

拉考沙胺治疗儿童癫痫的有效性和安全性研究进展

刘泰麟, 肖 农*

重庆医科大学附属儿童医院康复中心, 儿童发育与障碍教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年4月16日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月19日

摘 要

本文综述了拉考沙胺(Lacosamide, LCM)在儿童癫痫治疗中的临床应用、疗效及安全性。LCM作为第三代抗癫痫药物, 通过选择性增强电压门控钠通道的慢失活机制, 展现出良好的抗癫痫效果。研究表明, LCM不仅在儿童局灶性癫痫、全面性癫痫发作中疗效显著, 还在难治性癫痫、癫痫持续状态、特定癫痫综合征等特殊类型癫痫中也获得良好的治疗效果。LCM通常耐受性良好, 常见不良反应为轻度至中度的嗜睡、头晕、恶心等。此外, LCM治疗并未显著导致认知负面变化, 甚至可能改善执行功能和记忆能力。未来的研究应关注LCM的长期疗效、对认知功能的影响以及个体化治疗方案的优化, 以期儿童癫痫患者提供更安全有效的治疗选择。

关键词

拉考沙胺, 儿童癫痫, 治疗结果, 药物安全性

Research Progress on the Effectiveness and Safety of Lacosamide in the Treatment of Pediatric Epilepsy

Tailin Liu, Nong Xiao*

Department of Rehabilitation Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

Received: Apr. 16th, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 19th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 刘泰麟, 肖农. 拉考沙胺治疗儿童癫痫的有效性和安全性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 919-930.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551451

Abstract

This review examines the clinical applications, therapeutic efficacy, and safety profile of lacosamide (LCM) in the treatment of pediatric epilepsy. As a third-generation antiepileptic drug, LCM demonstrates favorable antiepileptic efficacy through its selective enhancement of the slow inactivation mechanism of voltage-gated sodium channels. Studies indicate that LCM exhibits significant therapeutic benefits not only in pediatric focal epilepsy and generalized seizures, but also achieves positive outcomes in special epilepsy subtypes including drug-resistant epilepsy, status epilepticus, and specific epilepsy syndromes. LCM is generally well-tolerated, with common adverse reactions being mild to moderate somnolence, dizziness, and nausea. Notably, LCM treatment does not significantly induce cognitive impairment and may potentially improve executive function and memory performance. Future research should focus on elucidating LCM's long-term efficacy, its impact on cognitive profiles, and the optimization of individualized treatment regimens, thereby advancing safer and more effective therapeutic strategies for children with epilepsy.

Keywords

Lacosamide, Pediatric Epilepsy, Treatment Outcomes, Drug Safety

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 在儿童群体中具有更高的发病率。据流行病学调查显示, 我国约有 600 万例儿童癫痫患者[1], 其神经系统发育及生活质量受到显著影响。对于新诊断的癫痫患者, 抗癫痫发作药物(Anti-Seizure Medications, ASMs)仍是主要的治疗手段。尽管治疗方案不断优化, 仍有 25%~30%的癫痫患儿对药物治疗反应差, 进展为药物难治性癫痫[2]。

在现有 ASMs 中, 拉考沙胺(Lacosamide, LCM)作为第三代抗癫痫药物, 通过独特的药理作用机制, 在儿童癫痫治疗领域展现出潜在优势。截至目前, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)已分别批准其用于 1 个月和 2 岁以上患者的局灶性癫痫发作治疗[3] [4]。此外, FDA 和 EMA 均批准 LCM 作为≥4 岁患者原发性全面性强直-阵挛发作的添加治疗方案[3] [4]。本文从作用机制和药代动力学、临床疗效、安全性及认知功能影响方面, 系统综述 LCM 在儿童癫痫治疗中的最新应用进展。

2. 作用机制和药代动力学

LCM 具有区别于传统钠通道阻滞剂的作用机制: (1) 作为选择性电压门控钠通道慢失活增强剂, 通过延长通道失活态持续时间抑制神经元超同步放电, 减少对正常神经活动的干扰[5]; (2) 与塌陷素反应中介蛋白 2 结合, 抑制异常神经网络连接的形成[6]。

药代动力学研究显示, LCM 口服后吸收迅速且完全, 生物利用度接近 100%, 给药 0.5~4 小时达血药峰浓度[7]。与成人类似, 儿童在静脉给药与口服给药之间无需调整剂量[8], 且食物对其吸收无明显影响。该药物血浆蛋白结合率低(<15%), 药物动力学表现出良好的线性关系, 个体间变异较小。其代谢不

依赖特定的细胞色素 P450 酶系, 且三种同工酶对其代谢的参与程度较低, 因此药物相互作用的风险较小[9]。LCM 主要通过肾脏排泄和生物转化清除, 约 40% 以原形排泄, 另有 30% 通过其主要代谢物排泄[8]。

3. LCM 在儿童癫痫中的临床疗效

3.1. 单药治疗儿童癫痫

尽管目前缺乏针对儿童使用 LCM 单药治疗的大型随机对照试验(Randomized controlled trials, RCTs), 但基于成人和青少年药动学数据的外推, FDA 和 EMA 已分别批准 LCM 用于 ≥ 1 月龄及 ≥ 2 岁局灶性癫痫患者的单药治疗。中国国家药品监督管理局也于 2021 年批准其用于 ≥ 4 岁儿童的单药治疗。

现有观察性研究为 LCM 单药治疗提供了证据。一项前瞻性队列研究[10]纳入 109 例 4 岁以下癫痫患儿, 其中 59 例接受 LCM 初始单药治疗。估计约 70% 的患者未添加其他抗癫痫药物并持续接受 LCM 治疗至少 1 年。随访 12 个月后, 50% 应答率及无癫痫发作率分别达 75% 和 56%, 且发作类型对疗效无显著影响($P > 0.05$)。在 > 4 岁局灶性癫痫患儿中, 与吡仑帕奈的前瞻性对照研究[11]显示, LCM 组 12 个月保留率(90.4% vs 90.4%)、有效率(71.2% vs 65.4%)及无发作率(67.3% vs 57.7%)均与吡仑帕奈组相当($P > 0.05$)。此外, 一项回顾性研究[12]分析 112 例接受 LCM 单药治疗的患儿(37 例初始单药治疗, 75 例转换为单药治疗), 发现初始组与转换组的 12 个月应答率分别为 58.6% (17/29) 和 68.1% (49/72), 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

