

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0052-06

一种独特的新抗癫痫药——左乙拉西坦

【作者】 王薇薇 吴逊

北京大学第一医院 (北京 100034)

【摘要】 左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 是最新上市的新一代抗癫痫药, 其结构式及机制不同于其他抗癫痫药, 具有较为理想的药代动力学。临床研究表明对难治性癫痫的有效率为 30%~50%, 对各类型癫痫均有较好的疗效。单药治疗亦有效。成人推荐剂量为 1 000~3 000mg/d。常见的不良反应有头痛、嗜睡、乏力、眩晕、情绪不稳、人格障碍等, 出现率在 25% 以下。对认知障碍影响的出现率 < 6%。不良反应均为轻~中度。

【关键词】 左乙拉西坦; 癫痫; 抗癫痫药

【中图分类号】 R971.6

【文献标识码】 B

左乙拉西坦 (LEV) 是 1998 年在欧洲及美国上市的新抗癫痫药 (AED)。LEV 具有较理想的药代动力学特征^[1,2], 用于治疗难治性部分性发作及继发性全面发作的疗效优于其他 AEDs^[3], 且不良反应轻, 长期耐受性好^[4,2,5]。

LEV 是 α -乙基-2-氧-1-四氢吡咯醛的左旋异构体 (图 1), 分子式 $C_8H_{14}N_2O_2$ 。其结构式不同于其他 AED^[1]。

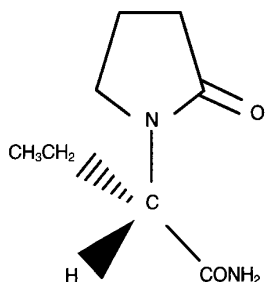


图 1

LEV 的作用机制尚不明确, 对急性发作的动物模型 (最大电惊厥及戊四唑惊厥) 无效, 对点燃模型及其他慢性癫痫模型有效^[6]。在体内 LEV 可选择性地与中枢神经元的细胞膜结合, 这种结合是可逆的及可饱和的^[1]。LEV 与中枢神经系统递质无关, 亦与兴奋性或抑制性神经元通路无关^[1,7]。近年的研究发现 LEV 可以降低 N 型高电压诱导的钙通道, 并可拮抗 GABA 的负性调节物及甘氨酸受体; 在点燃模型中可提高后发放阈值, 降低发作的严

重性^[8]。LEV 可以抑制海马内神经元发放的泛化^[9]。

1 药代动力学

为了定量地评价 AEDs 的药代动力学特征, Walker 等 (1995) 制定了分级标准 (见表 1)^[10]。

表 1 AEDs 药代动力学评分标准

项 目	评 分		
	3	2	1
口服吸收	好	受食物影响	差
剂 量	每日 1 次或 1 次	每日 3 次	每日 3 次以上
药代动力学	线性	非线性	非线性, 饱和
代 谢	无或很少	部分	全部
药物间相互作用			
受其他 AEDs 影响	无	有	多
影响其他 AEDs	无	1 个	2 或多个

注: 3: 理想; 2: 有意义; 1: 无意义。

LEV 与其他 AEDs 比较, 其药代动力学较为理想 (见表 2)^[1]。

1.1 吸收

食物对 LEV 的吸收无影响, 但可使吸收变慢, 抑酸剂亦无影响^[1]。口服 250~5 000mg 几乎全部吸收 (>95%), 生物利用度近 100%, 达峰浓度为 1h (0.6~1.3h), 48h 后下降至基值^[1,6]。口服单次剂量 1 000mg, C_{max} 为 31 μ g/mL, 1 000mg 每日两次, C_{max} 为 43 μ g/mg, 在口服 500~5 000mg 时, C_{max} 与 AUC 呈线性关系, 2d 后达稳态浓度^[1]。

表 2 AEDs 药代动力学评分的比较

药物名称	吸 收	剂 量	动力 学	代 谢	相互作用		理想评 分(%) [*]
					其他 AEDs 的影响	影响其 他 AEDs	
左乙拉西坦	3	3	3	2	3	3	94
氨己烯酸	3	3	3	3	3	2	94
加巴喷丁	3	1~2	2	3	3	3	86
托吡酯	2	3	3	3	1	1	72
拉莫三嗪	3	3	2	1	1	2	67
丙戊酸	3	3	2	1	2	1	67
卡马西平	3	3	2	1	1	1	67
噻加宾	2	2	3	1	2	1	61
苯妥英	3	3	1	1	1	1	50

