

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.017

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.017>

左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡马西平治疗成人局灶性癫痫的疗效：一项前瞻性研究

连张旭¹, 来青伟², 胡朋², 张春迪², 樊红彬²

(1. 徐州医科大学临床学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏 徐州 221002)

[摘要] 目的: 观察左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)、拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)、卡马西平(carbamazepine, CBZ)单药治疗成人局灶性癫痫的临床疗效及安全性。方法: 选取2018年8月至2019年10月于徐州医科大学附属医院就诊的138例成人局灶性癫痫患者, 随机分为LEV组、LTG组、CBZ组, 选用LEV、LTG、CBZ单药治疗, 通过 ≥ 12 个月的随访, 记录患者的临床疗效、保留率、首次发作时间、药物保留时间和不良反应。结果: 3组患者总体疗效、总有效率、保留率的差异无统计学意义($P > 0.05$); LTG组的12个月癫痫无发作率(81.6%)较CBZ组(56.8%)高, 且结果经校正后具有统计学意义($P < 0.0167$); LTG组首次发作时间(平均252.5 d)较LEV组(平均44.5 d)及CBZ组(平均119.5 d)存在优势, 差异具有统计学意义($P < 0.0167$); LEV组、LTG组、CBZ组在药物保留时间方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 3种药物中LTG在首次发作时间上较LEV及CBZ长, 且LTG的12个月癫痫无发作率显著高于CBZ; 3种药物总体疗效及安全性的差异无统计学意义。

[关键词] 左乙拉西坦; 拉莫三嗪; 卡马西平; 局灶性癫痫; 单药治疗; 疗效; 安全性

Therapeutic efficacy of levetiracetam, lamotrigine, and carbamazepine monotherapy among adult patients with focal epilepsy: A prospective study

LIAN Zhangxu¹, LAI Qingwei², HU Peng², ZHANG Chundi², FAN Hongbin²

(1. Clinical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

Abstract **Objective:** To observe the therapeutic efficacy and safety of levetiracetam (LEV), lamotrigine (LTG), and carbamazepine (CBZ) monotherapy in adults with focal epilepsy. **Methods:** Totally 138 adult patients with focal epilepsy from August 2018 to October 2019 in our hospital were recruited. Patients were randomly divided into LEV group, LTG group, and CBZ group, and LEV, LTG, and CBZ monotherapy were used. Clinical efficacy, retention rate, time of first attack, drug retention time, and adverse reactions were recorded

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-24

通信作者 (Corresponding author): 樊红彬, Email: fandoc@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省重点实验室开放研究课题 (KF-XY201503). This work was supported by the Open Research Project of Key Laboratory of Jiangsu, China (KF-XY201503).

through ≥ 12 months of follow-up. **Results:** There were no significant differences in the overall curative effect, total effective rate, and retention rate among the 3 groups ($P > 0.05$). The 12-month seizure-free rate of LTG group (81.6%) was higher than that of CBZ group (56.8%), and the results were statistically significant after correction ($P < 0.0167$). There was a statistically significant difference in the time to first seizure in the LTG group (mean 252.5 d) compared to the LEV group (mean 44.5 d) and the CBZ group (mean 119.5 d) ($P < 0.0167$). There was no significant difference in the time of drug retention among the 3 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Patients with focal epilepsy treated with LTG present a longer time to first seizure than those treated with LEV and CBZ, and the seizure-free rate in LTG group is higher than that of CBZ. There is no significant difference in the overall efficacy and safety of the three drugs.

Keywords levetiracetam; lamotrigine; carbamazepine; focal epilepsy; monotherapy; efficacy; safety

