

拉考沙胺治疗16岁以下儿童癫痫的有效性和安全性

刘 静, 肖 农*

重庆医科大学附属儿童医院康复科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月17日; 发布日期: 2026年3月25日

摘 要

癫痫是儿童常见的慢性神经系统疾病之一, 部分患儿对传统抗癫痫药物(AEDs)反应不佳, 可能导致耐药癫痫发生。拉考沙胺(lacosamide, LCM)作为新型第三代抗癫痫药, 其独特的作用机制是选择性促进电压门控钠通道慢失活, 从而稳定神经元膜电位, 抑制神经元的异常放电, 这种机制提供了独特的治疗优势, 特别是在控制癫痫发作的同时, 将对正常神经元活动的干扰降至最低。研究表明, LCM具有线性药代动力学特征、生物利用度高、相互作用少, 适用于长期维持治疗。国内外临床证据显示, LCM在儿童局灶性癫痫中疗效确切, 无论作为单药还是辅助治疗均能显著降低癫痫的发作频率, 且不良反应多为轻中度中枢症状, 比如头晕、嗜睡和恶心。真实世界研究进一步证实其在低龄及婴幼儿群体中安全有效。LCM的良好耐受性、可预测药动力学与潜在神经保护效应, 使其成为儿童癫痫精准管理的重要选择。未来应加强多中心随机对照试验与长期随访, 结合药物基因组学和群体药动力学, 完善个体化用药策略, 为不同年龄层儿童提供更安全、有效的治疗方案。

关键词

拉考沙胺, 儿童癫痫, 有效性, 安全性, 药代动力学

The Effectiveness and Safety of Lacosamide in Pediatric Epilepsy Patients Aged ≤ 16 Years

Jing Liu, Nong Xiao*

Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 刘静, 肖农. 拉考沙胺治疗 16 岁以下儿童癫痫的有效性和安全性[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3928-3938.
DOI: 10.12677/acm.2026.1631203

Abstract

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders in children. Among these, a subset of patients demonstrate inadequate responses to conventional antiepileptic drugs (AEDs), which may lead to drug-resistant epilepsy. Lacosamide (LCM), a third-generation AED, is distinct for its mechanism of action, selectively enhancing the slow inactivation of voltage-gated sodium channels, which stabilizes neuronal membrane potential and suppresses abnormal neuronal discharge. This mechanism provides a unique therapeutic advantage, particularly in controlling seizures while minimizing disruption to normal neuronal activity. Studies have shown that LCM exhibits linear pharmacokinetics, high bioavailability, and minimal drug interactions, making it suitable for long-term maintenance therapy. Furthermore, accumulating evidence from both domestic and international clinical practice supports the effectiveness and tolerability of LCM. Whether used as monotherapy or adjunctive therapy, LCM significantly reduces seizure frequency in pediatric focal epilepsy, with the majority of adverse events being mild to moderate central nervous system-related symptoms, such as dizziness, drowsiness, and nausea. Real-world studies further confirm its safety and efficacy in infants and young children. With favorable tolerability, predictable pharmacokinetic properties, and potential neuroprotective effects, LCM has become an important option in the precision management of pediatric epilepsy. Future research should emphasize multicenter randomized controlled trials and long-term follow-ups, integrating pharmacogenomics and population pharmacokinetics to optimize individualized dosing strategies and ensure safer, more effective treatment for children of different age groups.

Keywords

Lacosamide, Pediatric Epilepsy, Efficacy, Safety, Pharmacokinetics

Copyright © 2026 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

癫痫是儿童常见的慢性神经系统疾病,其特点是反复发作、病程较长,长期发作会引发认知和行为上的障碍,并且会对神经的发育产生持续的影响,这对患者及其家庭的生活质量构成了重大挑战[1] [2]。虽然抗癫痫药物(AED)仍然是癫痫的主要治疗方法,但约 30%的病人对 AEDs 治疗效果不佳,即药物难治性癫痫[1] [2]。

拉考沙胺(lacosamide, LCM)作为第三代新型 AED,自 2008 年在欧美上市以来,已广泛用于成人及儿童癫痫的治疗。我国于 2018 年批准其用于 4 岁及以上儿童的辅助治疗,并于 2021 年扩展至单药适应症[2]。有数据显示, LCM 能显著降低发作频率,改善依从性并提高生活质量[1] [2]。其主要机制为选择性促进电压门控钠通道的慢失活,稳定神经元膜电位、抑制异常放电[3] [4],这不仅在控制癫痫发作方面提供了显著的优势,而且对正常神经功能的干扰也更少,从而减少了与中枢神经系统相关的副作用,如嗜睡和头晕等[5] [6]。

在药代动力学方面, LCM 表现出极好的吸收特性,生物利用度接近 100%,并且药物与药物的相互作用最小,使其成为长期维持治疗的理想选择。大量的国内外临床证据表明,无论是作为单一治疗还是