注：以 18 为 100%

1.2 分布

分布容积 (Vd) 为 0.5~0.7L/kg, 与细胞内液及外液的 Vd 相近。可快速通过血脑屏障。可迅速分布于全身各组织, 仅晶体 (0.38μg/mL) 及脂肪 (1.39μg/mL) 内很少。LEV 与血浆蛋白结合率低 (<10%)^[1]。

1.3 代谢

LEV 不经过肝脏代谢, 在血液内通过酶水解乙酰基团, 转化为无活性的代谢物 UcbLo57^[6]。标记研究仅 27%代谢为无活性的代谢产物。口服 24h 后 93% 已排除。LEV 不诱导药物代谢酶 CYP 的活性^[1]。

1.4 排除

主要由肾脏排除, 尿中 66%为原型, 24%为无活性代谢产物。0.3%由粪便排除。口服后 48h 已排出 93%。LEV 在健康青年人的 T_{1/2} 为 6~8h^[1]。LEV 与其他 AEDs 间无蛋白结合部位竞争及诱导或抑肝酶的相互作用^[6]。

2 特殊人群的药代动力学

2.1 儿童

6~12 岁儿童清除率低于成人, 口服 20mg/kg 后 24h 清除率为 30%~40%, T_{1/2} 为 6h^[1]。以 1mg/kg 剂量为标准 C_{max} 及 AUC 比成人低 30%~40%, C_{max} 为 (1.33±0.35) μg/mL, AUC 为 (11.48±0.63) μg/(h·mL)^[11], 因此儿童日维持量应为成人的 130%~140%^[11,12]。

2.2 老年人

LEV 的 T_{1/2} 为 10~11h, T_{1/2} 延长与老龄化的肾功能下降有关。应根据肌酐清除率 (Cl_{cr}) 的变化调整剂量^[1,13]。

2.3 肾功能不全病人

29 例肾功能不全病人的 C_{max} 高于健康人, AUC 增加, 在轻至中度肾损害者为健康人的 2 倍。清除率下降 35%~60%^[1,13]。1 例 Cl_{cr} <19mL/(min·1.73m²) 者清除率下降 68%^[1]。应根据 Cl_{cr} 调整剂量^[1,12]。Cl_{cr} 在 50~70mL/(min·1.73m²) 剂量为 500~1 500mg 每日 2 次; 在 30~49mL/(min·1.73m²) 为 250~750mg 每日 2 次; <30mL/(min·1.73m²) 者应减至 250~750mg 每日 2 次。

血液透析的病人因 LEV 迅速排除, 所以开始用 750mg 的负荷剂量, 以后 500~1 000mg/d, 于透析后追加 250~500mg。维持量为健康人的 30%, 透析日增加 30%~50%^[1]。

2.4 肝损害患者

轻至中度肝损害不影响 LEV 的药代动力学。严重肝损害时 T_{1/2} 及 AUC 增加 2~3 倍, 不需调整剂量^[1,12]。

LEV 药代动力学特点与理想 AED 药代动力学的比较见表 3^[1]。

表 3 LEV 药代动力学与理想 AEDs 的比较

项 目	LEV	理想 AEDs
吸收	快速完全 (>95%), 非饱和吸收, 无食物相互作用	快速完全, 与食物无关
生物利用度(口服)	100%	100%
分布		
T _{max}	1.3h	
C _{max}	22μg/mL	
AUC	222μg/(h·mL)	快
T _{ss}	48h (快)	线性
酶动力学	线性	不结合
蛋白结合	<10%	
Vd	0.5~0.7L/kg	不代谢
代谢	很少, 在血中代谢为无活性的 Lo57, 无自身诱导	
清除	尿, 66%为原型, 24%为 Lo57	
T _{1/2}	成人 6~8h, 儿童 6h, 老人 10~11h	
药物间相互作用	无	无
剂量递增	容易, 起始剂量 = 有效剂量	不需