癫痫是神经系统的常见疾病,是由多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征,其发病机制十分复杂,目前仍未完全阐明。癫痫治疗仍首选药物治疗,约70%的患者在采用合适的药物治疗后能达到无癫痫发作。近年来新型抗癫痫药物的涌现给癫痫的治疗带来便利,但其临床效果、毒副作用等临床问题仍需要进一步全面评估。2017年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)和术语委员会通过对2010版分类重新进行系统分类,将癫痫发作分为局灶性起源和全面性起源以及未知起源癫痫^[1]。据统计,局灶性发作是成人癫痫患者常见的发作类型^[2-3]。卡马西平(carbamazepine, CBZ)是成人癫痫局灶性发作的经典一线药物,疗效良好,但其不良反应及毒副作用较多。拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)作为新型抗癫痫药物,因其良好的疗效、较传统抗癫痫药物更少的不良反应和毒副作用,近年来成为新发局灶性癫痫的一线治疗药物^[4-5]。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)则于2018年在国内获批用于成人及4岁以上儿童癫痫局灶性发作(伴或不伴继发性全面性发作)的治疗。目前国内对于LEV和LTG单药治疗成人局灶性发作的癫痫患者的疗效研究较少,本研究为前瞻性药物随机对照研究,通过随访对比3种药物在癫痫发作控制、药物保留率、首次复发时间、药物保留时间及不良反应等方面的差异评价药物疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2018年8月至2019年10月于徐州医科大学附属医院神经内科就诊的新诊断局灶性癫痫患者138例,随机将患者分为LEV组($n=46$)、LTG组

($n=50$)、CBZ组($n=42$),并分别给予患者LEV、LTG、CBZ单药治疗。138例患者中,男54例,女84例。征得患者同意后对患者个人信息进行留存,嘱患者有病情变化时及时就诊,并对较长时间未至门诊随访的患者每3个月进行电话随访。使用徐州医科大学附属医院癫痫数据随访库记录患者的病情,包括发作情况,服药情况,有无不良反应等。选取标准:1)新确诊的局灶性癫痫患者,既往无抗癫痫药物服用史;2)符合2014年ILAE颁布的癫痫临床实用性诊断标准;3)癫痫发作分类符合2017年ILAE制定的新型分类标准;4)年龄18~80岁;5)病例资料完整,且有相应头颅MRI及视频脑电图结果;6)就诊前3个月至少有1次发作;7)患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:1)接受抗癫痫药物联合治疗或其他药物治疗者;2)中重度肝肾功能损害者;3)长期酗酒、吸毒或戒断综合征者;4)妊娠期、哺乳期或近年有妊娠计划的女性患者;5)未按医嘱服药者;6)入组前6个月有自杀未遂史(包括实际尝试、被中断尝试、放弃的尝试和预备的行动或行为);7)假性癫痫发作者。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 药品信息

LEV规格:500 mg/片,批号J20160087,优时比公司生产。LTG规格:25 mg/片,批号H20140477,葛兰素史克公司生产。CBZ规格:300 mg/片,批号H11022279,北京诺华制药有限公司生产。

1.3 疗效评估

每种药物的疗效主要通过癫痫发作的控制评估,主要指标为12个月无发作率与总有效率。

次要评估标准为12个月保留率，首次发作时间及药物保留时间。患者均随访 ≥ 12 个月，将患者开始用药前3个月的月平均癫痫发作频率作为基线频率，与患者达到药物维持剂量后12个月内的月平均癫痫发作频率作对比，将疗效划分为无发作(无任何类型癫痫发作)、控制(发作频率减少 $\geq 75\%$)、有效($50\% \leq$ 发作频率减少 $< 75\%$)、无效(发作频率减少 $< 50\%$)。如果患者接受药物治疗时间短于12个月即因控制不佳或不可耐受的不良反应停药，同样划分为无效。总有效率为无发作率与控制率、有效率之和。保留率：治疗12个月后，仍继续使用初始药物治疗的患者数量占相应分组患者总数的百分比。首次发作时间：从患者达到药物维持剂量后到首次癫痫发作的时间。药物保留时间：患者达到维持剂量后至因无效或不可耐受的不良反应停药的时间。

1.4 治疗方法

LEV组起始剂量为1 000 mg/d，每日2次，若患者无发作则维持该剂量；若仍有发作则根据患者病情调整，每周增加500 mg，直至达到1 500~3 000 mg/d的维持剂量。LTG组初始剂量25 mg/d，每日2次，维持2周后增至50 mg/d，其后根据患者发作情况调整药物剂量，每1周增加25 mg，直至达到100~300 mg/d的维持剂量。CBZ

组起始剂量为300 mg/d，每日3次，每1周加量300 mg，至达到600~900 mg/d的维持剂量。

1.5 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。使用卡方检验、单因素方差分析、Fisher精确检验、Kruskal-Wallis检验及Bonferroni校正法对3组患者的结果进行比较， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