辅助治疗, LCM 对儿童癫痫的治疗都是非常有效的。它显著减少癫痫发作的频率, 提高患者的生活质量[7]-[9], 特别是在儿童耐药性癫痫中, LCM 的疗效已得到大量临床数据的支持[10]。

然而, 尽管其在临床实践中具有良好的疗效和耐受性, 但其长期安全性的临床数据不足, 特别是在较小的儿童和婴儿中。现有的研究主要集中在 LCM 的短期疗效和安全性, 还需要进一步的临床研究来验证其长期安全性、个体化治疗策略的开发及药物监测系统的建立[11][12]。药物基因组学与群体药代动力学的结合将为优化个体化治疗方案提供了新的研究方向[13]。

因此, 未来的研究应集中于研究 LCM 在不同类型癫痫和不同年龄段儿童中的疗效差异, 探索其长期安全性和潜在的神经保护作用。此外, 结合药物监测、药代动力学和基因组信息将进一步细化个体化治疗策略, 为临床实践提供更科学和精确的治疗方法[14]。

2. 作用机制与药理学特性

2.1. 独特的作用机制

2.1.1. 选择性钠通道慢失活

拉考沙胺(lacosamide, LCM)是一种新型第三代抗癫痫药物, 其主要作用机制是选择性促进电压门控钠通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)慢失活, 从而稳定神经元膜电位, 减少异常放电的产生[5]。与卡马西平、苯妥英钠等通过增强钠通道“快失活”以抑制高频放电的药物不同, LCM 的作用更具选择性, 仅在神经元异常去极化时发挥调节作用, 对正常信号传导影响较小。

电生理研究表明, LCM 能延长钠通道的恢复时间常数, 使通道更易维持在失活状态, 从而降低神经元重复放电的发生率[5]。此外, 该药对钙通道和钾通道无显著影响, 表明其具有高度的靶向性。这种独特的机制使 LCM 在有效控制癫痫发作的同时, 可显著减少与中枢神经系统相关的不良反应, 如嗜睡、眩晕, 从而提高患者的耐受性和治疗依从性。

2.1.2. 多重潜在作用靶点

除对钠通道的调节外, Beyreuther 等[6]研究发现, 拉考沙胺(lacosamide, LCM)还可与参与轴突生长和突触重塑的胶质蛋白结合蛋白-2 (collapsin response mediator protein-2, CRMP-2)相互作用, 提示其可能具有神经保护作用及潜在的“疾病修饰”效应。此外, LCM 或可通过抑制谷氨酸释放, 降低兴奋性神经递质的传递活性, 从而在多个水平上促进神经网络活动的稳定[6]。

尽管上述作用机制尚缺乏直接的临床验证, 但动物模型的实验研究为 LCM 治疗难治性癫痫的疗效提供了理论支持。这种多靶点调控模式不仅拓展了 LCM 的药理学内涵, 也为其在调节神经元可塑性和保护神经损伤方面的潜在应用提供了新的前景。

2.2. 药代动力学特点

2.2.1. 理想的吸收与分布特性

拉考沙胺(lacosamide, LCM)具有线性药代动力学特征, 生物利用度接近 100%, 口服后吸收迅速, 在 1~4 小时内达到峰值血药浓度(T_{max}), 在不同剂型中表现出良好的生物等效性[4]。其血浆蛋白结合率低 (<15%), 能有效地穿透血脑屏障进入中枢神经系统。进食对药物吸收无显著影响, 使其可在各种临床情境下灵活应用。此外, LCM 的药物相互作用较少, 对细胞色素 P450 酶系(CYP450)抑制作用轻微, 因而具有较高的药物联合使用安全性。

2.2.2. 代谢与排泄途径

LCM 主要通过 CYP2C19、CYP3A4 和 CYP2C9 酶在肝脏代谢, 约 40%以原形药物经尿液排泄, 约

30%以无活性代谢产物形式排出, 平均消除半衰期约为 13 小时, 支持每日两次给药方案[4]。其药代动力学特征在儿童与成人间基本一致, 但受体重及发育阶段影响, 血药浓度可能存在个体差异。因此, 建议使用治疗性药物监测(TDM)进行剂量个体化调整。总体而言, LCM 代谢途径清晰、药动学稳定且可预测, 适合用于儿童癫痫的长期维持治疗。

3. 临床疗效证据

3.1. 单药治疗研究

3.1.1. 新诊断癫痫患者的疗效

冯隽等[10]进行了一项为期 12 个月的前瞻性研究, 选取了 52 例拉考沙胺(lacosamide, LCM)单药治疗的良性癫痫伴中央颞区棘波患儿, 结果显示发作完全控制率为 73.1%, 总体有效率超过 90%, 且未观察到明显的神经或行为不良反应。同样, Jun 等[11]在 108 例患儿中观察到, 发作频率减少 $\geq 50\%$ 的比例为 85.2%, 且其脑电异常显著的改善。研究者认为, LCM 可有效稳定神经电活动, 并改善注意力与睡眠质量, 表明其对新诊断的儿童局灶性癫痫具有可靠的疗效和良好的耐受性。Chung 等[12]的随机对照研究证实, LCM 在成人局灶性发作癫痫中疗效确切, 具有明确的剂量依赖性且不良反应轻微。为其在儿科人群中的应用提供了外部循证依据。然而, 上述真实世界研究多为单臂设计, 缺乏同期对照组, 难以排除自然病程变化或安慰剂效应对疗效评估的干预; 此外, 单一中心或特定临床机构来源的研究对象, 样本代表性有限, 可能影响结果的外推性。因此, 未来应着力开展大样本、多中心、随机对照试验, 以提供更可靠的循证依据, 进一步验证治疗方案的临床价值。