表4 入组第14周及第18周的评价

	第14周 (n = 285)			第18周 (n = 294)		
	安慰剂	LEV		安慰剂	LEV	
		1000mg/d	3000mg/d		1000mg/d	3000mg/d
与安慰剂比发作频率下降的中位百分数	—	20.9*	27.7*	—	26.1	30.1
与基础期比发作频率下降的中位百分数	6.8	32.5*	37.1*	6.9	36.9*	38.1*
发作减少 $\geq 50\%$ (%)	10.8	33.0*	39.8*	7.4	37.1*	39.6*
发作减少 $\geq 75\%$ (%)				1/93	12.8*	20.4*

注: *: $P < 0.001$

3 疗效

美国研究组报告^[6]多中心、随机、双盲、安慰剂对照加用治疗部分性发作(有或无继发性全面发作)的疗效。入组294例,年龄16~70岁。分4个阶段:①12周单盲安慰剂期;②4周双盲加量期;③14周双盲治疗期,此期再分为3组:a. AED+LEV 1500mg 每日2次, $n=101$; b. AED+LEV 500mg, $n=98$; c. AED+安慰剂, $n=95$; ④8周开放治疗期或逐渐减量。294例中268例完成试验。疗效见表4。

LEV 1000mg/d 组中3例, 3000mg/d 组中8例发作消失, 安慰剂组为0。

与基础期比, LEV 1000mg/d 组中复杂部分性发作减少的中位百分数为34.2% ($P=0.003$), 继发性全面发作为84.7% ($P=0.018$); 3000mg/d 组分别为45.6% ($P<0.001$) 及64.5% ($P=0.015$)。单纯部分性发作无显著差异。

欧洲研究组报告^[14]多中心、随机、双盲、安慰剂对照LEV加用治疗难治性癫痫。324例随机分为3组(安慰剂+AED组, $n=112$; LEV 1000mg/d + AED组, $n=106$; LEV 2000mg/d 组, $n=106$)。入组324例, 278例完成试验。发作频率下降的中位百分数安慰剂组为6.1%, LEV 1000mg/d 组为17.7%, 2000mg/d 组为26.5%, LEV 两组间无差异。发作减少 $\geq 50\%$, 安慰剂组为10.4%, LEV 1000mg/d 组为22.8%, 2000mg/d 组为31.6% (LEV 两组与安慰剂比 $P=0.019$ 及 $P<0.001$) LEV 两组间无差异。在LEV 1000mg/d 需治疗6.9例, 其中1例有效, 而2000mg/d 为3.5例。

Betts 等报告^[15]无加量期的LEV研究, 有效率安慰剂组 ($n=31$) 为16.1%; LEV 2000mg/d 组 ($n=27$) 为48.1% (与安慰剂组比 $P=0.01$); 4000mg/d 组 ($n=28$) 为28.6% (与安慰剂组比无差异)。从安慰剂转换为LEV 4000mg/d 者有效率从16.1%提高至44.0%。

Grant 报告^[3]3个中心29例难治性部分发作LEV加用治疗。开始用安慰剂加一线AEDs, 2周后加LEV 1000mg/d, 每两周加1000mg/d 直到4000mg/d。安慰剂组有效率为50%, 到4000mg/d 时为60%; 发作消失分别为23%及35%。Boon 报告^[16]欧洲61个中心324例, 有效率安慰剂组为12.2%, LEV 1000mg/d 为26.2% ($P=0.004$); (2000mg/d 为34.3%, $P=0.001$); 发作消失者分别为1.2%, 5.5%及5.7% ($P=0.043$)。Privitera^[17]综合3个临床研究904例成人难治性部分性发作, 目标剂量为1000mg/d, 2000mg/d 及3000mg/d, 发作减少的中位百分数为26.1%及17.1% (研究1及2); 2000mg/d 为21.4%; 3000mg/d 为30.1%及23.0% (研究1及3)。有效率1000mg/d 为37.1%及20.8%, 2000mg/d 为35.2%, 3000mg/d 为39.6% 及39.4%。与安慰剂比为 $P<0.001$ 。Knakow^[18]报告1422例难治性癫痫随访1年保存率为60%, 5年为32%; 有效率为39%, 13%发作消失。

Abou-Khall 报告219例难治性癫痫(183部分发作, 37例全面发作)加用LEV治疗随访10~16周。发作频率中位值从基础期的2.25/周降至1.10/周。48.2%发作频率减少 $\geq 50\%$; 部分性发作为

