

司替戊醇用于儿童难治性癫痫的安全性与有效性研究进展



刘漫漫¹, 王纪文²

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科 (上海 200127)
2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心神经内科 (上海 200127)

【摘要】约 25% 的癫痫儿童经两种耐受性良好的抗癫痫发作药物联合治疗后仍不能控制发作, 为药物难治性癫痫。司替戊醇 (STP) 是第二代抗癫痫发作药物, 具有独特的药理学机制和药动学特性, 通过作用于 γ -氨基丁酸 (GABA) 能系统发挥直接抗惊厥作用, 也可通过肝药酶抑制特性增强其他抗癫痫发作药物的疗效, 发挥间接抗惊厥作用, 其抑制乳酸脱氢酶 (LDH) 及神经保护作用也得到研究证实。目前, STP 在国内外获批作为 Dravet 综合征一线治疗药物氯巴占及丙戊酸基础上的添加治疗。临床研究显示, STP 作为儿童难治性非典型失神癫痫、部分性癫痫发作的添加治疗可能有效, 且耐受性较好, 短期不良事件主要包括神经系统反应 (30%) 和胃肠道反应 (29%), 而食欲减退 (16%) 和体重减轻 (6%) 是常见的 STP 长期应用不良事件, 这些不良事件均呈剂量相关性, 可通过减少剂量获得缓解。

【关键词】司替戊醇; 难治性癫痫; Dravet 综合征; 药物相互作用; 儿童; 不良反应

【中图分类号】 R985

【文献标识码】 A

Research progress on the safety and efficacy of stiripentol for treatment of refractory epilepsy in children

LIU Manman¹, WANG Jiwen²

1. Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

2. Department of Neurology, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: WANG Jiwen, Email: wangjiwen@scmc.com.cn

【Abstract】About 25% of children with epilepsy cannot control their seizures after combined treatment with two well tolerated antiepileptic drugs, which is known as drug-resistant epilepsy. Stiripentol (STP) is a second-generation antiepileptic drug with unique pharmacological mechanisms and pharmacokinetic properties. It exerts direct anticonvulsant effects by acting on the gamma aminobutyric acid (GABA) system, and can also enhance the efficacy of other antiepileptic drugs through hepatic enzyme inhibition properties, exerting indirect anticonvulsant effects. Its inhibition of lactate dehydrogenase (LDH) and neuroprotective effects have also been confirmed by research. Currently, STP has been approved both domestically and internationally as an adjunct therapy to first-line treatment drugs for Dravet syndrome, based on chlorpromazine and valproic acid. Clinical studies

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202409045

通信作者: 王纪文, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: wangjiwen@scmc.com.cn

have shown that STP, as an adjunct therapy for refractory atypical absence epilepsy and partial epileptic seizures in children, may be effective and well tolerated. Short-term adverse events mainly include neurological reactions (30%) and gastrointestinal reactions (29%), while appetite loss (16%) and weight loss (6%) are common long-term adverse events of STP. These adverse events are dose-dependent and can be relieved by reducing the dose.

【Keywords】 Stiripentol; Refractory epilepsy; Dravet syndrome; Drug-drug interactions; Children; Adverse event

癫痫是儿童最常见的神经系统疾病之一，药物难治性癫痫 (drug-resistant seizures, DRE) 在儿童中的比例较高，DRE 的发生率在成人及混合年龄研究中约为 14.6%，在儿童中约为 25.0%^[1]。其中，3 岁前出现癫痫发作的儿童中约有 35% 发展为 DRE，以难治性癫痫发作为重要表现的临床综合征包括结节性硬化、Dravet 综合征及 Lennox Gastaut 综合征^[2]。

司替戊醇 (stiripentol, STP) 为第二代抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs)，作用于 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能系统，并与其他 ASMs 具有药理学相互作用，从而发挥独特的直接和间接抗惊厥特性。此外，STP 还具有抑制乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和神经保护作用^[3-4]。STP 由法国研发，最早于 2007 年由欧洲药品管理局批准作为丙戊酸盐和氯巴占的辅助用药，应用于 Dravet 综合征。2018 年美国药品监督管理局批准 STP 用于 2 岁及以上儿童，并于 2022 年扩大适用人群至 6 月龄以上且体重 ≥ 7 kg 患者，与氯巴占联用于 Dravet 综合征。我国于 2023 年批准 STP 干混悬剂与氯巴占和丙戊酸盐联合，用于 Dravet 综合征患者癫痫发作时，氯巴占和丙戊酸盐无法充分控制的难治性全身强直阵挛发作的添加治疗。此外，STP 作为儿童难治性非典型失神发作、部分性癫痫发作的添加治疗研究也在进行中。本文对目前司替戊醇的药理机制及药动学研究、儿科临床应用的安全性及有效性研究进展进行综述。