3.1.2. 对共病抑郁的改善作用

尽管目前缺乏直接评估 LCM 对癫痫共病抑郁疗效的研究, 但临床观察显示, 情绪和注意力改善与癫痫发作控制呈正相关。冯隽等[10]观察到患儿治疗后情绪波动明显减轻, Jun 等[11]亦发现长期使用 LCM 可缓解焦虑、改善注意力。与 Chung 等[12]人的发现一致, LCM 对中枢神经功能抑制作用较弱, 未见情绪不良事件发生, 提示该药可能通过稳定神经活动来间接改善患者的情绪状态。

3.2. 辅助治疗研究

3.2.1. 难治性癫痫的添加疗效

多项研究表明, 拉考沙胺(lacosamide, LCM)作为添加治疗, 在儿童难治性局灶性癫痫治疗中显示出显著的疗效。黄秀秀等[13]对 68 例患儿进行了为期 6 个月的观察, 结果显示发作频率减少 $\geq 50\%$ 的比例达 79.4%, 发作完全控制率为 26.5%, 显著优于对照组($P < 0.05$), 且不良反应发生率较低。司慧聪等[14]的研究同样发现, LCM 添加后患儿的发作频率及脑电异常放电均明显改善, 提示其可有效提高临床控制率。李蓓等[15]进一步报道, 联合 LCM 治疗后总有效率达 88.2%, 且未见严重不良事件。这些研究表明, LCM 能在既有治疗基础上显著减少发作频率, 对药物难治性癫痫患儿尤其具有临床价值。然而, 值得注意的是, 现有真实世界研究虽提示 LCM 对儿童难治性癫痫具有潜在疗效, 但现有文献多存在样本量小、观察期短及单中心设计等问题, 限制了结论的普遍性。因此, 未来仍需开展设计严谨的大样本、多中心随机对照试验, 以进一步验证 LCM 在儿童难治性癫痫中的远期疗效及安全性。

3.2.2. 联合治疗的协同效应

在联合用药方面, 曹志伟等[16]将 LCM 与吡仑帕奈联合应用, 结果显示两药联合应用可显著降低血清神经损伤标志物 S100 β 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平, 提示其协同作用可能与改善神经细胞稳定性相关。张润春等[17]报道, LCM 联合奥卡西平治疗可进一步降低发作频率并调节 GABA/谷氨酸的

比例, 反映出潜在的神经递质平衡效应。国外研究亦证实 LCM 在多药方案中的兼容性: Mangiardi 等[18] 在卒中后癫痫合并房颤患者中发现, LCM 长期联合治疗安全可行, 不会增加心血管不良事件风险; Demirtas 等[19]的动物实验表明 LCM 与咪达唑仑合用可增强抗癫痫持续状态的疗效。总体而言, LCM 与不同作用机制的抗癫痫药物联合使用, 可实现多靶点协同调控, 在提高疗效的同时保持良好耐受性。

3.3. 特殊癫痫类型及人群的疗效

3.3.1. 全面性发作中的应用

目前关于拉考沙胺(lacosamide, LCM)在原发性全面性癫痫发作中的研究仍较有限。已有少量病例及观察性研究提示, LCM 对伴有继发性全面性发作的局灶性癫痫患儿亦具有良好控制效果。于静等[20]在 4 岁以下混合类型癫痫患儿中发现, 部分存在全面强直-阵挛发作的患儿在 LCM 治疗后发作频率显著下降, 脑电异常改善率超过 70%, 提示该药对广泛放电型发作亦具有潜在疗效。类似结果见于熊丽等[21]的前瞻性队列研究, 结果显示无论发作起源为局灶性或继发性全面性, LCM 均可显著降低发作频率(中位下降幅度达 76%), 这表明 LCM 具有相对广泛的抗癫痫谱。总体而言, 尽管 LCM 在全面性或混合型癫痫中的应用尚处于探索阶段, 但初步证据表明其安全可行且耐受性良好。