49.2%，全面性发作为 51.4%^[19]。

Ben-Menachem^[5]报告 1 422 例难治性癫痫加用 LEV 治疗，随访时间中位数 399d (1~8 年)，与基础期比发作减少中位百分数为 39.6%。加用 LEV 后 3 个月有效者为 39.2%，6 个月为 36.1%。整个观察期发作减少 $\geq 50\%$ 者为 38.6%； $\geq 75\%$ 者为 20.1%；4.6%无发作。随访最后 6 个月及 12 个月发作消失者分别为 11.7%及 8.9%。205 例 (14.4%) 原用一线 AED 的品种减少，79 例 (5.5%) 成功地转换为 LEV 单药治疗。

Ben-Menachem^[20]报告欧洲 47 个中心 343 例难治性部分性发作，其中有效者 86 例进单药治疗期 (LEV 69 例，安慰剂 17 例)，LEV 组 69 例中 49 例成功地转换为单药治疗，与基础期比发作减少的中位值为 0.61 ($P=0.012$)，发作减少的中位百分数为 73.8% ($P=0.037$)，59.2%有效，9 例发作消失。

Cramer^[21]报告 246 例，LEV 治疗 (1 000mg/d 及 3 000mg/d) 后与基础期比 QOLIE-31 (生活质量量表) 评分对发作的担心有显著改善 ($P=0.003$ 及 $P=0.005$)，3 000mg/d 组总生活质量 (QOL) 有改善 ($P=0.03$)。LEV 治疗有效者与无效者比全部分组评分均有改善 ($P<0.006 \sim P<0.001$)。有不良反应者健康相关的生活质量 (HRQOL) 下降。有头痛及乏力的不良反应者情绪良好评分、社会功能评分及总评分均下降。

Cohn 报告 3 例难治性全面性发作 (失神、肌阵挛及 GTCs 各 1 例) 用 LEV 单药治疗 (1 250~3 000mg/d) 发作均完全控制^[22]。

Alsaad 报告 13 例新诊断的部分性发作，用 LEV 6 个月后，6 例发作消失，5 例发作频率减少 $>50\%$ ^[23]。

4 退出病例

LEV 治疗的有效一退出比优于唑尼沙胺及奥卡西平^[24]。Boon^[16]报告 LEV 1 000mg/d 组 200 例中 14 例退出；2 000mg/d 202 例中 26 例退出，安慰剂组 200 例中 14 例退出，均因不良反应。Grant^[3]29 例中 5 例因不良反应减量，其中 1 例因 55min 内发作

8 次而减量，减量后不良反应消失或减轻。Betts 报告 120 例难治性癫痫随访 12 个月，27 例 (23%) 退出，退出原因：不良反应 14 例，发作增多 5 例，无效 8 例^[25]。

5 不良反应

Boon^[16]报告 LEV 1 000mg/d 组不良反应发生率为 67.5%，2 000mg/d 组为 75.5%，安慰剂组为 72.0%，3 组无差异。最常见的不良反应为头痛、乏力、感染、嗜睡、咽炎、眩晕，均为轻至中度^[26]，12%有严重不良反应。

French^[4]报告 3 347 例用 LEV 者，包括癫痫、认知障碍、焦虑症及健康志愿者。发生人数超过 10 例的不良反应有：过敏反应、光敏反应、斑丘疹、脓疱疹、荨麻疹、水疱。此外尚有舌水肿及咽水肿各 1 例。随访 3 年以上，高敏反应的出现率在 1 年以内为 1.6%~2.5%，1 年以上为 2.3%~4.6%。

认知功能障碍在 LEV 组为 1%~1.6% (其中 42% ≥ 65 岁)，安慰剂组为 0.3%~1.4%。发作次数增加 LEV 组为 6.9%，安慰剂组为 8.0%，其中增加 $>25\%$ 者分别为 14%及 26% ($P<0.001$)^[27]。Cramer 报告 2 871 例癫痫病人服用 LEV 与安慰剂组 (1 308 例) 对比情感障碍、抑郁 (LEV 组为 3.8%，安慰剂组为 2.1%)，神经质 (3.8%，1.8%)，敌意 (2.3%，0.9%)，焦虑 (1.8%，1.1%)，情绪不稳 (1.7%，0.2%)，LEV 组出现的情感障碍低于其他 AEDs^[28]。

