

缺血性卒中相关性癫痫与他汀类药物的研究进展

刘燕, 陈永敏, 刘会娟, 马琳, 陈蓉综述, 李其富审校

关键词: 缺血性脑卒中; 早发性痫性发作; 卒中后癫痫; 他汀类药物; 作用机制 开放科学(资源服务)标识码(OSID):**Key words:** Ischemic stroke; Early-onset seizures; Post-stroke epilepsy; Statins; Mechanism

狭义上的卒中相关癫痫(Stroke-related epilepsy, STRE)特指的是卒中后早期痫性发作(Early-onset Seizures, ES)与晚期癫痫发作(Late-onset Seizures, LS)^[1]。目前,国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)更倾向于以时限为 1 w,将卒中后癫痫发作分为 ES 和 LS^[2]。ILAE 认为 ES 可能为脑卒中诱发且一过性损害,而卒中后晚发性癫痫发作为结构性改变以及不可逆的损害,并且其在未来 10 y 内其再发风险高(至少 60%)^[3]。因而卒中后癫痫(Post-stroke Epilepsy, PSE)指的是 LS。针对 ES 与 PSE 发病机制不同,显然两者治疗方案也截然不同。ES 一般无需或 3~6 m 的短期抗癫痫治疗,LS 却需要长期规范、个体化的抗癫痫治疗^[4]。近年来,他汀类药物已被证实可保护皮质神经细胞免受兴奋性毒性,以防止癫痫的发生。另一方面,相比下,他汀类药物较传统抗癫痫药物副作用少、药物间相互作用少、对老年患者更易耐受^[5]。新研究发现早期使用他汀类药物可以降低脑卒中后 ES 的发病风险,因此,可考虑将他汀类药物是否用于预防 STRE。

1 STRE 的发病机制

关于 STRE 的发病机制较为复杂,迄今为止尚未完全阐明。既往国内外很多学者通过临床观察寻找其相关危险因素,常见如性别、年龄及脑卒中类型、部位、梗死面积、癫痫发作类型、卒中严重程度等均可增加 PSE 的风险^[6]。此外,英国一项大规模研究报告显示,血管相关危险因素可能与 LS 有关,如心肌梗死病史、外周血管疾病、高血压、总血清胆固醇和左心室肥厚等^[7]。还有部分学者通过基础实验得出其重要的发病机制为:(1)ES:电生理稳定性和神经递质平衡的改变;(2)LS:遗传学因素、破坏神经血管单位的完整性、改变神经元之间联系以及神经胶质细胞增生引起结构性改变。最初 IS 引起急性脑损伤破坏神经元细胞膜稳定性,缺血缺氧状态下可导致钠泵功能衰竭,Na⁺内流增多使细胞去极化达到一定程度时,钙离子通道被激活后 Ca²⁺内流。同时 Ca²⁺的内流可能导致兴奋性氨基酸的释放,且参与内源性阿片类物质与 NO 产生途径,导致神经元兴奋性增加促痫性发作;海马对缺血缺氧耐受性较其他脑组织差,容易成为致痫灶;急性脑梗死血管再通引起再灌注损伤,导致反应性脑血

管痉挛也可能促使早发性痫性发作^[8-10]。在遗传学方面,有研究者发现醛缩酶 2(ALDH2)rs671、CD40-1 C/T 多态性等与 PSE 有关^[11,12];通过对血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的破坏、血流动力学改变与脑组织的炎症反应导致神经元异常放电;PSE 位于大脑皮质和海马反应性胶质细胞异常增生,其离子通道摄取 K⁺减少,同时氨基酸合成酶表达发生变化,造成细胞外兴奋性神经递质谷氨酸过多,导致自发性癫痫发作,最终形成致痫灶^[8,13]。最新研究发现,在 IS 后 BBB 破坏的基础上,凝血酶及其蛋白酶激活受体 1(protease-activated receptor 1, PAR1)在 PSE 的发展过程中发挥一定的作用,可能是通过诱导缺血事件后发生永久性结构改变,进而发展为癫痫病灶^[14]。

2 他汀类药物对 STRE 的可能作用机制

他汀类药物作为临床心脑血管疾病的一线药物,其作用除了常见的降脂和稳定斑块,近年来研究还发现抗氧化、改善血管内皮功能、预防动脉粥样硬化和抑制肿瘤细胞增殖等多效性作用。其中重要作用是具有脑神经的保护作用,此作用可以不依赖降脂效应,改变致病的发生过程,达到抗癫痫效能^[15]。