3.3.2. 低龄儿童的真实世界证据

随着研究的深入, 关于低龄儿童人群的临床证据逐渐增多。于静等[20]报道, 在 42 例年龄 ≤ 4 岁的癫痫患儿中, LCM 治疗 6 个月后总有效率达 83.3%, 血药浓度与疗效呈正相关, 但与不良反应无明显关联, 提示个体化剂量调整可在不影响安全性的前提下提高疗效。熊丽等[21]在中国前瞻性多中心队列中纳入 101 例同龄患儿, 总有效率为 82.2%, 严重不良反应发生率仅 3.9%, 且均为可逆事件。Kaur 等[22]针对新生儿癫痫的多中心回顾性研究发现, LCM 静脉与口服序贯治疗均可显著改善脑电图放电、缩短发作持续时间, 且未见严重心律失常或呼吸抑制。综合分析表明, 拉考沙胺在婴幼儿及新生儿癫痫治疗中具有良好的临床可行性与安全性, 为儿童癫痫的早期干预提供了真实世界证据支持。

4. 安全性及耐受性

4.1. 不良反应概况

4.1.1. 常见不良反应谱

真实世界药物警戒数据与多中心临床研究均显示, 拉考沙胺(lacosamide, LCM)的不良反应(adverse events, AEs)主要涉及中枢神经系统及胃肠道症状, 最常见的不良反应包括头晕、嗜睡、恶心、呕吐、步态不稳及乏力等, 多为轻至中度, 且具有可逆性。于静等[20]和赵婷等[23]的研究均表明, 约 15%~25% 的患儿在治疗早期出现轻度 AEs, 但仅 1%~3% 的患者因不良反应而停药, 这表明 LCM 的总体耐受性良好。

基于国家药品不良反应监测中心数据库的信号挖掘研究显示, LCM 相关不良事件的报告比值(Reporting Odds Ratio, ROR)在头晕(ROR = 5.8)、嗜睡(ROR = 4.9)及恶心(ROR = 3.6)等方面呈阳性信号, 提示这些是临床主要关注症状[24]。此外, LCM 也与少量心电传导相关事件(如 PR 间期延长、房室传导阻滞)相关, 发生率约 0.7%~1.2%, 多见于合并心脏基础疾病或合用其他钠通道阻滞剂者[24]。在儿童患者中也有皮疹、行为改变及轻度情绪波动的零星报道, 但未见严重过敏反应。

综合国内外数据可见, 儿童对 LCM 的整体耐受性优于多数传统抗癫痫药物(如卡马西平、丙戊酸钠), 严重不良事件发生率低于 2%, 临床停药率不足 5% [23]。因此, 拉考沙胺在合理剂量范围内使用是安全可行的, 但对高危患儿仍需定期监测心电图及中枢神经系统相关症状, 以确保治疗安全。

4.1.2. 与传统抗癫痫药物的安全性比较

系统性药理学综述表明, 拉考沙胺(lacosamide, LCM)具有较少的药物相互作用、线性药代动力学特征及较低的血浆蛋白结合率, 整体安全性和耐受性优于或至少不低于传统钠通道阻滞类抗癫痫药物, 如苯妥英钠和卡马西平[24] [25]。与这些药物相比, LCM 的中枢神经系统抑制作用较弱, 不良反应中镇静、眩晕及认知功能受损的发生率较低, 同时缺乏明显的肝酶诱导效应, 减少了代谢相关负担及药物间相互影响。

此外, LCM 的心脏电生理安全性总体良好, 但由于其可轻度延长 PR 间期, 对合并心律失常、房室传导阻滞或同时使用其他钠通道阻滞剂的患者, 应进行基线及用药期间的心电图监测, 以降低潜在心脏事件风险[24]。综上所述, 目前的证据表明, LCM 在维持疗效的同时显著改善了安全性和耐受性, 为临床长期治疗提供了更为理想的选择。

4.2. 长期安全性

4.2.1. 长期耐受性数据

目前关于拉考沙胺(lacosamide, LCM)在儿童患者中的长期安全性数据仍相对有限, 但现有研究结果总体显示其治疗保留率较高、耐受性良好。不良反应谱在长期随访中保持相对稳定, 未见明显累积性毒性或新发严重不良事件[23] [25]。长期观察随访研究表明, 1 年的治疗保留率可达 80%~90%, 长期不良事件以轻度头晕、嗜睡及胃肠不适为主, 且多与血药浓度升高有关。通过结合治疗药物监测(TDM)与临床症状动态评估, 可有效减少浓度相关不良反应的发生。

在特定亚组中(如肾功能受损、体重过重或接受多种药物治疗的患者), 应加强血药浓度监测与症状学评估, 以避免潜在的药物蓄积与过量暴露[25]。总体而言, LCM 在儿童癫痫的长期治疗中表现出极好的长期安全性, 其可预测的药代动力学特征为长期给药提供了稳定的基础。

4.2.2. 对骨骼健康的影响

目前尚无关于 LCM 对儿童骨密度或骨代谢直接影响的系统研究证据。与传统诱导肝酶型抗癫痫药(如苯妥英钠、卡马西平)相比, LCM 未显示出一致的骨代谢不良信号, 也未见血钙、维生素 D 水平显著下降的报告[25]。尽管如此, 考虑到儿童期处于快速生长阶段, 长期抗癫痫治疗仍建议常规监测维生素 D 与钙摄入量, 并定期评估身高、体重及骨密度变化。临床随访中如发现骨健康指标异常, 应及时进行营养干预与药物调整, 以防潜在骨代谢影响。