1 STP 的药理机制

1.1 直接抗惊厥作用

STP 的直接抗惊厥作用为增强脑内抑制性神经递质 GABA 的作用，主要通过两种途径：① 升高脑内 GABA 水平；② 激活 GABA_A 受体。其中，STP 升高 GABA 水平的作用机制为

与 GABA 转运蛋白相互作用抑制其再摄取，以及阻断 GABA 转氨酶减少其降解。STP 的受体激活作用表现为可优先作用于含 α_3 和 δ 亚基的 GABA_A 受体，并对含有 α_1 、 α_2 、 α_4 、 α_5 、 α_6 亚基的受体也具有一定的亲和力，以浓度依赖的方式延长 GABA_A 受体的激活时间，发挥类似巴比妥酸盐的作用^[5-6]。STP 与苯二氮卓类具有不同的 GABA 作用靶点，苯二氮卓是含有 γ 亚基的 GABA_A 受体激活剂，而对含有 α_4 、 α_6 或 δ 亚基的受体无活性，因此，STP 与苯二氮卓类药物如氯巴占联合应用时可发挥协同的受体激活作用^[7]。

1.2 间接抗惊厥作用

STP 结构中含有的亚甲基二氧苯基团，可以与细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450, CYP450) 形成中间复合物，从而有效抑制 CYP450 活性，特别是 CYP2C19 和 CYP3A4^[8-9]。其中，CYP2C19 是氯巴占的主要代谢酶，参与了氯巴占代谢为活性产物 N-去甲基氯巴占及非活性产物羟基-N-去甲基氯巴占的过程，并对第二步的抑制作用更强^[10]。临床研究显示，STP 添加治疗可使氯巴占的血药谷浓度增加约 1 倍，N-去甲基氯巴占谷浓度增加约 5 倍^[11-12]。

STP 对丙戊酸钠的影响机制目前尚未阐明，可能的机制为 STP 通过抑制参与丙戊酸钠代谢的 CYP2C9 和 CYP2C19 升高其血药谷浓度，且对 CYP2C19 快代谢型人群的升高 VPA 作用强于 CYP2C19 慢代谢型人群^[11]。

1.3 抑制乳酸脱氢酶作用

体内外实验均已发现，抑制 LDH 可通过减弱乳酸通路，导致神经元超极化，抑制癫痫发作。通过对当前临床应用的 20 种 ASMs 的检测发现，STP 及其类似物具有抑制 LDH 作用，产生类似生酮饮食的抗癫痫机制^[3]。

1.4 神经保护作用

动物实验发现，250 mg/kg 的 STP 对癫痫持

续状态大鼠模型具有神经保护作用，可显著减轻癫痫持续状态导致的幼年及成熟大鼠海马 CA1 区神经细胞损伤^[13]。其机制可能为 STP 通过阻断 N-甲基-D-天冬氨酸型谷氨酸受体或电压门控钠/钙离子通道，显著降低钙及钠离子介导的神经毒性^[4]。

2 药动学及给药方案

2.1 STP 的药动学特性

STP 口服吸收迅速，中位达峰时间约 2~3 h，易于进入脑组织并积聚在小脑和髓质中，血浆蛋白结合率达 99%。STP 在肝脏被广泛代谢，约 73% 的给药量以代谢物形式通过尿液排出，在尿液中发现了大约 13 种不同的代谢物^[14-15]，而另外 13%~24% 以原型经粪便排出。消除半衰期约为 4.5~13 h，呈剂量依赖性。STP 在酸性环境中迅速降解，因此需要随餐服用，避免其暴露于胃酸而失去疗效^[16]。