2.1 他汀类药物能降低 ES 风险的机制研究 首先,急性脑缺血导致谷氨酸水平显著升高,进而导致癫痫样放电。他汀类药物被发现通过降低谷氨酸的摄取,调节 NMDA 受体(N-甲基-D-天冬氨酸受体, N-methyl-D-aspartate-receptor, NMDA)活性和降低细胞内钙离子水平,减少谷氨酸的神经毒性。其次,由于炎症可以增强神经元的兴奋性,增加 BBB 的通透性,导致神经元异常放电,进一步加重脑缺氧,形成恶性循环。他汀类药物被推测通过其抗炎作用,降低 BBB 的通透性,抑制内皮细胞中 NO 的合成以及下调促炎基因的表达;减弱促炎细胞因子的释放,增加 IL-10 的合成;抑制自由

收稿日期:2020-03-11;修订日期:2020-04-25

基金项目:省部级-海南省卫生计生行业科研项目合同书(18A200082)

作者单位:(海南医学院第一附属医院,海南 海口 570102)

通讯作者:李其富, E-mail:lee-chief@163.com

基的形成与脂质过氧化,以进一步发挥其抗惊厥作用。第三,以往的一项研究已经清楚地表明,中风的兴奋毒性的细胞凋亡可能与癫痫具有共同的发病机制。他汀类药物通过调节 Bax 和 Bcl 参与的细胞凋亡途径,协助促凋亡和抗凋亡蛋白的表达,促 Akt(即蛋白激酶 B)磷酸化,促使神经元存活^[16]。

2.2 他汀类药物能降低 LS 风险的作用机制 与 ES 不同的是,LS 是由急性脑梗死后对大脑不可逆性结构与功能的重建所导致永久性神经元兴奋,这种过度兴奋状态会提高癫痫活动的风险。海马苔藓纤维出芽是继发性癫痫发生常见的病理改变^[17]。他汀类药物在动物实验中被发现其能抑制诱导损伤的细胞因子表达(IL-1 和 TNF- α)和反应性星形胶质细胞增多,降低了癫痫脑放电的频率,这可能与抑制了海马异常苔藓纤维出芽(mossy fiber sprouting, MFS)有关^[18]。异常 MFS 是由于 CA3 区锥体神经元和齿状回(DG)区域内的中间神经元的变性,颗粒细胞的轴突失去正常的连接靶点而异常发芽^[19]。然而,出现这一现象的机制目前仍未完全明确。除此之外,从多项临床研究中发现 IS 的病灶范围越大,越容易引起缺血缺氧的情况,易诱发癫痫发作^[20]。经过既往的体内实验表明他汀类药物在脑缺血后短期内使用可缩小梗死病灶面积和降低卒中的严重程度,从而间接降低癫痫发生的风险^[21,22]。

3 STRE 应用他汀类药物的临床研究

现今,大量证据表明他汀类药物因具有降脂及抗动脉粥样硬化作用,改善 IS 患者的神经功能预后,成为 IS 的一级预防和二级预防基础治疗方案之一^[23]。基于一些流行病学研究发现,他汀类药物使用者患有癫痫风险较低,这一发现也得到动物和体外实验的证实^[24]。该类药物不仅仅独立对 IS 与癫痫发作的神经保护作用,同样在 STRE 有类似的积极作用。

近期文献报道,AIS 患者中出现急性症状性发作即 ES 为 PSE 的危险因素,而且 PSE 的 SeLECT 预测评分,其中 ES 是最为显著的危险因素^[25]。Luigi 等通过运用 MRI-T₂ 加权像对大鼠局灶性脑缺血模型的脑梗死 24 h 后高信号区域面积的测量,进行安慰剂组与脑梗死后使用辛伐他汀(20mg/kg)及阿托伐他汀(10mg/kg)治疗组进行比较梗死面积,治疗组的梗死面积皆较安慰剂组明显减少,表明在他汀类药物治疗后 24 h 内会发生神经保护的病理和生化变化^[21]。Soichiro 等^[26]对 2969 例 AIS 患者进行研究,发现 54.6% 例患者接受他汀类药物治疗,其中只有 2.2% 例患者发生 ES,提出他汀类药物对 ES 的神经细胞产生保护作用,此作用不受卒中类型和体内胆固醇水平的影响。国内学者也在此方面做了相关研究。赵岚青等^[27]研究学者对卒中后 ES 组与非

ES 组患者进行比较急性期是否使用抗血小板聚集药物、他汀类药物、降压药物等基础治疗药物,经多因素回归分析结果提示脑梗死急性期应用他汀类药物、抗血小板药物及降压药物均可能降低卒中后 ES 的发病率。Guo 等^[28]学者的一项回顾性研究中提出使用他汀类药物,尤其在脑梗死急性期,可以降低卒中后 ES,也降低 ES 患者发展为 PSE 的风险($OR=0.36$, 95% CI 0.20 ~ 0.62, $P<0.001$),同时可预防 PSE 引起的神经退行性疾病可发展为难治性癫痫。