4.3. 剂量相关性与停药率

4.3.1. 剂量依赖性不良反应

多项以我国西北地区为代表的药动学研究表明, 体重、年龄及肾功能是影响拉考沙胺(lacosamide, LCM)血药浓度的主要因素[26] [27]。稳态浓度升高与疗效及头晕、嗜睡等中枢神经系统不良反应呈正相关, 但存在显著个体差异, 提示应实施基于治疗药物监测(TDM)的个体化滴定策略[25] [26]。

临床推荐的滴定方案为: 起始剂量 1~2 毫克(1~2 毫升)/公斤/次, 每日两次口服, 每周递增 1~2 毫克(1~2 毫升)/公斤/次, 直至达到维持剂量 6~12 毫克(0.6~1.2 毫升)/公斤/次[23]。当合并使用影响 CYP2C19、CYP3A4 代谢或肾脏排泄的药物时, 应调整滴定速率并延长观察周期。TDM 综述建议, 在剂量上调、出现可疑不良反应或联合使用其他药物时, 应进行点位或序贯监测, 以优化暴露-反应关系并减少浓度相关不良事件[25]。

4.3.2. 治疗中断与依从性

儿科研究普遍认为, 因不良反应导致的拉考沙胺停药率较低, 约为 2%~5%, 主要与眩晕、嗜睡及轻

度胃肠不适相关[23][25]。采用“低起始、缓递增”的剂量策略联合早期 TDM 干预, 可显著降低停药率并提高依从性。对于体重快速增长期或同时使用影响 CYP 酶及经肾脏排泄药物的患儿, 应定期评估“剂量 - 浓度 - 症状”三联指标, 必要时调整维持剂量, 以减少过量暴露和治疗中断风险[25]。

总体而言, 拉考沙胺具有良好的剂量可调性和高依从性, 其安全、可预测的药代学特征为儿童癫痫患者的长期个体化治疗提供了可靠的依据。

5. 特殊人群应用考虑

5.1. 婴幼儿患者

5.1.1. 低龄儿童用药证据

一般来说, 婴幼儿癫痫治疗应在严格安全监测下实施个体化用药评估与动态随访[28]。现有研究表明, 拉考沙胺(lacosamide, LCM)在极低龄及新生儿人群中具有潜在的临床可行性。个案报道显示, 部分新生儿难治性癫痫患儿经 LCM 治疗后可实现发作缓解及脑电图放电改善, 提示该药在高兴奋性神经网络中过度放电控制方面具有一定作用[29]。尽管单一病例证据尚不足以推广至普遍人群, 但相关结果为婴幼儿癫痫早期干预及治疗策略提供了重要的探索方向。

5.1.2. 婴幼儿给药方案考量

依据《抗癫痫发作药物不良反应管理指南(2023)》[28], 在 LCM 初始治疗和滴定阶段, 应密切监测患儿中枢神经系统症状与心电传导变化, 一旦出现明显不耐受, 应及时采取“减量 - 停药 - 替代”策略。滴定过程中需综合考虑癫痫类型、联合使用药物及喂养规律, 建议采取“低起始、小幅度递增、高频随访”的个体化方案, 以降低不良反应风险并提高依从性[28][30]。

推荐起始剂量为 1~2 毫克(0.1~0.2 毫升)/公斤/次, 每日两次口服, 可每周递增 1~2 毫克(0.1~0.2 毫升)/公斤/次, 至维持剂量 6~12 毫克(0.6~1.2 毫升)/公斤/次[30]。若患儿出现明显不耐受或与其他药物存在代谢相互作用, 可延缓滴定速度或维持低剂量疗程。与左乙拉西坦等一线药物相比, LCM 在药物相互作用及认知影响方面具有优势, 适用于低龄儿童的长期维持治疗。

5.2. 共病抑郁的癫痫患儿

5.2.1. “一石二鸟”的治疗获益

目前尚无高质量循证研究直接证明拉考沙胺(lacosamide, LCM)具有抗抑郁或情绪调节作用[30]。对于合并情绪或行为异常的癫痫患儿, 治疗目标应以发作控制与不良反应最小化为核心。多项研究显示, LCM 在疗效及安全性方面与左乙拉西坦相当, 而后者在部分病例中可能诱发情绪波动或攻击行为[30]。因此, 在合并情绪问题的患儿中, LCM 可作为潜在的替代或添加治疗选择。药物选用应结合患儿既往用药反应、耐受性以及家属的用药偏好实行个体化, 旨在发作控制与精神行为副反应之间取得平衡。

