.
- [8] GUTIERRÉZ-VIEDMA Á, PAREJO-CARBONELL B, ROMERAL-JIMÉNEZ M, et al. Therapy delay in status epilepticus extends its duration and worsens its prognosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(3): 281-289.
- [9] GLAUSER T, SHINNAR S, GLOSS D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society[J]. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
- [10] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(2): 133-137.
- [11] ZACCARA G, GIORGI F S, AMANTINI A, et al. Why we prefer levetiracetam over phenytoin for treatment of status epilepticus? [J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(6): 618-622.
- [12] 林忠荣.苯妥英钠治疗11例癫痫持续状态的疗效观察[J]. 福建医药杂志, 2002, 24(4): 81.
- [13] 沈向忠,余昌明.苯妥英与其它药物的相互作用[J]. 中国医院药学杂志, 1994, 14(5): 209-211.
- [14] 郭跃龙.注射用磷苯妥英钠含量和有关物质的分析[J]. 江苏药学与临床研究, 2005, 13(2): 29-31.
- [15] NAKAMURA K, OHBE H, MATSUI H, et al. Phenytoin versus fosphenytoin for second-line treatment of status epilepticus: propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database[J]. *Seizure*, 2020, 80: 124-130.
- [16] 周浔,陈顺,宗传峰,等.丙戊酸钠及其代谢产物与肝损伤

- 的相关性分析[J].药学实践杂志,2020,38(3):273-276.
- [17] 周静.癫痫患者172例丙戊酸钠血药浓度分析[J].临床合理用药杂志,2021,14(10):147,149.
- [18] 刘春河,邓莉,赵瑛,等.2016—2018年我院856例患者的丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J].中国药房,2020,31(3):344-348.
- [19] 王胜泉,周辉.左乙拉西坦对癫痫患儿性激素和甲状腺激素的影响[J].中国药房,2017,28(35):4970-4974.
- [20] 陈仁海,邓轶方,黄晓玲,等.左乙拉西坦缓释片的处方及制备工艺研究[J].中国新药杂志,2015,24(12):1427-1434.
- [21] REINDL C, SPRÜGEL M I, SEMBILL J A, et al. Influence of new versus traditional antiepileptic drugs on course and outcome of status epilepticus[J]. *Seizure*, 2020, 29:20-25.
- [22] 夏毅,张伟,井晓蓉,等.儿童癫痫持续状态的临床特点、治疗及预后分析[J].中华神经外科杂志,2021,37(1):16-20.
- [23] 张群群,刘灵芝,金志鹏,等.儿童癫痫持续状态的临床特点及预后影响因素分析[J].重庆医学,2020,49(23):3931-3935.
- [24] MARTINOS M M, PUJAR S, O'REILLY H, et al. Intelligence and memory outcomes within 10 years of childhood convulsive status epilepticus[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 95:18-25.
- [25] NOUREEN N, KHAN S, KHURSHEED A, et al. Clinical efficacy and safety of injectable levetiracetam versus phenytoin as second-line therapy in the management of generalized convulsive status epilepticus in children: an open-label randomized controlled trial[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(4):468-472.
- [26] WANI G, IMRAN A, DHAWAN N, et al. Levetiracetam versus phenytoin in children with status epilepticus[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(10):3367-3371.
- [27] NALISSETTY S, KANDASAMY S, SRIDHARAN B, et al. Clinical effectiveness of levetiracetam compared to fosphenytoin in the treatment of benzodiazepine refractory convulsive status epilepticus[J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(7):512-519.
- [28] BESLI G E, YUKSEL KARATOPRAK E, YILMAZ S. Efficacy and safety profile of intravenous levetiracetam versus phenytoin in convulsive status epilepticus and acute repetitive seizures in children[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 111:107289.
- [29] SINGH K, AGGARWAL A, FARIDI M M A, et al. IV levetiracetam versus IV phenytoin in childhood seizures: a randomized controlled trial[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2018, 13(2):158-164.
- [30] DALZIEL S R, BORLAND M L, FURYK J, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10186):2135-2145.
- [31] LYTTLE M D, RAINFORD N E A, GAMBLE C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10186):2125-2134.
- [32] HANDRAL A, VEERAPPA B G, GOWDA V K, et al. Levetiracetam versus fosphenytoin in pediatric convulsive status epilepticus: a randomized controlled trial[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2020, 15(3):252-256.
- [33] VIGNESH V, RAMESHKUMAR R, MAHADEVAN S. Comparison of phenytoin, valproate and levetiracetam in pediatric convulsive status epilepticus: a randomized double-blind controlled clinical trial[J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57(3):222-227.
- [34] NAKAMURA K, OHBE H, MATSUI H, et al. Levetiracetam vs. fosphenytoin for second-line treatment of status epilepticus: propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:615.
- [35] CHAKRAVARTHI S, GOYAL M K, MODI M, et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(6):959-963.
- [36] GUJJAR A R, NANDHAGOPAL R, JACOB P C, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: a prospective, randomized study[J]. *Seizure*, 2017, 49:8-12.
- [37] ALVAREZ V, JANUEL J M, BURNAND B, et al. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(7):1292-1296.
- [38] MUNDLAMURI R C, SINHA S, SUBBAKRISHNA D K, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): a prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam: pilot study[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 114:52-58.
- [39] CHAMBERLAIN J M, KAPUR J, SHINNAR S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10231):1217-1224.
- [40] NENE D, MUNDLAMURI R C, SATISHCHANDRA P, et al. Comparing the efficacy of sodium valproate and levetiracetam following initial lorazepam in elderly patients with generalized convulsive status epilepticus (GCSE): a prospective randomized controlled pilot study[J]. *Seizure*, 2019, 65:111-117.

(收稿日期:2021-06-25 修回日期:2021-11-26)
(编辑:孙冰)