现有数据提示 LCM 作为一线或转换单药治疗均具临床价值, 但需注意研究设计的局限性(如样本量小、缺乏盲法), 未来应通过多中心 RCT 进一步验证其疗效优势。

3.2. 儿童局灶性癫痫的添加治疗

LCM 在 4 至 17 岁局灶性癫痫患儿中的添加治疗效果已通过多中心、双盲安慰剂 RCT (SP0969) 得到验证[7]。该研究纳入了 343 名患者, 治疗方案包括 6 周滴定期和 10 周维持期, 结果显示: 与安慰剂组相比, LCM 组每 28 天的癫痫发作频率显著减少(LCM 组较基线降低 51.7%, 安慰剂组降低 21.7%, $P < 0.001$)。此外, LCM 组实现 50% 发作频率降低的受试者比例达 52.9%, 显著高于安慰剂组的 33.3% ($P = 0.0006$)。此外, LCM 组中的 75% 应答率为 31.2%, 显著高于安慰剂组的 16.1%, 组间差异具有统计学显著性($P = 0.0027$)。

为进一步评估 LCM 的长期疗效, Frakas 等人[13]进行了一项大样本汇总分析, 纳入 905 例 1 个月至 < 18 岁患者, 数据来源于两项开放标签扩展试验(SP848 和 EP0034)。结果显示, 从基线至治疗期结束, 局灶性癫痫患者的发作频率每 28 天降低 60.4%, 55.4% 的患者达到 50% 应答率, 29.9% 的患者实现 ≥ 12 个月无发作。Kaplan-Meier 分析显示, 1 年保留率为 80%。值得注意的是, 在 1 个月至 < 4 岁亚组($n = 262$)中, LCM 的疗效尤为显著: 发作频率每 28 天减少 91.5%, 77.8% 的患者达到 50% 应答率, 34.3% 的患者维持 ≥ 12 个月无发作。

然而, 针对 < 4 岁患儿的 RCT (SP0967) [14]得出了不同的结论。该研究纳入 255 例 1 个月至 < 4 岁局灶性癫痫患儿, 随机分配至 LCM 组($n = 116$)和安慰剂组($n = 120$)。经过 20 天剂量调整期和 7 天维持期后, LCM 组与安慰剂组相比, 平均每日脑电图局灶性发作频率仅减少 3.2% ($P = 0.69$), 50% 应答率(41.4% vs 37.5%, $P = 0.58$)无显著差异。这一阴性结果可能与视频脑电图评估的可靠性较低有关。后续分析显示, 中央研究员与本地研究员的评估一致性较差(Kappa 值: 基线期 0.01, 维持期 0.23) [15], 提示脑电图解读的主观性可能影响疗效评估的准确性。

在真实世界研究中, LCM 的添加治疗表现也得到验证。一项回顾性研究[16]纳入了 105 名接受 LCM 添加治疗的 1 个月至 4 岁局灶性癫痫发作儿童, 随访 3、6、9 和 12 个月时, 50% 应答率分别为 58.1%、

61.0%、57.1%和56.2%。1年保留率为72.7% (64/88)。

另一项回顾性队列研究[17]纳入了223名接受LCM治疗的21岁以下患者,其中116名接受LCM作为添加治疗。结果显示,在12个月和24个月时,继续使用LCM且未添加其他治疗的患者比例分别为44.7%和25.6%。研究还发现,联合使用选择性钠通道阻滞剂是导致LCM治疗失败的关键因素,这一现象可能与药物相互作用而非单纯副作用相关。

一项针对维吾尔族儿童的研究($n = 72$) [18]显示,69%的患儿对LCM治疗有效(癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$),3个月、6个月和12个月时的无发作率分别为14.0%、19.0%和20.0%。中东地区的两项回顾性研究[19][20]报告,局灶性癫痫患儿在LCM添加治疗12个月时的应答率均超过60%,无发作率超过20%,且早期开始LCM治疗的患者实现无发作的概率显著更高($P < 0.05$)。

在新生儿癫痫中的应用方面,两项回顾性研究[21][22]评估了LCM对脑电图确诊癫痫发作的新生儿癫痫的疗效。其中一项研究显示,29.0%的新生儿在第1天和第2天出现癫痫发作改善,第3天时50.0%的新生儿病情稳定;另一项研究报道,15例新生儿中有10例(66.7%)经LCM治疗后成功终止发作。然而,这些研究存在明显局限性:与SP0967类似,这些研究由于依赖脑电图评估疗效,可能存在低可靠性。此外,由于这些研究的脑电图评估时间点不一致(1天~7天随访),且报告主要依赖定性描述,缺乏对照组,因此结论可能存在一定的局限性。

综上所述,现有证据表明LCM在 ≥ 4 岁局灶性癫痫患儿中的添加治疗疗效明确,但在 < 4 岁患儿中的证据尚存争议。SP0967研究的阴性结果可能与脑电图评估可靠性低有关,而真实世界研究提示LCM在低龄患儿中仍具治疗价值。未来需开展更多高质量研究,尤其是针对 < 4 岁患儿的多中心RCT,以进一步明确LCM的疗效和安全性。

3.3. 儿童全面性癫痫的添加治疗

LCM在儿童全面性癫痫中的治疗潜力已通过多项研究初步验证。一项双盲RCT(SP0982) [23]纳入了242例 ≥ 4 岁患有特发性全面性癫痫(Idiopathic Generalised Epilepsy, IGE)和原发性全面性强直-阵挛性发作(Primary Generalised Tonic-Clonic Seizures, PGTCs)的患者(儿童49例,40.7%)。结果显示,在24周的治疗期间,LCM组发生第二次PGTCs的风险显著低于安慰剂组($P < 0.001$)。在儿童亚组中,LCM组发生第二次PGTCs的风险低于安慰剂组,但统计学上不显著(HR 0.650, 95% CI: 0.271~1.561)。此外,LCM组在减少PGTCs发作频率方面(每28天 $\geq 50\%$ 的减少:68.1% vs 46.3%)以及完全无PGTCs发作(27.5% vs 13.2%)的患者比例均显著高于安慰剂组($P < 0.05$)。虽然未额外报告儿童组的PGTCs减少频率、完全无PGTCs发作等结果,但总人群中的疗效数据提示LCM作为添加治疗在儿童PGTCs中的潜力。

多中心、开放标签扩展试验(EP0012) [24]纳入239例 ≥ 4 岁IGE患者(儿童占18.4%),评估了LCM作为添加治疗在 ≥ 4 岁IGE患者中的长期疗效。结果显示,全面性强直-阵挛发作、失神发作、肌阵挛发作每28天的中位百分比变化分别为-88.6%、-76.0%、-91.6%。分别有139 (58.4%)、118 (49.6%)名患者在试验期间至少有12个月未发生全面性强直-阵挛发作或任何类型的癫痫发作。1年、3年和5年的Kaplan-Meier保留率分别为87%、72%和60%。同样,尽管未分别报告儿童和成人的疗效数据,研究的积极结果仍然表明LCM作为添加治疗在儿童全面性癫痫中的应用具有潜力。