5.2.2. 临床管理策略优化

依据《抗癫痫发作药物不良反应管理指南(2023)》[28], 临床管理应注重多维度监测与家属参与。可将标准化情绪及行为量表(如 RCADS、SDQ)纳入基线与随访评估, 定期追踪患儿的睡眠质量与学习表现, 以早期识别药物相关的情绪或行为改变。同时, 应加强家属的用药教育与预警信号识别培训, 确保在出现情绪波动、失眠或注意力下降等症状时, 能及时报告并就医评估。

若确认与药物有关的情绪障碍发生, 应遵循“剂量下调 - 药物替换 - 多学科干预”的分级管理策略[28]。此外, 建议在剂量调整期内联合心理干预与睡眠卫生指导, 以提升依从性与生活质量, 构建更为综合的癫痫 - 情绪共病管理体系。

5.3. 遗传背景与个体化用药

5.3.1. CYP2C19 基因型的指导作用

目前尚缺乏基于 CYP2C19 基因型的前瞻性分层研究, 以探讨拉考沙胺(lacosamide, LCM)在儿童癫痫患者中的药代动力学差异及临床意义[28]。CYP2C19 是 LCM 代谢的关键酶, 其基因多态性导致个体间酶活性差异, 进而影响 LCM 血药浓度及药物疗效和耐受性。根据代谢类型将人群分为正常代谢型(EM)、中间代谢型(IM)和弱代谢型(PM)。研究表明 LCM 疗效与血药浓度呈正相关[31] [32], CYP2C19 基因型代谢能力越弱, 血药浓度越高, 这意味着服用相同剂量的药物时, 弱代谢型患者的血药浓度会显著高于正常代谢者[32]-[34]。Yamamoto [33]等研究显示, 在儿童患者中服用相同剂量 LCM 时, IM 型血药浓度较 EM 型增高约 8.0%, PM 型则显著增高约 40.2%。这种差异提示, 对于 PM 型患者, 标准剂量即可达到有效治疗浓度[31]。然而需要注意的是, 较高的血药浓度可能伴随着更高的不良反应发生风险[31] [32]。因此, 对于出现剂量相关不良反应或异常药物暴露的患儿, 建议在指南框架下优先采用“临床表型 + 治疗药物监测(TDM)”的模式进行个体化调整。基因检测可作为问题导向下的辅助分层工具, 而非常规前提。其临床价值主要在于解释暴露差异、优化剂量递增策略及预防药物积聚风险, 从而实现更安全、可预测的治疗过程。

5.3.2. 模型引导的精准给药

在缺乏直接的群体药动学(PopPK)证据情况下, 临床应遵循“循证性 - 安全性 - 可操作性”三原则, 逐步将浓度 - 效应 - 不良反应的序贯证据纳入个体化决策体系[28] [30]。推荐以低剂量起始、然后根据临床反应逐步滴定, 并在关键治疗里程碑处进行 TDM 校准的方式实施精准用药。对于同时使用多种药物、表现出代谢异常或肾功能受损的患儿, 应在剂量调整前评估潜在的药物相互作用, 以减少暴露过高或疗效不足的风险。

在 LCM 与替代药物(如左乙拉西坦)方案切换时, 应依据比较研究结果, 在保证疗效与安全性的基础上实现平稳过渡与叠加观察, 以避免疗效波动或行为副反应加重。通过结合药代动力学建模与药物基因组学的临床转化, 可逐步建立儿童癫痫的精准给药模型, 为未来个体化治疗提供量化依据。

6. 治疗展望与未来方向

现有研究表明, 拉考沙胺(LCM)在儿童局灶性癫痫中的疗效确切、耐受性良好, 可作为多药联合治疗的重要添加治疗方案。罗道煌等[35]的 Meta 分析结果显示, LCM 能显著降低癫痫发作频率、提高应答率, 且不良反应发生率低、长期疗效稳定。这使得 LCM 成为治疗难治性癫痫, 特别是局灶性癫痫的有力选择。苗婕等[36]指出, LCM 作为新型钠通道调节剂, 在药理学及药代学特性上具有独特优势, 如良好的生物利用度、最小的药物相互作用和高安全性。但针对不同年龄段儿童的最优剂量范围及个体化用药策略仍需进一步研究。

未来的研究应重点聚焦于四个方向: 一是开展多中心随机对照研究, 虽然 LCM 在不同类型和不同年龄段的儿童癫痫中的疗效已得到初步验证, 但其在儿童难治性癫痫中的应用仍需通过更多的临床试验来进一步证实。未来的研究应该加强多中心随机对照试验, 以验证 LCM 在儿童癫痫治疗中的有效性, 特别是在耐药癫痫中[37]。此外, 探讨 LCM 与其他抗癫痫药物的协同作用及其远期疗效, 将有助于为临床实践提供更多循证指导[36]; 二是加强长期随访与真实世界数据积累, 关注认知、行为及骨健康等远期结局。虽然现有的研究已经证实了 LCM 治疗儿童癫痫的短期疗效, 但对于其长期安全性和效果, 特别是对认知、行为和骨骼健康等长期结果的影响, 仍缺乏足够的研究[38]-[40]。因此, 需要长期的随访研究来评估 LCM 对儿童生长发育、认知功能和行为表现的潜在影响, 为其在儿童癫痫治疗中的长期应用提供更全面