23 例女性在服用 LEV 期间妊娠，8 位母亲生 9 个孩子，仅 1 个胎儿出现并趾畸形，此例服用苯妥英加 LEV。LEV 对胎儿影响的资料很少。所以妊娠期应慎用^[12]。

LEV 对体重无影响^[5]。

Frech 报告^[4]3 347 例中死亡 37 例：4 例死于基础期未用 LEV 时，2 例为认知障碍组中使用安慰剂者；其他 31 例中 22 例死于内科疾病或意外，9 例为不明原因的突然死亡 (3.7%)，低于预期值 5.0%。

Ben-Menachen^[5]1 422 例难治性癫痫用 LEV 随访 1~8 年，最常见的不良反应为：意外伤害 (28.0%)，感染 (26.6%)，大部分为感冒、头痛

(25.8%), 嗜睡 (23%), 乏力 (22.6%), 眩晕 (18.9%), 敌意 (3.9%), 情绪不稳定 (3.8%), 人格障碍 (2.4%), 易激惹 (1.9%) 及睡眠障碍 (1.3%)。认知障碍包括记忆丧失 (5.3%), 思维异常 (4.7%)。此外尚有共济失调 (6.0%), 复视 (5.2%), 震颤 (7.2%)。

Sisodiya^[29]报告 4 例卡马西平加 LEV 出现卡马西平中毒症状, 卡马西平及其环氧化物血浓度均在允许范围内, 卡马西平减量后症状消失, 认为不是药代动力学相互作用, 而是药效学相互作用所致。

Ben-Menachem^[20]报告 LEV 单药治疗的不良反应发生率为 55%, 安慰剂组为 53%, 各有 13 例及 8 例因不良反应停药, 最常见的为乏力、感染、嗜睡及眩晕^[7,20]。Kossoff^[30]报告 1 例儿童及 3 例少年服 LEV 后出现幻觉、妄想, 均于停用或减量后消失。3 例少年有行为问题史。

不良反应多为轻至中度, 出现于治疗的前 4 周, 与 LEV 剂量无关^[27]。

【参考文献】

- [1] Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology & therapeutics*, 2000, 85: 77~85
- [2] Hovington CA. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy*, 2001, 1375~1388
- [3] Grant K, Shorvon SD. Efficacy and tolerability of 1000~4000mg per day of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Research*, 2000, 42: 89~95
- [4] French J, Edrich P, Cramer JA. A systemic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Research*, 2001, 47: 77~90
- [5] Ben-Menachem E, Derich P, Van Vleymen B, Sander JWAS, Schmidt B. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Research*, 2003, 53: 57~64
- [6] Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik L and The United States Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, 2000, 55: 236~242
- [7] Nash EM, Sangha KS. Levetiracetam. *Am J Health Syst Pharm*, 2001, 58: 1195~1199
- [8] Klitgaard H, Pitkanen A. Antiepileptogenesis, neuroprotection, and disease modification in the treatment of epileptic Disorders. 2003, 5 (suppl.): S9~S16
- [9] Klitgaard H. Levetiracetam counteracts propagation of epileptiform activity induced by systemic administration of pilocarpine and kainic acid to rats in vivo. *Epilepsia*, 1999, 40(Suppl.7): S138
- [10] Walker MC, Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*, 1995, 67: 351~384
- [11] Pellock JM, Glauser TA, Behin EM, Fountain NB, Retter FJ, Coupe RM, Shields WD. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia*, 2001, 42: 1574~1579
- [12] French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia*, 2001, 42 (Suppl.): S40~S43
- [13] Sharief MK, Singh P, Sander JWAS, Patsalos PN, Shorvon SD. Efficacy and tolerability study of Ucb Lo59 in patients with refractory epilepsy. *J Epilepsy*, 1996, 9: 106~112
- [14] Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. for The European Levetiracetam Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 2000, 41: 1179~1186
- [15] Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicenter, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000mg daily and 4000mg daily, without titration in seizure, 2000, 9: 80~87
- [16] Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B, Otoul C, Wrae S. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 2002, 48: 72~89
- [17] Privitera M. Efficacy of levetiracetam: a review of three pivotal clinical trials. *Epilepsia*, 2001, 42 (Suppl.4): S31~S35
- [18] Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JWAS. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology*, 2001, 56: 1772~1774
- [19] Bello-Espinosa LE, Roberts SL. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes—three cases. *Seizure*, 2003, 12: 157~159
- [20] Ben-Menachem E, Falter U for The European Levetiracetam Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responders—*Epilepsia*, 2000, 41: 1276~1283