另一项多中心、开放标签的临床试验(SP0966) [25]评估了LCM作为添加治疗在儿童全面性癫痫发作中的有效性。该试验纳入了55名患者(平均年龄9.2岁),治疗持续时间的中位数为127天。在基线到维持期的变化中,患者的全面性发作或局灶进展为双侧强直-阵挛发作天数的中位数变化和中位百分比变化均为0。然而,部分患者在某些特定类型癫痫发作上有所改善。具体而言,无论是1个月至4岁组、4至12岁组,还是12至18岁组的患者,失神发作、肌阵挛发作、阵挛发作、强直发作、强直-阵挛发作

等癫痫发作类型的中位数变化和中位百分比变化均呈现出一定的减少趋势。该研究得出结论, 虽然药物的总体疗效未在所有患者中显著改善, 但在失神发作和肌阵挛发作等特定癫痫类型中, 部分患者显示了积极的治疗趋势, 这与一些研究中提到 LCM 可能加重肌阵挛发作的结论相悖[26]。这些发现尤其重要, 因为某些 ASMs 可能会加重全面性癫痫发作[27]。

3.4. LCM 添加治疗儿童难治性癫痫

多项研究探讨了 LCM 作为添加治疗对难治性癫痫儿童的疗效。这些研究的应答率存在较大差异, 可能与癫痫类型的不同、基线合并用药情况、随访时间的长短以及患者群体的异质性等因素相关。

一项在荷兰开展的回顾性研究[28]显示, LCM 在 79 名患难治性癫痫的儿童中的保留率在 3 个月、12 个月及 24 个月时分别为 89.9%、68.4%和 54.4%。在仍然接受 LCM 治疗的患者中, 三次随访的应答率依次为 60.5%、67.9%和 71.4%。疗效不足是最主要的停药原因(58.3%)。此外, 联合使用 ≥ 1 种钠通道阻滞剂与不良反应的发生风险增加显著相关($OR = 4.038$), 而抗癫痫药物(ASM)使用数量的增加则与持续使用 LCM 的可能性降低相关($OR = 0.524$)。另一项回顾性研究[29]分析了 LCM 在中国新疆地区 105 例儿童及青少年难治性癫痫患者中的应用情况。治疗应答率在 3 个月、6 个月和 12 个月时分别为 47.6%、39.2%和 31.9%, 而无癫痫发作率分别为 32.4%、28.9%和 23.6%。西班牙一项研究[30]则报告 191 名接受 LCM 治疗的局灶性耐药性癫痫患儿中, 3 个月、6 个月和 12 个月时的无癫痫发作率分别为 9.7%、11.8%和 16.0%。12 个月时, 44.4%的患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。Rosati 等人[31]的研究显示, 在接受 LCM 添加治疗的难治性癫痫儿童和青少年中, 38.6% (34/88)达到应答标准, 其中 9 名(26.4%)患者在治疗后完全无发作。Kurth C 等人指出[32], LCM 药物组的患者平均已使用 7.3 种 ASM。6 个月时 LCM 组的 50%应答率分别为 28.6%, 4.3%的患者无癫痫发作。

此外, 多项前瞻性、开放标签研究评估了 LCM 在 16 岁以下难治性癫痫患儿中的应用, 这些患儿都经历了两种或两种以上的 ASMs 治疗失败。在 3 个月时, 无发作的患者比例分别为 6%、44.3%和 13.8%, 而发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者比例则分别为 41%、40.6%和 62.3% [33]-[35]。在一项针对 24 例小年龄局灶性难治性癫痫患者的前瞻性研究中, 治疗剂量范围为 7~15.5 mg/(kg·d), 3 个月时的应答率为 42%, 支持了 LCM 在小年龄局灶性难治性癫痫患者中的应用[36]。

3.5. LCM 治疗儿童癫痫持续状态

关于 LCM 作为添加治疗在癫痫持续状态中的应用, 多项回顾性研究评估了其在儿童群体中的长期疗效。

一项回顾性研究[37]评估了 LCM 在 2 岁以下新生儿(14 例)和婴儿(87 例)中的疗效。该研究表明, LCM 可使癫痫持续状态患儿的发作负荷降低 61.63%, 并在新生儿与年长儿童群体中均显示出较高的缓解率。

Arkilo D 等人[38]总结了静脉注射 LCM 在 12 岁以下儿童添加治疗中的治疗经验, 特别是在治疗持续性局灶性癫痫($n = 3$, 剂量范围 5~10 mg/kg)、癫痫持续状态($n = 11$, 中位剂量 7.2 mg/kg, 范围 4~11 mg/kg)以及癫痫发作频率急性加重($n = 18$, 中位剂量 4.5 mg/kg, 范围 1~11 mg/kg)等情况中的应用。该回顾性研究发现, 在 37 名未曾使用 LCM 的患者中, 65% (24 例)对静脉注射治疗有良好反应。

此外, 近期的一项回顾性研究[39]评估了静脉注射 LCM 在重症监护病房中治疗急性反复性癫痫发作或癫痫持续状态的重症儿童的有效性。67 名儿童被分为既往健康组和有癫痫病史的组。研究发现, 在作为第 1 至第 4 种抗癫痫药物时, LCM 的癫痫发作停止率分别为 100.0%、85.7%、40.0%和 50.0%; 而在癫痫病史组中, 分别为 73.7%、54.5%、100.0%和 0.0%。该研究支持在 4 岁以下小婴儿中早期使用 LCM。

对于新生儿群体, LCM 的静脉注射同样表现出显著的效果。在 15 名新生儿中, LCM 推注后 4 小时内, 癫痫负担显著减少, 进一步验证了 LCM 在新生儿癫痫持续状态中的潜在疗效[40]。

还有研究[41]表明, 静脉注射 LCM 可能是治疗儿童丛集性癫痫发作的有效选择。丛集性癫痫发作特征为单次发作持续时间少于 5 分钟, 并且在 12 小时内重复发生 3 次或更多次, 但发作间期患者的意识能够恢复。LCM 为儿童丛集性癫痫发作提供了新的治疗方案。