的临床指导[41];三是结合群体药动学与药物基因组学以完善精准给药模型。LCM的个体化给药方案需要进一步优化,特别是在调整不同年龄段儿童的剂量方面。将治疗药物监测(TDM)与药物基因组学数据相结合,可以更精确地调整剂量,减少不良反应,提高疗效,基于CYP2C19等遗传变异的监测可能为优化LCM个体化给药策略提供科学支持[32];四是探索静脉制剂在婴幼儿癫痫持续状态中的临床应用。目前,LCM主要用于儿童癫痫的口服治疗,对于静脉制剂在急性癫痫发作中的使用探索不足。未来的研究应该探索静脉注射LCM制剂治疗婴儿癫痫持续状态的有效性和安全性,特别是在对口服药物无反应的严重病例中[39][41]。静脉制剂的发展将为儿童癫痫的急性治疗提供新的选择,并扩大LCM的临床适应证。

总体而言,拉考沙胺凭借其独特作用机制、良好耐受性与高度可预测的药代动力学特征,为儿童癫痫的精准管理提供了新的前景。随着更多真实世界数据的积累和临床研究的进展,LCM有望在儿童癫痫的长期治疗中发挥越来越重要的作用。未来的研究应集中于系统的临床验证和个体化治疗策略的优化,以进一步提高LCM的临床疗效,确保其在不同年龄段的儿童中的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 贺欢,肖农.拉考沙胺在儿童癫痫治疗中的研究进展[J].中国实用儿科杂志,2020,35(5):406-410.
- [2] 张鹤声,张恩惠,刘文钰,等.拉考沙胺单药治疗癫痫发作的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2022,41(2):79-84.
- [3] 陈文贤,王雁,脱淼.抗癫痫药拉考沙胺的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2020,39(7):397-401.
- [4] Li, J., Sun, M. and Wang, X. (2020) The Adverse-Effect Profile of Lacosamide. *Expert Opinion on Drug Safety*, **19**, 131-138. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713089>
- [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] Beyreuther, B.K., Freitag, J., Heers, C., Krebsfänger, N., Scharfenecker, U. and Stöhr, T. (2007) Lacosamide: A Review of Preclinical Properties. *CNS Drug Reviews*, **13**, 21-42. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2007.00001.x>
- [7] Wechsler, R.T., Li, G., French, J., et al. (2019) Conversion to Lacosamide Monotherapy in the Treatment of Focal Epilepsy: Results from a Historical-Control, Double-Blind Trial. *Epilepsia*, **60**, 958-967.
- [8] Villanueva, V., Garcés, M., López-González, F.J., et al. (2016) Safety, Efficacy and Quality-of-Life Effects of Adjunctive Lacosamide Treatment in Patients with Uncontrolled Partial-Onset Seizures: Results from a Spanish Prospective, Observational Study. *Current Medical Research and Opinion*, **32**, 1447-1455.
- [9] Strzelczyk, A., Steinig, I., Willems, L.M., et al. (2019) Treatment of Epileptic Seizures in Brain Tumor Patients Using Lacosamide: A Case Series and Review of the Literature. *Seizure*, **71**, 225-230.
- [10] 冯隽,汤继宏,张兵兵,等.拉考沙胺单药治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的临床分析[J].癫痫杂志,2021,7(6):477-480.
- [11] 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>
- [12] Chung, S., Sperling, M.R., Biton, V., Krauss, G., Hebert, D., Rudd, G.D., et al. (2010) Lacosamide as Adjunctive Therapy for Partial-Onset Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Epilepsia*, **51**, 958-967. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x>
- [13] 黄秀秀,李兴广,张桐,等.拉考沙胺添加治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效及安全性分析[J].中国临床医生杂志,2025,53(2):208-212.
- [14] 司慧聪,戴园园.拉考沙胺添加治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效[J].医学研究杂志,2022,51(9):159-162.
- [15] 李蓓,贾珊珊,郑妍妍.拉考沙胺在儿童局灶性癫痫添加治疗的疗效及安全性分析[J].重庆医学,2022,51(18):3142-3145.
- [16] 曹志伟,张润春,王玉珍.添加拉考沙胺、吡仑帕奈治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效及对血清S100β、NSE水平的影响[J].中国妇幼健康研究,2024,35(9):49-56.