表1 司替戊醇添加治疗时原用ASMs剂量调整方案及参考血药浓度

Table 1. Dosage adjustment plan and reference blood drug concentration for ASMs used in the treatment of STP addition		
药物	添加STP后剂量调整策略	参考浓度范围 (mg/L) ^[18]
司替戊醇	/	8~12 (Dravet综合征) 4~22 (失神发作)
氯巴占	剂量减半，或减至0.4~0.5 mg/(kg·d)，分2次给药 ^[19-21]	0.03~0.3
丙戊酸	可不做调整，或原剂量减少30% ^[20]	50~100
托吡酯	可不做调整 ^[16]	5~20
酚氟拉明	0.2 mg/(kg·d)，分2次起始，每周增加0.2 mg/(kg·d)，最大日剂量17 mg ^[22]	30~60
苯巴比妥	减少50% ^[15]	10~40
苯妥英钠	减少75% ^[15]	10~20
卡马西平	减少50% ^[21]	4~12

3 STP应用于儿童癫痫的疗效

3.1 Dravet综合征

Dravet 综合征为婴儿期起病的难治性癫痫综合征，主要由电压门控钠通道功能丧失引起，发作具有热敏感的特点，通常伴有不同程度的发育迟缓或智力障碍。Dravet 综合征患病率约为 1/40 900~1/15 700，并已纳入我国首批罕见病目录^[23]。

Dravet 综合征主要治疗目标为降低发作频率及减少癫痫持续状态的发生。STP 在目前国内外 Dravet 综合征指南中均作为一线治疗药物基础上的添加治疗药物^[16, 23-27]。随机临床试验和观察性研究结果一致证实了 STP 作为氯巴唑和（或）丙戊酸以及其他 ASMs 的辅助治疗在 Dravet 综合征中的短期和长期疗效。

2.2 STP 药物相互作用及剂量调整策略

STP 添加治疗起始剂量为 20 mg/(kg·d)，均分为 2~3 次给药，在 3~4 周内逐渐增加至 50 mg/(kg·d) 的维持剂量，最大 3 g/d。STP 的药代动力学是非线性的，且受到剂量和年龄影响，清除率随剂量的增加而降低，较小年龄儿童通常稳态血药浓度更低。与年龄大于 12 岁的儿童相比，6~12 岁儿童 STP 浓度下降 39.6%，6 岁以下儿童 STP 浓度下降 57.5%^[15]，提示，年幼儿童可能需要比青少年或成人更高的剂量和更多的给药频次^[17]。

由于 STP 的 CYP 酶抑制作用，添加 STP 治疗时通常需考虑是否调整原用药物剂量，以避免药物代谢减慢后血药浓度升高带来的不良反应，推荐对应用 STP 的儿童进行治疗药物监测。对于 Dravet 综合征，STP 的稳态浓度参考范围为 8~12 mg/L，对于儿童失神发作，参考范围为 4~22 mg/L，其他常与 STP 联用的 ASMs 剂量调整策略及参考浓度范围见表 1。

法国在 1992 年开展的一项基于难治性癫痫综合征患者应用 STP 添加治疗的研究最早提示了 STP 在 Dravet 综合征患者中的可能疗效。该研究发现，纳入的 212 例难治性癫痫患者中，Dravet 综合征患者对 STP 添加治疗有较好的反应，20 例应用氯巴占治疗的 Dravet 综合征儿童中有 10 例在 STP 添加治疗 3 个月后癫痫发作频率降低 50% 以上，3 例无发作^[21]。为验证这一结果，法国随后开展了第一项针对儿童 Dravet 综合征患者应用 STP 添加治疗的多中心随机对照安慰剂试验。在 STP 组的 21 例患者中，有 15 例（71%）对 STP 添加治疗有应答（癫痫发作频率较基线减少 50% 以上），而安慰剂组的 20 例患者中仅 1 例有应答，这些患者在入组前均应用丙戊酸和氯巴占作为一线治疗^[10]。该研究在双盲期结束后为全部入组患儿均加用了 STP 治疗，在 25 个月的中位随访期间，