3.6. LCM 治疗儿童癫痫综合征

一项回顾性研究[42]收集了 24 例良性婴儿癫痫综合征的儿童临床资料, 分析了其治疗效果。研究结果显示, 接受 LCM 治疗的 5 名儿童均未出现癫痫发作, 且所有病例的 LCM 剂量为 2 mg/kg/d。而接受左乙拉西坦治疗的 2 名患者均出现癫痫复发。该研究结果表明, 低剂量 LCM 可能对治疗良性婴儿癫痫有效, 而左乙拉西坦的疗效较差。但该研究的样本量较小, 结果需进一步验证。

在另一项日本学者的研究[43]的研究中, LCM 单药治疗伴中央颞区棘波的儿童自限性癫痫的总有效率达到 70%以上, 显示出显著的疗效。

Miskin 等人[44]进行的一项观察性研究涵盖了 21 例患有不同癫痫综合征的儿童, 包括 Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut Syndrome, LGS)、青少年肌阵挛癫痫和青少年失神癫痫等。患者的平均年龄为 11.9 岁。该研究发现, 在经过 19 个月的随访观察后, 23.8%的患儿实现完全无癫痫发作, 43%的患者发作减少 50%以上。

Grosso 等人[45]的研究介绍了 LCM 在 LGS 中的应用。经过平均 9 个月的随访, 33%的患者达到了癫痫缓解, 总体癫痫发作减少率为 29%。这些结果表明, LCM 可能是治疗儿童 LGS 的一种有效治疗选择。该研究团队的另一项研究[46]发现, LCM 在治疗慢波睡眠期持续棘慢波(Continuous Spikes and Waves during Sleep, CSWS)时, 可能是安全且有效的。8 例患有 CSWS 的儿童每 6 个月接受一次 24 小时脑电图监测, 经过 6 个月的 LCM 治疗, 75%的患者对治疗有反应, 12.5%为部分反应, 12.5%则为无反应。值得注意的是, 3 例患者(37%)的 24 小时脑电图恢复正常, 且至少 12 个月后, 62.5%的患者被定义为治疗应答者。

国内外两项研究[43] [47]表明, 针对伴有中央颞区棘波放电的自限性儿童癫痫患者, 单独使用 LCM 的治疗方案可分别使 72%、84%的患儿实现完全无癫痫发作, 具有较高的临床应用价值。

此外, 部分病例报告表明, LCM 在治疗 Jeavons 综合征和青少年肌阵挛性癫痫方面也显示了潜在的疗效[48]。

以上研究提示了 LCM 在特定癫痫综合征中的疗效良好, 可能成为一种潜在的可行治疗方案。

3.7. 其他研究

一些研究未归入前述分类, 故在此单独列举。

一项涵盖 21 项研究的 Meta 分析[49], 纳入了 1230 例儿科患者, 旨在研究 LCM 作为单药或添加治疗用于各种类型癫痫患儿的有效性与安全性。结果显示, LCM 治疗患者每 28 天的癫痫发作频率下降了 33.1%。在治疗 12 个月后, 50%、75%和 100%有效率分别为 42.0%、19.5%和 15.2%。这些数据表明, LCM 作为单药或添加治疗在控制各种类型癫痫发作方面具有有效的临床效果。

另一项来自日本的回顾性研究[50]分析了 LCM 治疗儿童及青少年局灶性和全面性癫痫的疗效和长期保留率。该研究共纳入 126 例患者, 并观察了 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月、24 个月和 36 个月时的治疗效果。结果显示, 在不同时间点的有效率分别为 40.5%、40.5%、38.1%、35.7%、25.9%和 29.4%。患者的 3 个月保留率为 70.6%, 但 36 个月时保留率逐渐下降至 34.8%。尽管长期治疗的持续应答率逐渐下降, 但这些数据同样支持了 LCM 在控制任何类型癫痫发作方面的临床效果。虽然该研究未对不同类型

癫痫或用药方式进行亚组分析, 但研究指出, 癫痫类型并未显著影响治疗保留率。

4. LCM 在儿童癫痫中的安全性

4.1. 常见不良反应

两项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验(SP0969, SP0967) [7] [14]已经证明, 无论是1个月~4岁, 还是4~16岁儿童局灶性癫痫患者, LCM 的添加治疗在短期治疗中表现出良好的安全性和耐受性。在 SP0969, 中 67.8% 的 4~16 岁 LCM 组患者报告了治疗相关不良事件(Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs), 其中最常见($\geq 10\%$)的是嗜睡(14.0%)和头晕(10.5%)。几乎所有($\geq 96.5\%$)TEAEs 都为轻度或中度。失眠、睡眠障碍、情绪障碍、攻击性和自杀意念的发生率在 LCM 组中均 $\leq 2.3\%$ 。在 SP0967 中, 20 天滴定期和 7 天维持期内 44.5% 的 LCM 组患者报告了 TEAEs, 与药物相关的 TEAEs 的发生率为 22.7%。与 SP0969 一样, 此研究中最常见的不良事件($\geq 5\%$ 的患者)也是嗜睡(11.7%), 其次是易怒(5.5%)和呕吐(5.5%)。LCM 组的严重 TEAE 包括呕吐(2 例, 1.6%)和抽搐(2 例, 1.6%)。有 2 名 LCM 组患者因不良事件停药 [15]。

多项真实世界研究支持口服 LCM 在 1 个月以上儿童中作为单药或添加治疗, 其长期安全性得到了验证[10] [12] [16] [18] [51]。不良反应发生率范围为 12.4%至 50.6%, 均为轻度至中度, 常见不良事件为头晕、嗜睡等, 未观察到严重不良反应。

近年来, LCM 在新生儿中的应用逐渐增多。尽管目前无大型 RCT, 多项回顾性研究表明 LCM 在新生儿中的耐受性良好。一项跨越 4 年的病例系列研究[52]纳入了 38 名在新生儿、儿科和心血管重症监护病房接受 LCM 治疗的难治性癫痫新生儿。2 名新生儿在心电图发现了房性二联律, 但除此之外, LCM 通常耐受良好, 最常见的不良反应为嗜睡(50%)。另一项回顾性队列研究[22]在新生儿首次用药后随访 ≤ 30 天, 47 名新生儿的每天每 1000 病人的不良事件粗发病率从血液或淋巴系统疾病的 2.8 (0.3, 10.2)到心脏疾病的 10.5 (4.2, 21.6)。此外, 一项回顾性研究[21]共纳入 15 例脑电图证实惊厥的新生儿。一名新生儿基线时出现心动过缓, 经心内科会诊后, LCM 治疗前后的心电图记录显示正常的窦性心律, 未观察到新的 TEAEs。总之, 在新生儿中, LCM 的耐受性良好, 嗜睡被报道为最常见的不良反应[52]。少数研究发现心房二联症、轻度无症状发作性心动过缓等现象, 但无严重心脏不良事件[40] [52]。