在治疗过程中，有8例患者因失访或其他原因退出治疗，随访及治疗时间均不满12个月，故未被纳入统计结果中(具体研究流程见图1)。在最终留存并纳入统计分析的130例患者中，LEV组、LTG组、CBZ组在年龄、男女比例、MRI有无异常、随访时间等临床特征的分布差异无统计学意义($P > 0.05$ ，表1)。25例出现MRI异常，其中LEV组7例(15.9%)，分别为软化灶4例，海绵状血管瘤、脑积水、海马萎缩各1例；LTG组9例(18.4%)，分别为软化灶5例，海马萎缩2例，血管畸形2例；CBZ组9例(24.3%)，分别为软化灶5例，血管畸形2例，拉克氏囊肿、海马萎缩各1例。

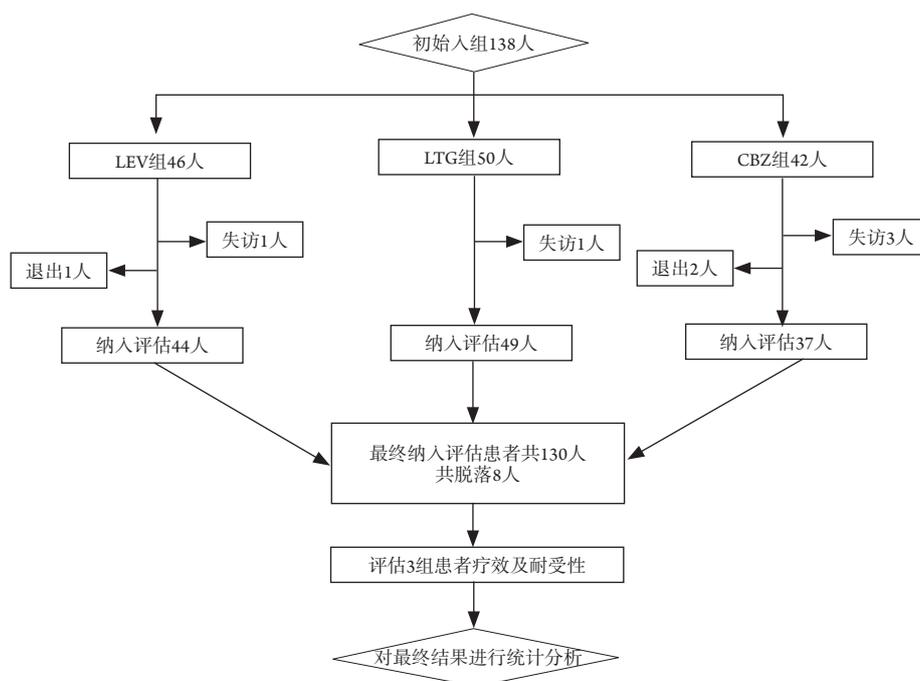


图1 研究流程图

Figure 1 Study flow diagram

表1 3组患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics among the 3 groups

项目	年龄/岁	性别(男/女)/例	MRI异常(有/无)/例	随访时间/月
LEV组	27 (21.5~35.5)	14/30	7/37	15 (13~18.5)
LTG组	25 (20.5~31.5)	18/31	9/40	17.1 ± 3.5
CBZ组	29 (24~36)	16/21	9/28	15 (13~17)
统计值	$H=4.544$	$\chi^2=1.128$	$\chi^2=0.954$	$H=3.498$
P	0.103	0.569	0.621	0.174

2.2 疗效比较

治疗12个月后, 3组患者总体疗效差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。LEV组、LTG组、CBZ组总有效率与保留率相同, 分别为84.1%(37/44)、85.7%(42/49)、83.8%(31/37), 3组患者的总有效率及保留率的差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者12个月无发作率分别为79.5%(35/44)、81.6%(40/49)、56.8%(21/37), LTG组患者12个月无发作率明显高于CBZ组, 且结果经Bonferroni法校正后, 差异仍具有统计学意义($P<0.0167$), 而LTG组较LEV组、LEV组较CBZ组的差异无统计学意义($P>0.0167$, 表3)。3组患者12个月内无发作率

变化趋势见图2。

LEV组共8例患者出现复发, 首次发病时间为44.5(29.5~70) d, LTG组共6例患者出现复发, 首次发病时间为252.5(183.8~276.7) d, CBZ组共14例患者出现复发, 首次发病时间为(119.5±80.2) d。3组患者首次发病时间的差异有统计学意义($P<0.05$); 经两两比较, LTG组患者首次发病时间明显长于LEV组及CBZ组, 经校正后, 差异有统计学意义($P<0.0167$); 而LEV组与CBZ组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者的药物保留时间差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