37 例患儿中 21 例有应答，其中 8 例患儿无癫痫发作。

多个国家随后开展的长期研究提供了更多支持数据。来自日本的一项前瞻性观察研究纳入了 24 例 1~30 岁的氯巴唑 (clobazam, CLB) 及丙戊酸钠 (valproate, VPA) 难治性 Dravet 综合征患者，经基线期和剂量调整期后，进入为期 12 周的 STP 维持添加治疗期，维持剂量 50 mg/(kg·d)。与基线相比，儿科组有效率为 65%，3 例患者无癫痫发作^[20]。美国在 2013 年进行的一项回顾性研究纳入了 82 例 4 至 10 岁的 Dravet 综合征儿童，应用 STP 治疗最长达 43.2 个月。研究者根据用药情况将纳入病例划分为 STP 组、STP+CLB 组、STP+VPA 组以及 STP+VPA+CLB 组进行分析，在末次随访时 STP+CLB 组 80%、STP+VPA 组 57%、STP+CLB+VPA 组 63% 患者癫痫发作，频率较基线显著减少，且 STP 组中有 2 例较基线发作频率降低，3 例不变，提示 STP 具有独立的抑制发作疗效^[28]。该研究还发现，纳入病例使用的 STP 日剂量通常低于 50 mg/kg 的推荐剂量，治疗期间平均最大日剂量为 42 mg/kg。一项 2022 年发表的单中心回顾性研究观察了 196 例 0.4~46.5 岁的难治性癫痫患者应用 STP 作为添加治疗的长期疗效，该研究纳入了不同发作类型的癫痫且根据病因进行了亚组分析。在首次随访时间（添加治疗后 3 个月）时总应答率为 53%，其中无癫痫发作率为 9%，应答者中实现癫痫发作控制的中位时间为 1.5 个月。病因和癫痫类型与 STP 保留率有显著相关性，在 60 和 72 个月时，50% 的 Dravet 综合征患者仍在服用 STP，并且在治疗计划不变的情况下继续服用 STP 的概率高于其他病因的患者。全面性癫痫患者在治疗计划不变的情况下继续使用 STP 的可能性高于部分性癫痫患者^[29]。目前报道的应用 STP 持续治疗时间最长达 24 年，且从婴儿期/儿童期 (<15 岁) 开始服用 STP 的患者在成年后的癫痫发作结果往往优于从青春期 (>15 岁) 及成年期开始治疗的患者，表明从较小年龄开始添加 STP 治疗的有效性和安全性可长期维持至成年期^[30]。

3.2 儿童非典型失神癫痫

STP 对儿童非典型失神发作也具显著疗效。Farwell 等^[31]1993 年开展的前瞻性研究纳入 10 例难治性非典型癫痫发作的儿童患者，在原有药物

基础上添加 1~3 g/d STP 治疗。维持治疗 20 周时所有患者的非典型失神发作都有所减少，发作频率平均下降 70%。

3.3 儿童难治性部分性癫痫

目前仅一项针对 STP 用于儿童部分性癫痫发作的随机对照研究，纳入了 67 例难治性部分性癫痫患儿^[32]。原本使用卡马西平治疗的儿童先接受 1 个月的单盲安慰剂添加治疗后，进入为期 4 个月的开放 STP 添加治疗，随后将应答者再次随机分为两组，按双盲给予 STP 继续治疗或安慰剂治疗 2 个月。32 例患者有应答并进入双盲期，随机分配至 STP 组和安慰剂组，共 18 例患者完成双盲期，与基线相比，STP 组癫痫发作频率降低的百分比显著高于安慰剂组，4 例患者在双盲结束后无发作。

4 STP 应用于儿童癫痫的安全性

早期数据显示在 206 名应用 STP 的儿童癫痫患者中，约 42% 在用药 1 个月期间报告了至少 1 次不良事件，其中约有 30% 为严重不良事件，最常见的短期不良反应为神经系统不良反应 (30%) 和胃肠道反应 (29%)；治疗 3 个月后，63% 的患者报告了不良事件，其中 6.5% 为严重不良事件，食欲减退 (16%) 和体重减轻 (6%) 是最常见的 STP 长期应用不良反应^[21]，这些不良反应都可以通过调整用药剂量完全或部分逆转^[23]。需要关注的是，STP 的不良事件常常与其药物相互作用相关，在未及时调整合并用药剂量的情况下导致浓度相关不良反应，如 STP 联合 CLB 时可能导致嗜睡风险增加、与 VPA 联用时可能加重胃肠道反应^[16, 33]。