LCM 作为静脉注射同样表现出令人满意的安全性。一项回顾性多中心队列研究[53]分析了 686 名儿童和 28 名新生儿使用静脉注射 LCM 的安全性, 结果显示仅有 1.5% (10 例)的不良事件被归因于 LCM, 包括皮疹($n=3$, 0.4%)、嗜睡($n=2$, 0.3%)、心动过缓、QT 间期延长、胰腺炎、呕吐和眼球震颤(各 $n=1$, 0.1%)。新生儿中未发现与 LCM 相关的 TEAEs。一项开放标签试验(EP0060) [54]评估了静脉使用 LCM 在 1 个月至 17 岁的癫痫患儿中的安全性和耐受性。结果显示在 103 例患者中, 5 例(4.9%)患者共发生 7 次 TEAE。其中 2 例患者报告血甘油三酯升高(1.9%)。无严重或重度 TEAE 报告, 且无患者因 TEAE 停药。与基线相比, 在血液参数、临床化学指标、生命体征和十二导联常规心电图方面均未能观察到与治疗相关的变化。另一项纳入 51 例接受静脉 LCM 治疗的重症患儿的研究[55]中, 有 1 例患者出现心动过缓, 1 例患者出现皮疹, 皮疹被认为可能与 LCM 相关。未发现其他不良反应, 包括未发现 PR 间期延长的证据。

此外, Y Tateish 等人[56]分析了 LCM 在儿童和青少年中对血液参数的影响。结果表明, LCM 在使用 12 个月后会显著降低中性粒细胞水平($P=0.0046$), 但并未达到异常水平。同时, 免疫球蛋白 A 在治疗后 6 个月和 12 个月分别显著升高(分别为 $P=0.0078$ 和 0.020)。然而, LCM 并未对电解质、脂质水平或甲状腺功能产生显著影响。此研究表明 LCM 可能会影响免疫系统和某些血液参数, 但此研究样本量仅 15 例, 需更大样本量研究的验证。

另外有一项病例报告研究指出[57], 随着 LCM 给药剂量提升, 患者发生药物相关性运动功能障碍的风险也呈上升趋势。此外, 该药物的使用还与特殊皮肤病变存在关联, 例如结节性脂膜炎[58]。

4.2. 严重不良反应和与其他抗癫痫药物合用时的耐受性

尽管严重不良反应的发生率较低, 研究表明 LCM 可能引发严重皮疹, 发生率为 2.1% [59]。此外, 一项研究[60]通过分析 FDA 的不良事件报告系统数据, 揭示了 LCM 在临床应用中可能产生的一些严重不良反应。特别是在神经系统、精神疾病以及其他器官系统方面, LCM 可能引发神经系统疾病、严重皮肤病(如 Steven-johnson 综合征)、心脏病(如心室颤动)和横纹肌溶解症等。因此, 临床使用时应避免在这些患者中使用 LCM。

在与其他 ASMs 合用时, 两项国内的研究[61] [62]表明, LCM 联合丙戊酸钠治疗儿童患者时, 相较于单用丙戊酸钠治疗, 并未增加不良反应事件发生的概率。但国外几项研究表明, LCM 的耐受性较好与减少同时使用 ASMs 相关, 尽管不同作用机制的药物组合没有提供额外的耐受性优势[63] [64]。

4.3. LCM 对认知功能的影响

在儿童癫痫治疗中, 家长通常对 ASM 认知功能的潜在影响十分关注。认知功能的改变可能会直接影响孩子的学习能力和生活质量, 因此评估药物对儿童认知的影响是治疗方案制定时的重要考虑因素。一项综述[65]评估了 ASMs 治疗对儿童癫痫患者认知变化的影响, 所涵盖的 ASMs 依据当前版本的《英国国家处方集》所列药物。研究指出, 总体而言, 对于大多数 ASMs 而言, 能提供关于其对儿童认知影响的高质量研究数据仍十分稀少。现有证据表明, 苯巴比妥可能与认知损害相关。TPM 和苯妥英也被认为对认知有负面影响, 尤其是 TPM, 其常见副作用包括词语提取困难及其他语言缺陷。而目前没有证据表明 LCM 会损害认知。

一项纳入 343 例难治性局灶性癫痫患儿的双盲安慰剂对照研究[7]显示, 在 16 周添加治疗周期内, LCM 组与安慰剂组在 BRIEF 执行功能量表和 Achenbach 儿童行为评估系统的得分比较中未呈现统计学意义上的组间差异($P > 0.05$)。两项评估的得分在整个治疗期间保持稳定, 大多数患者仍处于基线评分类别。在评分类别发生变化的患者中, 显示改善的人数多于恶化者。

另一项前瞻性研究[66]聚焦于 76 名难治性局灶性癫痫患儿的行为和生活质量评估。家长、照顾者或陪同人员通过填写 Connor 行为量表进行评分。基线时的平均总分为 48.04 ± 10.57 , 经过 3 个月的维持期后, 平均行为生活质量得分显著改善, 降至 19.27 ± 08.03 , 随后的随访得分为 19.05 ± 05.29 。研究结果表明, 治疗后患儿的行为和生活质量显著改善(ANOVA 检验, $P < 0.001$), 证明了 LCM 在改善患儿行为和生活质量方面的有效性。

此外, 一项回顾性真实世界研究[16]评估了长期使用 LCM 对 4 岁以下儿童认知功能的影响。该研究采用韦氏智力量表进行评估, 结果显示, 经过 1 年随访后, 接受 LCM 治疗的儿童在神经发育水平上表现出显著改善($P < 0.05$), 进一步验证了 LCM 对儿童认知发展的潜在益处。

5. 小结与展望

LCM 通过其独特的作用机制, 有效控制癫痫发作, 并展现出良好的药代动力学特性。基于目前的研究证据, LCM 在儿童癫痫治疗领域中呈现出明确的疗效优势与可控的安全性特征, 但仍存在一些未解答的问题, 例如在新生儿中的疗效仍需多中心 RCT 加以验证。此外, 尽管大部分不良反应为轻度至中度, 但严重不良反应的潜在风险(如严重皮疹、心脏事件)仍然需要警惕。