表2 3组患者疗效情况

Table 2 Curative effect among the 3 groups

组别	n	无发作/例	控制/例	有效/例	无效/例
LEV组	44	35	2	0	7
LTG组	49	40	1	1	7
CBZ组	37	21	8	2	6
H			5.606		
P			0.061		

表3 3组患者12个月无发作率比较

Table 3 Comparison of 12-month seizure-free rates among the 3 groups

组别	LEV组		LTG组		CBZ组	
	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P
LEV组	—	—	0.065	0.799	4.892	0.027
LTG组	0.065	0.799	—	—	6.327	0.012
CBZ组	4.892	0.027	6.327	0.012	—	—

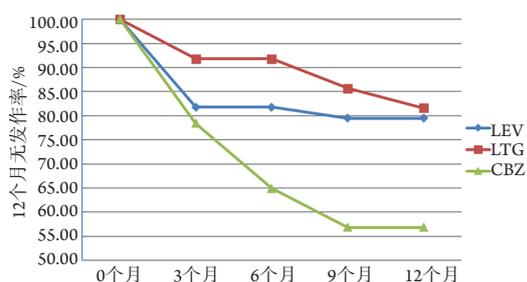


图2 3组患者12个月内无发作率变化趋势

Figure 2 Change trend of seizure-free rates within 12 months among the 3 groups

表4 3组首次发作时间及药物保留时间比较

Table 4 Comparison of time to first seizure and time of drug retention among the 3 groups

组别	首次复发时间/d	药物保留时间/d
LEV组	44.5 (29.5~70.0)	106.0 ± 103.5
LTG组	252.5 (183.8~276.7)	190.1 ± 136.6
CBZ组	119.5 ± 80.2	130.7 ± 89.4
统计值	$H=9.964$	$F=1.101$
P	0.007	0.352

2.3 不良反应

在治疗过程中，1例LEV组患者在开始使用LEV治疗后出现情绪焦躁、易怒，于用药后21 d停药，停药后自觉症状明显改善；LTG组有3例患者在开始使用LTG治疗后出现皮疹，并立即停药更换其他药物；CBZ组有5例患者出现不良反应，其中头晕、嗜睡、恶心呕吐各1例，但症状较轻，继续使用CBZ治疗；皮疹2例，予停药并更换药物。3组患者不良反应率分别为2.3%(1/44)、6.1%(3/49)、13.5%(5/37)，差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前药物治疗是治疗癫痫最有效的首选方案，单药治疗则从初始剂量逐渐加量到可以控制症状的最小有效剂量，以避免多种药物治疗^[6]，故选择合适的初始抗癫痫药物对癫痫治疗至关重要。绝大部分癫痫患者需要长期服用抗癫痫药物，药物的不良反应、毒副作用、药物相互作用等安全性尤为关键。在本研究中，LEV及LTG的总体疗效较CBZ未体现出明显差异，表现出对成人

局灶性癫痫的良好控制，且LTG的无发作率较CBZ更高，并在预防首次复发上效果最好。在耐受性方面，LEV组及LTG组较CBZ组表现出更低的不良反应率。在治疗过程中，LEV组出现1例不良反应，表现为情绪焦躁易怒，这是LEV较常见的不良反应^[7]，大部分患者停药后症状可得到好转。LTG组有3例不良反应均表现为皮疹，这是LTG最常见和最危险的不良反应，是典型的过敏性疾病，在停药后，大部分患者的皮疹可得到控制并好转。在应用LTG治疗的患者中，8%~10%会出现皮疹，但成人严重皮疹的发生率约为0.08%(单药治疗)~0.13%(辅助治疗)，临床应用LTG治疗时需要控制好使用剂量与滴定速度。CBZ组出现的不良反应为头晕、嗜睡、恶心呕吐及皮疹，除皮疹外，其他不良反应均在治疗过程中逐渐减轻。