30 年真实世界安全性数据与早期研究结果基本一致，131 例 2 岁前开始应用 STP 的 Dravet 综合征患者中有 72 例 (55%) 至少报告了 1 项不良事件。最常见的是食欲减退/体重减轻 (21%)、睡眠障碍 (11%)、嗜睡 (11%)、躁动/易怒 (7%) 和肌张力降低 (5%)。实验室检验异常包括中性粒细胞减少 7 例，血小板减少 5 例，转氨酶升高 10 例，均无临床症状。不良反应呈剂量相关性，大多情况下可通过减少剂量获得缓解^[34]。

此外，有动物实验发现，STP 给药 24 周时大鼠血清中 1,25-二羟基维生素 D3 水平较对照组降低，无机磷酸盐水平升高，中性粒细胞明胶酶相

关脂质运载蛋白水平较高,提示长期应用 STP 可能致骨结构异常和肾损伤,对于长期应用 STP 的人群,需关注血浆维生素 D、钙、无机磷酸盐和肾功能水平^[35]。

5 结语

司替戊醇具有多重药理机制和独特的药动学特性,在儿童难治性癫痫尤其 Dravet 综合征中显示出良好的疗效和安全性,临床应用中需特别关注 STP 与其他药物相互作用带来的潜在益处和风险,以及长期使用的安全性问题。

参考文献

- 1 Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, et al. Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, 96(17): 805–817. DOI: [10.1212/WNL.00000000000011839](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011839).
- 2 Wirrell E, Wong-Kissel L, Mandrekar J, et al. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1563–1569. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2012.03562.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03562.x).
- 3 Sada N, Lee S, Katsu T, et al. Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy[J]. *Science*, 2015, 347(6228): 1362–1367. DOI: [10.1126/science.aaa1299](https://doi.org/10.1126/science.aaa1299).
- 4 Verleye M, Buttigieg D, Steinschneider R. Neuroprotective activity of stiripentol with a possible involvement of voltage-dependent calcium and sodium channels[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(2): 179–189. DOI: [10.1002/jnr.23688](https://doi.org/10.1002/jnr.23688).
- 5 Fisher JL. The effects of stiripentol on GABA(A) receptors[J]. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 2(2): 76–78. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2011.03008.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03008.x).
- 6 Bacq A, Depaulis A, Castagne V, et al. An update on stiripentol mechanisms of action: a narrative review[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(4): 1351–1371. DOI: [10.1007/s12325-024-02813-0](https://doi.org/10.1007/s12325-024-02813-0).
- 7 Tran A, Rey E, Pons G, et al. Influence of stiripentol on cytochrome P450-mediated metabolic pathways in humans: in vitro and in vivo comparison and calculation of in vivo inhibition constants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62(5): 490–504. DOI: [10.1016/S0009-9236\(97\)90044-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90044-8).
- 8 Chiron C. Stiripentol for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(4): 301–310. DOI: [10.1080/14737175.2019.1593142](https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1593142).
- 9 Masubuchi Y, Takahashi C, Gendo R. Time-dependent inhibition of CYP1A2 by stiripentol and structurally related methylenedioxyphenyl compounds via metabolic intermediate complex formation[J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 52(1): DMD-AR-2023-001511. DOI: [10.1124/dmd.123.001511](https://doi.org/10.1124/dmd.123.001511).
- 10 Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group[J]. *Lancet*, 2000, 356(9242): 1638–1642. DOI: [10.1016/S0140-6736\(00\)03157-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03157-3).
- 11 Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, et al. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 130: 7–12. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2016.12.014](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.12.014).
- 12 Klein P, Tolbert D, Gidal BE. Drug-drug interactions and pharmacodynamics of concomitant clobazam and cannabidiol or stiripentol in refractory seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 99: 106459. DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.106459](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106459).
- 13 Auvin S, Lecointe C, Dupuis N, et al. Stiripentol exhibits higher anticonvulsant properties in the immature than in the mature rat brain[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2082–2090. DOI: [10.1111/epi.12401](https://doi.org/10.1111/epi.12401).
- 14 Moreland TA, Astoin J, Lepage F, et al. The metabolic fate of stiripentol in man[J]. *Drug Metab Dispos*, 1986, 14(6): 654–662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2877822/>.
- 15 May TW, Boor R, Mayer T, et al. Concentrations of stiripentol in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4): 390–397. DOI: [10.1097/FTD.0b013e31825dc4a6](https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31825dc4a6).
- 16 Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A practical guide to the treatment of dravet syndrome with anti-seizure medication[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(3): 217–237. DOI: [10.1007/s40263-022-00898-1](https://doi.org/10.1007/s40263-022-00898-1).
- 17 Vasquez A, Wirrell EC, Youssef PE. Stiripentol for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome in patients 6 months and older and taking clobazam[J]. *Expert Rev Neurother*, 2023, 23(4): 297–309. DOI: [10.1080/14737175.2023.2195550](https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2195550).
- 18 Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526–548. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x).
- 19 Jullien V, Chhun S, Rey E, et al. Pharmacokinetics of clobazam and N-desmethyloclobazam in children with dravet syndrome receiving concomitant stiripentol and valproic Acid[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(5): 527–536. DOI: [10.1007/s40262-014-0223-5](https://doi.org/10.1007/s40262-014-0223-5).
- 20 Inoue Y, Ohtsuka Y, STP-1 Study Group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 725–731. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.008).
- 21 Perez J, Chiron C, Musial C, et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(11): 1618–1626. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1999.tb02048.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02048.x).
- 22 Nabbout R, Chemaly N, Chiron C, et al. Safety considerations selecting antiseizure medications for the treatment of individuals with Dravet syndrome[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(5): 561–576. DOI: [10.1080/14740338.2021.1890025](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1890025).
- 23 姜玉武, 张月华, 吴晔, 等. Dravet 综合征诊断与治疗的中国专家共识 [J]. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 1–11. [Jiang YW, Zhang YH, Wu LY, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and