随着对 LCM 治疗机制的深入了解, 可能会为其在儿童癫痫中的应用提供更为个体化的治疗方案, 例

如建立基因检测的个体化给药策略。同时, 随着临床数据的积累和真实世界研究的开展, LCM 作为单药治疗或联合治疗在不同人群中的疗效和安全性将在未来得到更加全面的验证, 为癫痫患儿的治疗提供更多循证医学依据。

参考文献

- [1] Sang, T., Xiang, T., Zhu, S., Gao, J., Jiang, Y. and Wu, Y. (2018) Treatment-Related Costs of Childhood Epilepsy in Mainland China: A Preliminary Study in a Tertiary Pediatric Epilepsy Center. *Journal of Child Neurology*, **34**, 68-73. <https://doi.org/10.1177/0883073818811176>
- [2] Verrotti, A., Loiacono, G., Coppola, G., Spalice, A., Mohn, A. and Chiarelli, F. (2011) Pharmacotherapy for Children and Adolescents with Epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **12**, 175-194. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.517194>
- [3] FDA (2021) Vimpat Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022253s049,022254s039,022255s031lbl.pdf
- [4] EMA (2022) An Overview of Vimpat and Why It Is Authorised in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vimpat-epar-medicine-overview_en.pdf
- [5] Rogawski, M.A., Tofighy, A., White, H.S., Matagne, A. and Wolff, C. (2015) Current Understanding of the Mechanism of Action of the Antiepileptic Drug Lacosamide. *Epilepsy Research*, **110**, 189-205. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021>
- [6] Wilson, S.M. and Khanna, R. (2014) Specific Binding of Lacosamide to Collapsin Response Mediator Protein 2 (CRMP2) and Direct Impairment of Its Canonical Function: Implications for the Therapeutic Potential of Lacosamide. *Molecular Neurobiology*, **51**, 599-609. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8775-9>
- [7] Farkas, V., Steinborn, B., Flamini, J.R., Zhang, Y., Yuen, N., Borghs, S., *et al.* (2019) Efficacy and Tolerability of Adjunctive Lacosamide in Pediatric Patients with Focal Seizures. *Neurology*, **93**, e1212-e1226. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008126>
- [8] Cawello, W., Stockis, A., Andreas, J. and Dimova, S. (2014) Advances in Epilepsy Treatment: Lacosamide Pharmacokinetic Profile. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1329**, 18-32. <https://doi.org/10.1111/nyas.12513>
- [9] 李玥, 郭宏丽, 赵越桃, 等. 拉考沙胺在儿童癫痫中的治疗药物监测研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(19): 1731-1735.
- [10] Xiong, L., He, H., Wang, D., Liu, T. and Xiao, N. (2024) Effectiveness and Safety of Lacosamide in Pediatric Patients with Epilepsy under Four Years: Results from a Prospective Cohort Study in China. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, **118**, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.04.009>
- [11] Zhou, R., Qu, R., Liu, M., Huang, D., Zhou, J., Chen, Y., *et al.* (2023) Perampanel and Lacosamide Monotherapy in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Focal Epilepsy: A Prospective Study Evaluating Efficacy, Tolerability, and Behavior. *Epilepsy & Behavior*, **146**, Article 109353. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109353>
- [12] Zhao, T., Li, H., Zhang, H., Yu, J., Feng, J., Wang, T., *et al.* (2023) Twelve-Month Efficacy of Lacosamide Monotherapy at Maximal Dose and Tolerability for Epilepsy Treatment in Pediatric Patients: Real-World Clinical Experience. *Pediatric Neurology*, **142**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.01.018>
- [13] Farkas, M.K., Makedonska, I., Beller, C., Bourikas, D., de la Loge, C., Dimova, S., *et al.* (2024) Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability, Including Behavior and Executive Functioning, during Adjunctive Lacosamide Treatment in Pediatric Patients with Uncontrolled Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **159**, Article 109989. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109989>
- [14] Makedonska, I., Ng, Y., Beller, C., Bozorg, A., Csikós, J., McClung, C., *et al.* (2024) Efficacy and Tolerability of Adjunctive Lacosamide in Patients Aged <4 Years with Focal Seizures. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **11**, 768-779. <https://doi.org/10.1002/acn3.52004>
- [15] Bozorg, A., Beller, C., Jensen, L., Arzimanoglou, A., Chiron, C., Dlugos, D., *et al.* (2024) Pitfalls of Using Video-EEG for a Trial Endpoint in Children Aged <4 Years with Focal Seizures. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **11**, 780-790. <https://doi.org/10.1002/acn3.51999>
- [16] Yang, L., Liu, Y., Deng, Y., Peng, X., Hu, Q., Jiang, L., *et al.* (2024) Efficacy, Safety, and Tolerability of Adjunctive Lacosamide Therapy for Focal Seizures in Young Children Aged ≥1 Month to ≤4 Years: A Real-World Study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14917. <https://doi.org/10.1111/cns.14917>
- [17] McGinnis, E. and Kessler, S.K. (2016) Lacosamide Use in Children with Epilepsy: Retention Rate and Effect of Concomitant Sodium Channel Blockers in a Large Cohort. *Epilepsia*, **57**, 1416-1425. <https://doi.org/10.1111/epi.13466>