(下转第 51 页)

- [45] Untch M, Schaller G, Jaenicke F, et al. Cardiac safety of herceptin in combination with epirubicin plus cyclophosphamide: interim results of a phase II study in patients with metastatic breast cancer [abstract.724]. Eur J Cancer, 2001, 37 (Suppl.6): S198
- [46] EMEA. EMEA public statement on trastuzumab (Heceptin): new pharmacokinetic data, 2001, 13
- [47] Wolff AC, Bonetti M, Sparano JA, et al. Cardiac safety of trastuzumab (H) in combination with pegylated liposomal doxorubicin (D) and docetaxel (T) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Preliminary results of the Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. Proc Am Soc clin Oncol, 2003, (abstr.70)
- [48] Schiller J, Langer CJ, Thor A, et al. Trastuzumab in combination with paclitaxel/carboplatin advanced non-small cell lung cancer. Final report of ECOG 2598. Proc Am Soc clin Oncol, 2003, (abstr.2606)
- [49] Lara PN Jr, Meyers FJ, Gray CR, et al. HER-2/neu is over-expressed infrequently in patients with prostate carcinoma. Results from the California Cancer Consortium Screening Trial. Cancer, 2002, 94 (10): 2584 ~ 2589
- [50] Morris MJ, Reuter VE, Kelly WK, et al. HER-2 profiling and targeting in prostate carcinoma. Cancer, 2002, 94 (4): 980 ~ 986
- [51] Small EJ, Bok R, Reese DM, et al. Docetaxel, estramustine, plus trastuzumab in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. Semin Oncol, 2001, 28 (4 Suppl.15): 71 ~ 76
- [52] Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 2003, 21 (2): 283 ~ 290
- [53] Hussain M, Smith DC, Vaishampayan U, et al. Trastuzumab (T), paclitaxel (P), carboplatin (C) and gemcitabine (G) in patients with advanced urothelial cancer and overexpression of HER-2. (NCI study#198) Proc Am Soc clin Oncol, 2003, (abstr.1569)
- [54] Fleming GF, Meropol NJ, Rosner GL, et al. A phase I trial of escalating doses of trastuzumab combined with daily subcutaneous interleukin 2: report of cancer and leukemia group B 9661. Clin Cancer Res, 2002, 8 (12): 3718 ~ 3727
- [55] Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. J Clin Oncol, 2004, 22 (6): 1063 ~ 1070
- [56] Sun Y, Li LQ, Song ST, et al. [Result of phase II clinical trial of herceptin in advanced Chinese breast cancer patients] 中华肿瘤杂志, 2003, 25 (6): 581 ~ 583

(上接第 56 页)

- [21] Gramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, Gauer LJ, Cereghino JJ. for the N132 study group. Effect of levetiracetam on epilepsy related quality of life. Epilepsia, 2000, 41: 868 ~ 874
- [22] Cohen J. Levetiracetam monotherapy for primary generalized epilepsy. Seizure, 2003, 12: 150 ~ 153
- [23] Alsaadi TM, Thieman C. Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients. Seizure, 2003, 12: 154 ~ 156
- [24] Marson AG, Hutton JP, Castillo D, White SS, Chaisewikul R, Privitera M, Chadwick DW. Levetiracetam, Oxcarbazepine, Remacemide and Zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systemic review. Epilepsy Research, 2001, 46: 259 ~ 270
- [25] Betts T, Yarrow H, Greenhill I, et al. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic—a one year follow up study. Seizure, 2003, 12: 136 ~ 140
- [26] Hirsh E, Schmitz B, Carreno M et al. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. Acta Neurol Scand, 2003, 108 (Suppl.108): S23 ~ S32
- [27] Harden C. Safety profile of levetiracetam. Epilepsia, 2001, 42 (Suppl.): S36 ~ S39
- [28] Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, et al. A systematic review Of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. Epilepsy & Behavior, 2003, 4: 124 ~ 132
- [29] Sisadiya SM, Sander JWAS, Patsalos PN. Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. Epilepsy Research, 2002, 48: 217 ~ 219
- [30] Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EP. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. Epilepsia, 2001, 42: 1611 ~ 1613