实际上,既往研究中癫痫发作事件的数量少、应用他汀类药物种类有限以及较少 ES 患者仅在脑卒中前使用他汀类药物,则无法评估脑梗死前应用他汀类药物对 ES 的影响。前面提及的研究已证明,他汀类药物治疗 ES 发挥其保护作用,他汀类药物剂量和延迟治疗时间对 PSE 风险降低有一定的影响,改善患者长期预后。此外,胶质细胞增生是导致 PSE 的主要原因,然而也有研究发现他汀类药物可能抑制反应性星形胶质细胞增生,甚至减少神经元丢失^[29]。因此,从理论上考虑他汀类药物可以降低 PSE 发病风险。Guo 等^[28]还发现他汀类药物用于部分 ES 患者,可降低发展为 PSE 的概率($OR=0.34$, 95% CI 0.13 ~ 0.88, $P=0.026$)。相反,Motika 等^[30]针对 Guo 等的研究提出该项研究结果的质疑:只有少数卒中患者会发生 PSE,他汀药物的类型和剂量在所有患者中并不一致,难以明确他汀类药物对 PSE 直接关系,也无法排除其他因素起到保护作用。在 Ju 等^[5]通过对大量台湾人群的健康声明以及对该人群长期随访的研究,对卒中前 1 m(aHR 1.11; 95% CI 0.84 ~ 1.47; $P=0.464$)和卒中前 1 m 至 1 y 前(aHR 1.20; 95% CI 0.93 ~ 1.53; $P=0.157$)使用他汀类药物,与卒中前未使用他汀类药物的患者比较,前者的发生 PSE 风险明显降低。之前发现他汀类药物的使用与 PSE 风险的降低以他汀类药物累积限定日剂量(cumulative defined daily dose, cDDD)呈依赖关系,但其中更强调的是,卒中后使用他汀类药物与 PSE 风险降低有显著相关性。Etmnan 等^[31]的一项巢式病例对照研究中,也报道了阿托伐他汀钙片使用和降低癫痫风险之间呈药物剂量依赖性效应,每增加 1 克阿托伐他汀钙片,因癫痫住院风险降低 5%。另外,国内 Li 等^[16]的前瞻性研究对成都市第二人民医院 2015 年 1 月 ~ 2017 年 6 月期间住院治疗的 1051 例新发脑梗死患者,经过临床诊断以及头部 CT 或核磁共振证实,既往无癫痫病史者,平均随访 2 y,将 2 次及 2 次以上 LS 定义为 PSE。他汀类药物降低 ES($P=0.009$)、LS($P=0.007$)及 PSE($P=0.009$)的风险,而在使用他汀类药物强化剂量时降低 ES($P=0.003$)、LS($P=0.004$)及 PSE($P=0.006$)的风险更为显著。与此同时,对他汀类药物开始使用时间、种类、剂量以及疗程对 PSE 风险的影响进行研究,仅发现强化降脂与延迟他

汀类药物的治疗时间可明显降低的发生 PSE 的风险。但他汀类药物对 PSE 具体的影响机制仍是值得挑战的难题。

4 他汀类药物与其他药物联用对 PSE 的影响

目前,卒中后癫痫的诊断与治疗仍有争议,对卒中的预防和治疗才是 PSE 治疗的关键。在临床工作中除了溶栓治疗,他汀类联合抗血小板聚集药物较为广泛应用于防治缺血性脑卒中患者,能帮助患者神经功能恢复,改善疾病预后,最终提高患者生存率。另外,近年来多项大型研究表明积极的他汀类药物治疗并不会增加脑出血风险^[32]。丁苯酞是我国自主研发新型的 I 类用药,多用于治疗脑梗死,具有改善缺血组织微循环、改善神经缺损、改善脑梗死患者认知等作用。他汀类药物联合丁苯酞能降低纤维蛋白,抑制体内血液高凝状态的形成,同时减轻 Hcy 诱导的血管内皮损伤及控制 Hcy 相关炎症反应,进一步阻止血栓形成和病程进展^[33]。