- [18] Zhao, T., Li, H., Ma, L., Feng, J., Wang, T., Yu, J., *et al.* (2021) Safety, Efficacy, and Tolerability of Lacosamide for the Treatment of Epilepsy in Pediatric Patients in Uygur, China. *Epilepsy & Behavior*, **117**, Article 107814. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107814>
- [19] Hmameess, G., Sabbagh, S., Dirani, M., Hotait, M., Beydoun, A.A. and Nasreddine, W. (2020) Efficacy and Tolerability of Treatment with Lacosamide in Children: Postmarketing Experience from the Middle East. *Seizure*, **79**, 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.016>
- [20] Arabi, M., Alsaadi, T., Nasreddine, W., Al-Hashel, J., Dirani, M. and Beydoun, A. (2018) Efficacy and Tolerability of Treatment with Lacosamide: Postmarketing Experience from the Middle East Region. *Epilepsy & Behavior*, **84**, 118-121. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.04.020>
- [21] Chourasia, N., Dohmeier, J., Curry, J., Parkhurst, S., Mudigoudar, B., Rivas-Coppola, M., *et al.* (2024) Clinical Experience with Lacosamide as an Adjunct Treatment for Neonatal Seizures: A Retrospective Single-Center Study. *Pediatric Neurology*, **157**, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.05.019>
- [22] Kaur, M., Utidjian, L., Abend, N.S., Dickinson, K., Roebeling, R., McDonald, J., *et al.* (2024) Retrospective Multicenter Cohort Study on Safety and Electroencephalographic Response to Lacosamide for Neonatal Seizures. *Pediatric Neurology*, **155**, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.03.007>
- [23] Vossler, D.G., Knake, S., O'Brien, T.J., Watanabe, M., Brock, M., Steiniger-Brach, B., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Adjunctive Lacosamide in the Treatment of Primary Generalised Tonic-Clonic Seizures: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **91**, 1067-1075. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323524>
- [24] Vossler, D.G., Farkas, M.K., Poverennova, I., Watanabe, M., Conrath, P., Dimova, S., *et al.* (2024) Long-Term Safety and Efficacy of Adjunctive Lacosamide in the Treatment of Generalized Onset Tonic-Clonic Seizures: An Open-Label Extension Trial. *Epilepsia*, **65**, 3488-3500. <https://doi.org/10.1111/epi.18158>
- [25] Auvin, S., Arzimanoglou, A., Beller, C., Floricel, F., Daniels, T. and Bozorg, A. (2023) Safety, Tolerability, and Efficacy of Adjunctive Lacosamide in Pediatric Patients with Epilepsy Syndromes Associated with Generalized Seizures: Phase 2, Open-Label Exploratory Trial. *Epilepsia*, **64**, 2947-2957. <https://doi.org/10.1111/epi.17741>
- [26] Birnbaum, D. and Koubeissi, M. (2017) Unmasking of Myoclonus by Lacosamide in Generalized Epilepsy. *Epilepsy & Behavior Case Reports*, **7**, 28-30. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2016.09.006>
- [27] Wechsler, R.T., Yates, S.L., Messenheimer, J., Leroy, R., Beller, C. and Doty, P. (2017) Lacosamide for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures: An Open-Label Pilot Study with 59-Week Extension. *Epilepsy Research*, **130**, 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.12.015>
- [28] Driessen, J.T., Wammes-van der Heijden, E.A., Verschuure, P., Fasen, K.C.F.M., Teunissen, M.W.A. and Majoie, H.J.M. (2023) Effectiveness and Tolerability of Lacosamide in Children with Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsy & Behavior Reports*, **21**, Article 100574. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2022.100574>
- [29] Zhao, T., Yu, L., Zhang, H., Yu, J., Feng, J., Wang, T., *et al.* (2023) Long-Term Effectiveness and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy: A Real-World Study. *BMC Pediatrics*, **23**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04039-5>
- [30] Sanmartí-Vilaplana, F. and Díaz-Gómez, A. (2018) The Effectiveness and Safety of Lacosamide in Children with Epilepsy in a Clinical Practice Setting. *Epilepsy & Behavior*, **79**, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.024>
- [31] Rosati, A., Ilvento, L., Rizzi, R., Doccini, V., Leo, M.C., Pugi, A., *et al.* (2018) Long-Term Efficacy of Add-on Lacosamide Treatment in Children and Adolescents with Refractory Epilepsies: A Single-Center Observational Study. *Epilepsia*, **59**, 1004-1010. <https://doi.org/10.1111/epi.14071>
- [32] Kurth, C., Kockelmann, E. and Steinhoff, B.J. (2017) Clinical Outcomes of Perampanel vs. Lacosamide in Cohorts of Consecutive Patients with Severely Refractory Epilepsies—A Monocentric Retrospective Analysis of Systematically Collected Data from the German Kork Epilepsy Center. *Seizure*, **45**, 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.012>
- [33] Yorns, W.R., Khurana, D.S., Carvalho, K.S., Hardison, H.H., Legido, A. and Valencia, I. (2012) Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Children with Refractory Epilepsy. *Journal of Child Neurology*, **29**, 23-27. <https://doi.org/10.1177/0883073812462887>
- [34] Pasha, I., Kamate, M. and Didagi, S.K. (2014) Efficacy and Tolerability of Lacosamide as an Adjunctive Therapy in Children with Refractory Partial Epilepsy. *Pediatric Neurology*, **51**, 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.004>
- [35] Casas-Fernández, C., Martínez-Bermejo, A., Rufo-Campos, M., Smeyers-Durá, P., Herranz-Fernández, J.L., Ibáñez-Micó, S., *et al.* (2012) Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Concomitant Treatment of 130 Patients under 16 Years of Age with Refractory Epilepsy. *Drugs in R&D*, **12**, 187-197. <https://doi.org/10.2165/11636260-000000000-00000>
- [36] Grosso, S., Parisi, P., Spalice, A., Verrotti, A. and Balestri, P. (2014) Efficacy and Safety of Lacosamide in Infants and