- [17] 张润春, 王玉珍, 张静, 等. 拉考沙胺联合奥卡西平对难治性癫痫患儿神经递质、发作频次的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3): 272-276.
- [18] Mangiardi, M., Pezzella, F.R., Cruciani, A., Alessiani, M. and Anticoli, S. (2024) Long-Term Safety and Efficacy of Lacosamide Combined with NOACs in Post-Stroke Epilepsy and Atrial Fibrillation: A Prospective Longitudinal Study. *Journal of Personalized Medicine*, **14**, Article No. 1125. <https://doi.org/10.3390/jpm14121125>
- [19] Demirtas, C., Akca, M., Aykin, U., Surmeneli, Y.E., Yildirim, H. and Yildirim, M. (2025) Effective Protection against Status Epilepticus Caused by Lithium-Pilocarpine: Combination of Midazolam and Lacosamide. *Brain and Behavior*, **15**, e70546. <https://doi.org/10.1002/brb3.70546>
- [20] 于静, 帕拉提·热合曼, 赵婷, 等. 拉考沙胺治疗 4 岁以下癫痫患儿疗效、安全性与血药浓度的相关性研究[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(5): 559-566.
- [21] 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>
- [22] Kaur, M., Utidjian, L., Abend, N.S., Dickinson, K., Roebing, 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] 赵婷, 孙岩, 张惠兰, 等. 拉考沙胺在癫痫患儿中的临床疗效和血药浓度研究[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(5): 403-407.
- [24] 尹悦勤, 周朱琨, 李成敏, 等. 拉考沙胺的药物不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2024, 35(10): 1249-1253.
- [25] 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]. 中国药学杂志, 2023, 58(19): 1731-1735.
- [26] 李红健, 孙岩, 赵婷, 等. 新疆癫痫患儿拉考沙胺血药浓度的影响因素探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(13): 1323-1346.
- [27] 于静, 何磊, 帕拉提·热合曼, 等. 新疆地区癫痫患儿拉考沙胺稳态血药浓度的影响因素及参考范围初探[J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(4): 7-10.
- [28] 彭镜, 陈晨, 陈蕾, 等. 抗癫痫发作药物不良反应管理指南(2023) [J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(9): 889-900.
- [29] BaniHammad, N. and Jadah, R.H.S.H. (2024) Rare DDX3X Gene Mutation in a Male Newborn with Super-Refractory Status Epilepticus Responding to Lacosamide Drug Therapy. *Cureus*, **16**, e75572. <https://doi.org/10.7759/cureus.75572>
- [30] Zhang, Y. and Wu, P. (2025) Comparative Study on Efficacy and Safety of Levetiracetam and Lacosamide in the Treatment of Epilepsy. *Medicine*, **104**, e43506. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000043506>
- [31] Zhao, T., Li, H., Zhang, H., Yu, J., Feng, J., Cui, L., et al. (2024) Effects of CYP2C19 and CYP2C9 Polymorphisms on the Efficacy and Plasma Concentration of Lacosamide in Pediatric Patients with Epilepsy in China. *European Journal of Pediatrics*, **184**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05897-6>
- [32] Ahn, S., Oh, J., Kim, D., Son, H., Hwang, S., Shin, H., et al. (2022) Effects of *cyp2c19* Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Lacosamide in Korean Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, **63**, 2958-2969. <https://doi.org/10.1111/epi.17399>
- [33] Li, Y., Guo, H., Wang, J., Zhang, Y., Wang, W., Huang, J., et al. (2024) *cyp2c19* Genotype and Sodium Channel Blockers in Lacosamide-Treated Children with Epilepsy: Two Major Determinants of Trough Lacosamide Concentration or Clinical Response. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **17**. <https://doi.org/10.1177/17562864241273087>
- [34] Yamamoto, Y., Shiratani, Y., Nishida, T., Usui, N., Kagawa, Y., Takahashi, Y., et al. (2024) Lacosamide Pharmacokinetics and Retention in Japanese Patients with Epilepsy: A Retrospective Study on the Influence of Age, Comedications, and Cytochrome P450 2C19 Polymorphism. *Therapeutic Drug Monitoring*, **47**, 407-412. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000001278>
- [35] 罗道煌, 陈超阳, 周双, 等. 拉考沙胺作为添加治疗对局灶性癫痫的长期疗效和安全性: Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2911-2914.
- [36] 苗婕, 孙美珍. 拉考沙胺治疗局灶性癫痫的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(23): 2825-2831.
- [37] 吴家军, 马英华, 胡士元, 等. UPLC-Q-Exactive-MS 同位素稀释法监测癫痫患儿血浆中乳糖胺的药物浓度[J]. 现代应用药学, 2024, 41(24): 3488-3497.
- [38] 陈惠民, 王泱, 王骏, 等. 乳糖胺在国外儿科人群中药代动力学模型的外部验证和精确剂量[J]. 中国药学报, 2025, 44(1): 108-115.
- [39] Guo, X.Q., Li, G.F., Sun, Y.H., et al. (2024) Comparison of the Efficacy and Safety of Lacosamide and Carbamazepine

in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Epilepsy. *Chinese Pharmacy*, **35**, 464-467. (In Chinese)

- [40] Vossler, D.G., Farkas, M.K., Poverenova, 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>
- [41] Nickels, K.C., Zaccariello, M.J., Hamiwka, L.D. and Wirrell, E.C. (2016) Cognitive and Neurodevelopmental Comorbidities in Paediatric Epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, **12**, 465-476. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.98>