- treatment of Dravet syndrome[J]. *Journal of Epilepsy*, 2024, 10(1): 1–11.] DOI: [10.7507/2096-0247.202311012](https://doi.org/10.7507/2096-0247.202311012).
- 24 Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a north American consensus panel[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 68: 18–34. e3. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025).
- 25 Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, et al. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures[J]. *Epilepsia*, 2019, 60 Suppl 3: S39–S48. DOI: [10.1111/epi.16334](https://doi.org/10.1111/epi.16334).
- 26 Cardenal-Munoz E, Auvin S, Villanueva V, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe[J]. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 11–26. DOI: [10.1002/epi4.12569](https://doi.org/10.1002/epi4.12569).
- 27 Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1761–1777. DOI: [10.1111/epi.17274](https://doi.org/10.1111/epi.17274).
- 28 Wirrell EC, Laux L, Franz DN, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1595–1604. DOI: [10.1111/epi.12303](https://doi.org/10.1111/epi.12303).
- 29 Balestrini S, Doccini V, Boncristiano A, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with stiripentol in children and adults with drug-resistant epilepsies: a retrospective cohort study of 196 patients[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2022, 9(3): 451–461. DOI: [10.1007/s40801-022-00305-7](https://doi.org/10.1007/s40801-022-00305-7).
- 30 Chiron C, Helias M, Kaminska A, et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood?[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1705–1717. DOI: [10.1111/epi.14536](https://doi.org/10.1111/epi.14536).
- 31 Farwell JR, Anderson GD, Kerr BM, et al. Stiripentol in atypical absence seizures in children: an open trial[J]. *Epilepsia*, 1993, 34(2): 305–311. DOI: [10.1111/j.1528-1157.1993.tb02416.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02416.x).
- 32 Chiron C, Tonnelier S, Rey E, et al. Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design[J]. *J Child Neurol*, 2006, 21(6): 496–502. DOI: [10.1177/08830738060210062101](https://doi.org/10.1177/08830738060210062101).
- 33 Giraud C, Treluyer JM, Rey E, et al. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(4): 608–611. DOI: [10.1124/dmd.105.007237](https://doi.org/10.1124/dmd.105.007237).
- 34 Chiron C, Chemaly N, Chancharme L, et al. Initiating stiripentol before 2 years of age in patients with Dravet syndrome is safe and beneficial against status epilepticus[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2023, 65(12): 1607–1616. DOI: [10.1111/dmcn.15638](https://doi.org/10.1111/dmcn.15638).
- 35 Matuszewska A, Nowak B, Nikodem A, et al. Antiepileptic stiripentol may influence bones[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7162. DOI: [10.3390/ijms22137162](https://doi.org/10.3390/ijms22137162).

收稿日期: 2024年09月11日 修回日期: 2024年11月22日
本文编辑: 李阳 钟巧妮