- Young Children with Refractory Focal Epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, **18**, 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.08.006>
- [37] Shoaib, A.B., Machie, M., Thomas, J.M. and Dolce, A. (2023) Lacosamide for the Treatment of Seizures in Neonates and Infants: A Retrospective Assessment of Efficacy and Tolerability. *Pediatric Neurology*, **149**, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.021>
- [38] Arkilo, D., Gustafson, M. and Ritter, F.J. (2016) Clinical Experience of Intravenous Lacosamide in Infants and Young Children. *European Journal of Paediatric Neurology*, **20**, 212-217. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.013>
- [39] Hsiao, M., Tsai, T., Hsia, S., Chan, O., Lee, E., Lin, J., *et al.* (2024) Intravenous Lacosamide for Acute Repetitive Seizures and Convulsive Status Epilepticus in Critically Ill Children. *Epilepsia Open*, **9**, 2241-2250. <https://doi.org/10.1002/epi4.13047>
- [40] Jewell, T.I., Carrasco, M., Hsu, D.A. and Knox, A.T. (2024) Lacosamide Boluses Decreased Seizure Burden and Were Well Tolerated in Neonates with Acute Seizures: A Single-Center Retrospective Case Series. *Journal of Child Neurology*, **40**, 116-122. <https://doi.org/10.1177/08830738241286108>
- [41] Matsuura, R., Hamano, S., Kikuchi, K., Takeda, R., Takeuchi, H., Hirata, Y., *et al.* (2024) Intravenous Lacosamide Therapy for Pediatric Patients with Cluster Seizures. *Pediatric Neurology*, **157**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.05.003>
- [42] Numoto, S., Kurahashi, H., Takagi, M., Azuma, Y., Iwayama, H. and Okumura, A. (2021) Sodium Channel Blockers Are Effective for Benign Infantile Epilepsy. *Seizure*, **92**, 207-210. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.09.008>
- [43] Okanishi, T., Fujii, Y., Sakuma, S., Shiraishi, H., Motoi, H., Yazaki, K., *et al.* (2022) Lacosamide Monotherapy for the Treatment of Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes. *Brain and Development*, **44**, 380-385. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2022.02.005>
- [44] Miskin, C., Khurana, D.S., Valencia, I., Legido, A., Hasbani, D.M. and Carvalho, K.S. (2016) Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Treatment of Children with Refractory Generalized Epilepsy. *Journal of Child Neurology*, **31**, 925-928. <https://doi.org/10.1177/0883073816630084>
- [45] Grosso, S., Coppola, G., Cusmai, R., Parisi, P., Spalice, A., Foligno, S., *et al.* (2014) Efficacy and Tolerability of Add-On Lacosamide in Children with Lennox-Gastaut Syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, **129**, 420-424. <https://doi.org/10.1111/ane.12221>
- [46] Grosso, S., Parisi, P., Giordano, L., di Bartolo, R. and Balestri, P. (2014) Lacosamide Efficacy in Epileptic Syndromes with Continuous Spike and Waves during Slow Sleep (CSWS). *Epilepsy Research*, **108**, 1604-1608. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.08.021>
- [47] Feng, J., Zhang, L., Tang, J., Zhang, B., Xiao, X. and Shi, X. (2024) Clinical Analysis of Lacosamide Monotherapy in the Treatment of Self-Limited Epilepsy with Centrottemporal Spikes. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **20**, 459-467. <https://doi.org/10.2147/ndt.s452784>
- [48] Kobayashi, Y., Honda, R., Yamada, K., Hojo, M., Miura, M., Seki, E., *et al.* (2023) Two-Year Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Generalized Tonic-Clonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Brain and Development*, **45**, 451-455. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2023.05.007>
- [49] Yang, C., Yang, Y., Peng, Y., Zhang, L. and Yu, D. (2022) Efficacy and Safety of Lacosamide in Pediatric Patients with Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epilepsy & Behavior*, **134**, Article 108781. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108781>
- [50] Wakabayashi, K., Osaka, H., Yamagishi, H., Kuwajima, M., Ikeda, T., Matsumoto, A., *et al.* (2023) Investigation of the Efficacy and Adverse Effects of Lacosamide over 36 Months. *Epilepsy & Behavior*, **144**, Article 109227. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109227>
- [51] Yang, C., Liu, Z., Peng, Y., Zhang, L. and Yu, D. (2023) Effectiveness and Safety of Lacosamide Therapy for Children with Focal Epilepsy: A Real World Study. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1186768. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1186768>
- [52] Bamgbose, O., Boyle, F., Kean, A.C., Stefanescu, B.M. and Wing, S. (2023) Tolerability and Safety of Lacosamide in Neonatal Population. *Journal of Child Neurology*, **38**, 137-141. <https://doi.org/10.1177/08830738231164835>
- [53] Fong, S.L., Utidjian, L., Kaur, M., Abend, N.S., Wainwright, M.S., Grande, K.M., *et al.* (2023) Safety of Intravenous Lacosamide in Hospitalized Children and Neonates. *Epilepsia*, **64**, 2297-2309. <https://doi.org/10.1111/epi.17676>
- [54] Farkas, M.K., Beller, C., Bozorg, A., McClung, C., Roebing, R., Yates, T., *et al.* (2023) Safety and Tolerability of Short-term Infusions of Intravenous Lacosamide in Pediatric Patients with Epilepsy: An Open-Label, Phase 2/3 Trial. *Epilepsia Open*, **8**, 146-153. <https://doi.org/10.1002/epi4.12682>
- [55] Welsh, S.S., Lin, N., Topjian, A.A. and Abend, N.S. (2017) Safety of Intravenous Lacosamide in Critically Ill Children. *Seizure*, **52**, 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.019>

- [56] Tateishi, Y., Ishikawa, N., Kobayashi, Y., Izumo, H., Eguchi, Y. and Okada, S. (2022) Effect of Lacosamide Therapy on Blood Cells and Iga Levels in Children and Adolescents with Epilepsy in a Clinical Setting. *Epilepsy Research*, **187**, Article 107030. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107030>
- [57] Madani, N., O'Malley, J.A., Porter, B.E. and Baumer, F.M. (2020) Lacosamide-Induced Dyskinesia in Children with Intractable Epilepsy. *Journal of Child Neurology*, **35**, 662-666. <https://doi.org/10.1177/0883073820926634>
- [58] Zhao, X., Liu, Y. and Xu, Z. (2021) A Paediatric Case of Lacosamide-Induced Panniculitis. *Australasian Journal of Dermatology*, **63**, e107-e109. <https://doi.org/10.1111/ajd.13763>
- [59] Guo, Y., Liu, Y., Li, D., Wang, X., Huang, S. and Yang, L. (2024) Clinical Observation and Analysis of Rash Caused by Lacosamide in Children with Epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, **117**, 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.02.006>
- [60] Liu, P., He, M., Xu, X., He, Y., Yao, W. and Liu, B. (2023) Real-World Safety of Lacosamide: A Pharmacovigilance Study Based on Spontaneous Reports in the FDA Adverse Event Reporting System. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, **110**, 203-211. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.07.003>
- [61] 颜晓磊, 岳文静, 孙灿光, 等. 拉考沙胺联合丙戊酸钠治疗对癫痫患儿神经损伤及脑电图相关指标的影响[J]. 内科, 2024, 19(5): 505-509.
- [62] 李艳, 张艳. 拉考沙胺联合丙戊酸钠治疗癫痫患儿的效果及安全性[J]. 中外医学研究, 2024, 22(22): 21-25.
- [63] Neal, A., D'Souza, W., Hepworth, G., Lawn, N., Cook, M. and Nikpour, A. (2018) Efficacy and Tolerability of Adjuvant Lacosamide: The Role of Clinical Characteristics and Mechanisms of Action of Concomitant AEDs. *Epilepsy & Behavior*, **80**, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.027>
- [64] Suzuki, T., Natsume, J., Kumai, S., Maki, Y., Yamamoto, H., Numoto, S., *et al.* (2021) Effectiveness of Lacosamide in Children and Young Adults Previously Treated with Other Sodium Channel Blockers. *Epilepsy & Behavior*, **125**, Article 108397. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108397>
- [65] Besag, F.M.C. and Vasey, M.J. (2021) Neurocognitive Effects of Antiseizure Medications in Children and Adolescents with Epilepsy. *Pediatric Drugs*, **23**, 253-286. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00448-0>
- [66] Pasha, I., Kamate, M. and Suresh, D.K. (2015) Safety of Lacosamide in Children with Refractory Partial Epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **23**, 556-561. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.006>