根据 2018 年 AHA 的指南仍不推荐对脑卒中患者应用抗癫痫药物进行预防性用药^[34]。但 LS 患者因脑内癫痫病灶形成,则需要长期且规范的 AEDs 个体化治疗。对于仅少数 LS 患者疗效欠佳时,需联合用药或手术治疗。抗癫痫药物与他汀类药物联用出现协同作用与拮抗作用。Stepien 等^[35]研究显示氟伐他汀在卒中急性期给药,可增强卡马西平和丙戊酸的抗惊厥作用。Russo 等^[36]认为因为他汀类药物改变部分 AEDs 大脑的药物浓度,间接影响 AEDs 能否与血浆蛋白结合和作用的强弱。亲脂类洛伐他汀和辛伐他汀透过血脑屏障增强部分 AEDs 的抗惊厥活性;脑内的卡马西平、地西泮药物浓度增加与他汀类药物同时使用可明显降低癫痫易感性。与之对比,加巴喷丁、左乙拉西坦、奥卡西平、苯妥英钠和苯巴比妥的药效不受他汀类药物的影响。经过动物实验推测出癫痫小鼠模型的大脑内兴奋性神经递质的减少,可能是他汀类药物与部分 AEDs 合用时能使抗惊厥作用增强的原因^[37]。据报道,洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀均属于 P-蛋白的抑制剂,但普伐他汀和氟伐他汀并没有明显抑制 P-糖蛋白的作用。因此,抑制 P-糖蛋白可能为与 AEDs 合用时增强抗癫痫效应的理由之一^[36]。与之相反,Stepien 等还发现阿托伐他汀卒中慢性期给药,可能降低卡马西平的抗惊厥作用。在癫痫早期阶段,左乙拉西坦通过改变钙蛋白酶-1 (calpain-1) 的表达起到神经保护作用,而辛伐他汀还未具备相同的作用,但两者联合治疗并不比单一使用的抗癫痫效果更为优势^[38]。另外,血脂异常是酶诱导型抗癫痫药 (enzyme-inducing antiepileptic, EIAEDs) 潜在的副作用。他汀类药物与 EIAEDs 合用可能削弱他汀类药物的降脂疗效,癫痫患者在使用他汀类药物降脂时需监测血清总胆固醇水平^[39,40]。最近研究表明新型的抗癫痫药物艾司利卡西平在临床使用中血脂没有明显影响,而且与各种他汀类药物

之间的药代动力学和药间相互作用在临床上无显著的药理学效应^[41]。

5 展望

临床上对 STRE 高危人群进行脑电图检查为早发现、早治疗提供有利条件。相当多的研究发现,他汀类药物的使用有助于降低罹患 STRE 的风险。如果他汀类药物能被广泛用于 STRE 的防治且作为卒中的常规二级预防,故可以实现更好管理脑卒中患者,减轻社会和医疗负担。可是,目前的机制研究多局限动物实验,需要更多关于信号通路和病理学方面的研究,以更深入探索他汀类药物抗癫痫机制以及与其他药物的相互作用。临床研究样本量不足,多为观察性的病例对照研究,卒中前服用他汀类药物的患者较少,乃至无法评估卒中后使用他汀类药物的抗惊厥效果。因此,期待未来更大样本量的前瞻性研究或临床随机试验来进一步验证他汀类药物对 STRE 的疗效和安全性,并确定其对防治 STRE 最有效且合理的剂量和类型。

[参考文献]

- [1] Feyissa AM, Hasanb TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy [J]. Eur J Neurol, 2019, 26(1): 18.
- [2] Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register [J]. Stroke, 2013, 44(3): 605-611.
- [3] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 475-482.
- [4] Zhao Y, Li X, Zhang K, et al. The progress of epilepsy after stroke [J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(1): 71-78.
- [5] Lin FJ, Lin HW, Ho YF. Effect of Statin Intensity on the Risk of Epilepsy After Ischaemic Stroke: Real-World Evidence from Population-Based Health Claims [J]. CNS Drugs, 2018, 32(4): 367-376.
- [6] 朱旭蓉, 王天仲, 狄政莉. 卒中后癫痫: 危险因素和病理生理学机制 [J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(5): 478-480.
- [7] Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke [J]. Lancet, 2004, 363(9416): 1184-1186.
- [8] Yang H, Rajah G, Guo A, et al. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke [J]. Neurol Res, 2018, 40(6): 426-432.
- [9] Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures [J]. Arch Neurol, 2002, 59(2): 195-201.
- [10] Rodan LH, Aviv RI, Sahlas DJ, et al. Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery [J]. Neurology, 2006, 67(11): 2048-2049.
- [11] Yang H, Song Z, Yang GP, et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109634.
- [12] Zhang B, Chen M, Yang H, et al. Evidence for involvement of the

- CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 567: 6-10.
- [13] Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 87(1): 1-11.
- [14] Altman K, Shavit-Stein E, Maggio N. Post stroke seizures and epilepsy: from proteases to maladaptive plasticity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 397.
- [15] Willey J. Treatment with statins and ischemic stroke severity: does the dose matter [J]. *Neurology*, 2013, 81(23): 2056.
- [16] Li Y, Zhang B, Zhang L, et al. Efficacy of statin therapy in post-stroke seizure prophylaxis: clues from an observational study of routine secondary prevention treatment [J]. *Seizure*, 2019, 71: 185-189.
- [17] Jiang JL, Yue Z, Bauquier SH, et al. Injectable phenytoin loaded polymeric microspheres for the control of temporal lobe epilepsy in rats [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33(6): 823-834.
- [18] McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, et al. Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 20607-20637.
- [19] Leppik IE, Kelly KM, de Toledo-Morrell L, et al. Basic research in epilepsy and aging [J]. *Epilepsy Research*, 2005, 68: 21-37.
- [20] Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke [J]. *Neurology*, 2001, 57(2): 200-206.
- [21] Sironi L, Cimino M, Guerrini U, et al. Treatment with statins after induction of focal ischemia in rats reduces the extent of brain damage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 322-327.
- [22] Yang D, Knight RA, Han Y, et al. Statins protect the blood brain barrier acutely after experimental intracerebral hemorrhage [J]. *J Behav Brain Sci*, 2013, 3(1): 100-106.
- [23] 刘秋皖, 吴竹青, 王小强, 等. 大剂量瑞舒伐他汀的临床观察 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(3): 278-281.
- [24] 林冠, 杨志荣. 他汀类药物对癫痫的作用进展及机制研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(17): 1756-1759.
- [25] Galovic M, Dhlér N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 143-152.
- [26] Matsubara S, Tanaka T, Tomari S, et al. Statin treatment can reduce incidence of early seizure in acute ischemic stroke: a propensity score analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1968.
- [27] 赵岚青, 于航, 赵传胜. 卒中后早期痫性发作危险因素分析及卒中急性期治疗对早期痫性发作的影响 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(5): 486-491.
- [28] Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of post-stroke seizures [J]. *Neurology*, 2015, 85(8): 701-707.
- [29] Xie C, Sun J, Qiao W, et al. Administration of simvastatin after kainic acid-induced status epilepticus restrains chronic temporal lobe epilepsy [J]. *PloS One*, 2011, 6: e24966.
- [30] Motika PV. Can statins prevent seizures after strokes [J]. *Neurology*, 2015, 8(8): e66-68.
- [31] Etminan M, Samii A, Brophy JM, et al. Statin use and risk of epilepsy: a nested case-control study [J]. *Neurology*, 2010, 75(17): 1496-1500.
- [32] 王锦锦, 陆菁菁. 他汀类药物应用与脑出血相关性的研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 770-775.
- [33] 张敏, 于莉, 郑美玲, 等. 丁苯酞注射液联合瑞舒伐他汀钙片治疗急性进展性脑梗死的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(3): 203-205.
- [34] Powers WJ, Rabinstein AA, Aekerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. *Erratum in: Stroke*, 2018, 49(3): e138.
- [35] Stepien KM, Tomaszewski M, Luszczyk JJ, et al. The interactions of atorvastatin and fluvastatin with carbamazepine, phenytoin and valproate in the mouse maximal electroshock seizure model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(1): 20-26.
- [36] Russo E, Donato di Paola E, Gareri P, et al. Pharmacodynamic potentiation of antiepileptic drugs' effects by some HMG-CoA reductase inhibitors against audiogenic seizures in DBA/2 mice [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 70(1): 1-12.
- [37] Sarro G, Gareri P, Falconi U, et al. 7-Nitroindazole potentiates the antiseizure activity of some anticonvulsants in DBA/2 mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 394(2-3): 275-288.
- [38] Li MQ, Zhang WW, Chen T, et al. Protective effects of levetiracetam and simvastatin on pilocarpine-induced epilepsy in rat models [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015, 46(2): 201-204.
- [39] Vivanco-Hidalgo RM, Elosua R, Gonzalez G, et al. People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional study [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2): 419-426.
- [40] Candrilli SD, Manjunath R, Davis KL, et al. The association between antiepileptic drug and HMG-CoA reductase inhibitor co-medication and cholesterol management in patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2010, 91(2-3): 260-266.
- [41] Mintzer S, Wechsler RT, Rogin JB, et al. Effects of adjunctive eslicarbazepine acetate on serum lipids in patients with partial-onset seizures: Impact of concomitant statins and enzyme-inducing antiepileptic drugs [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 141: 83-89.