LEV是一种吡咯烷酮衍生物，其化学结构与现有的抗癫痫药物均不相同。其抗癫痫作用确切机制尚不清楚，国外有学者发现突触囊泡蛋白2A是LEV的脑结合位点^[8-9]，LEV可能通过与突触囊泡蛋白2A结合来调控突触电流、调控神经递质的释放，以发挥其抗癫痫作用^[10]。LEV具有易溶解和高渗透性的特点，生物利用度高，并呈线性代谢，因此无需检测血药浓度。Sekimoto等^[11]发现：LEV在治疗老年患者，特别是肾功能不全的患者时，不良反应发生率没有增加，但其血药浓度可能升高，故临床应用LEV时仍应谨慎。有研究^[12]发现：LEV作为单药治疗新确诊癫痫患者的疗效及安全性与CBZ相当，与本研究结果相符；Pohlmann-Eden等^[13]则指出：与传统抗癫痫药物CBZ相比，LEV的保留率与耐受性更佳。本研究未得出该结论，但观察到LEV比CBZ具有更高的12个月无发作率及更低的不良反应率，分析其原因为：与本研究相比，该研究实验对象多为≥60岁的老年人，而CBZ作为一种酶诱导剂，具有较强的药物相互作用，对骨骼^[14]、血脂^[15]、心血管^[16]以及心脏传导系统^[17]存在不良影响，这些情况限制了CBZ在老年患者中的应用；而LEV具有药物相互作用较小、无酶诱导性等优势，并且对癫痫患者认知功能无影响^[18]，这些因素导致了保留率与耐受性方面的差异。未来可通过限定研究群体的年龄做进一步研究，评估LEV在老年局灶性癫痫患者中的应用潜力。此外，LEV有良好的药代动力学特性，较LTG等药物可更迅速地加至有效剂量，结合国内外有数项指南将LEV作为单药治疗成人局灶性癫痫的一线药物^[5,19-20]，表明LEV作为单药治疗新确诊局灶

性癫痫患者是新的可行的选择。LTG则是一种钠通道阻断剂,其主要机制为选择性作用于IIa型钠离子通道,抑制失活延迟的病理性钠离子通道,稳定神经细胞膜并选择性减少兴奋性神经递质谷氨酸的释放,可抑制皮质神经元高电压激活钙离子通道,可能对神经退行性变有改善作用^[21-23],具有良好的口服生物利用度,主要通过肝中代谢为葡萄糖醛酸结合物,然后经尿排泄。LTG的适应证为局灶性发作、全身性强直阵挛性发作和Lennox-Gastaut综合征。与丙戊酸(valproate, VPA)和乙琥胺(ethosuximide, ESX)相比,它对失神发作的疗效较差,对某些患者的肌阵挛发作有效,但也可能加重一些患者的肌阵挛发作^[24]。近年来LTG被推荐为新发局灶性癫痫的一线治疗药物^[4-5],其疗效与安全性值得肯定。国内一项纳入654名成人局灶性癫痫患者的前瞻性研究^[25]指出:LTG比CBZ、VPA、奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)、托吡酯(topiramate, TPM)有更好的癫痫缓解率。本研究发现LTG比CBZ有更高的12个月缓解率,与其结果一致。Marson等^[26]研究发现:LTG疗效较CBZ未体现出劣势,且LTG的药物保留时间明显优于CBZ及OXC、TPM、加巴喷丁(gabapentin, GBP)。本研究未得出LTG与CBZ在药物保留时间上的差异,可能是因为本研究随访时间仅为12个月,而药物保留时间应当在尽可能长的随访下评估;该研究随访时间长达2年以上,并且纳入经济评估、生活质量等考量因素,这些因素共同影响了药物保留时间;相比之下,本研究仅注重于抗癫痫药物疗效,存在不足。事实上,临床疗效是一个狭窄的衡量益处的指标,只关注了患者疾病的一个方面。日后可通过纳入药物经济效益比、患者生活质量评分等,对新型抗癫痫药物的应用价值做进一步综合评价。另有研究^[27-28]表明:在治疗成人局灶性癫痫中,LTG比CBZ、GBP具有更好的耐受性和有效性,支持了本研究的结论。此外,本研究虽并未涉及生殖内分泌,但根据既往研究结果^[29-31],LEV与LTG均体现出对生殖内分泌系统影响较小的特点,而传统抗癫痫药物CBZ对性激素存在明显不良影响^[32-33],表明LEV及LTG在育龄女性患者中存在潜在的应用优势。

综上,LEV与LTG作为新型抗癫痫药物,在单药治疗成人局灶性癫痫方面不逊于传统抗癫痫药物CBZ,且LTG较LEV及CBZ在预防首次复发上存在优势,并比CBZ体现出更高的12个月缓解率。LEV及LTG均具有良好的疗效及安全性,在临床成人局灶性癫痫单药治疗中具有较高的应用价值。

参考文献

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
2. Yu P, Zhou D, Liao W, et al. An investigation of the characteristics of outpatients with epilepsy and antiepileptic drug utilization in a multicenter cross-sectional study in China[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 126-132.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults[EB/OL]. Edinburgh: SIGN, 2015 [2015-05-01]. <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/diagnosis-and-management-of-epilepsy-in-adults>.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Epilepsies: diagnosis and management[EB/OL]. London: NICE, 2020 [2020-02-11]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
6. Savitr Sastri BV, Arivazhagan A, Sinha S, et al. Clinico-pathological factors influencing surgical outcome in drug resistant epilepsy secondary to mesial temporal sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 340(1/2): 183-190.
7. Thelengana A, Shukla G, Srivastava A, et al. Cognitive, behavioural and sleep-related adverse effects on introduction of levetiracetam versus oxcarbazepine for epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2019, 150: 58-65.
8. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(5): a022780.
9. Wood MD, Sands ZA, Vandenplas C, et al. Further evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(9): e147-e151.
10. Meehan AL, Yang X, McAdams BD, et al. A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam[J]. *J Neurophysiol*, 2011, 106(3): 1227-1239.
11. Sekimoto H, Rikitake Y. Efficacy and safety of levetiracetam in Japanese epilepsy patients: a retrospective cohort study[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(6): 912-923.
12. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy[J]. *Neurology*, 2007, 68(6): 402-408.
13. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of

- the randomized, unblinded KOMET study[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 149.
14. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern?[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 11-27.
 15. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(4): 448-456.
 16. Lopinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2010, 12(4): 300-308.
 17. Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2003, 180: 33-36.
 18. Koo DL, Joo EY, Kim D, et al. Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 104(1/2): 134-139.
 19. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563.
 20. 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册(2015修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 60-61.
China Association Against Epilepsy. Clinical practice guidelines-epilepsy (2015 revised edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 60-61.
 21. Sitges M, Guarneros A, Nekrassov V. Effects of carbamazepine, phenytoin, valproic acid, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate and vinpocetine on the presynaptic Ca^{2+} channel-mediated release of 3Hglutamate: comparison with the Na^{+} channel-mediated release[J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(7): 854-862.
 22. Yasam VR, Jakki SL, Senthil V, et al. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(12): 1533-1546.
 23. Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, et al. Lamotrigine inhibits Ca^{2+} currents in cortical neurons: functional implications[J]. *Eur J Pharmacol*. 1996, 307(1): 113-116.
 24. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 508-536.
 25. Zeng QY, Fan TT, Zhu P, et al. Comparative long-term effectiveness of a monotherapy with five antiepileptic drugs for focal epilepsy in adult patients: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131566.
 26. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9566): 1000-1015.
 27. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine[J]. *Neurology*, 2005, 64(11): 1868-1873.
 28. Nevitt SJ, Tudur Smith C, Weston J, et al. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): CD001031.
 29. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(2): 281-287.
 30. Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, et al. Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: data from newly diagnosed patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2016, 41: 70-74.
 31. Rauchenzauner M, Roscia S, Prieschl M, et al. Reproductive endocrine health in pubertal females with epilepsy on antiepileptic drugs: time to screen?[J]. *Neuropediatrics*, 2014, 45(4): 226-233.
 32. Elger CE, Rademacher M, Brandt C, et al. Changes in hormone and lipid levels in male patients with focal seizures when switched from carbamazepine to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam: A small phase IIIb, prospective, multicenter, open-label trial[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 62: 1-5.
 33. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 199-211.

本文引用：连张旭，来青伟，胡朋，张春迪，樊红彬. 左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡马西平治疗成人局灶性癫痫的疗效：一项前瞻性研究[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(12): 2855-2861. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.017

Cite this article as: LIAN Zhangxu, LAI Qingwei, HU Peng, ZHANG Chundi, FAN Hongbin. Therapeutic efficacy of levetiracetam, lamotrigine, and carbamazepine monotherapy among adult patients with focal epilepsy: A prospective study[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(12): 2855-2861. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.017