

布立西坦治疗癫痫的研究进展

刘成裕,刘代华,李俊明,曾坤,覃禹*

广西医科大学附属柳州市人民医院 药学部,广西 柳州 545006

【摘要】 药物治疗是癫痫的主要治疗手段,然而传统抗癫痫药物不良反应明显,患者耐受性较差,限制了其在临床中的应用。布立西坦作为第3代新型抗癫痫药物,主要用于局灶性癫痫的添加治疗和单药治疗,也是治疗全面性癫痫和癫痫持续状态的潜在选择。与传统抗癫痫药物相比,布立西坦具有更高的安全性和耐受性。本文综述了布立西坦的作用机制、药动学特征、疗效和安全性,以期癫痫治疗提供更有效的选择。

【关键词】 布立西坦;癫痫;添加治疗;单药治疗;疗效;安全性

【中图分类号】 R971.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)02-0001-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.001

Research progress of brivaracetam in the treatment of epilepsy

LIU Cheng-yu, LIU Dai-hua, LI Jun-ming, ZENG Kun, QIN Yu*

Department of Pharmacy, Liuzhou People's Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Guangxi Liuzhou 545006, China

【Abstract】 Pharmacotherapy is the mainstay treatment of epilepsy; however, the significant adverse reactions and poor tolerance associated with traditional antiepileptic drugs limit their clinical application. Brivaracetam, as the third-generation new antiepileptic drug, is mainly indicated for adjunctive therapy and monotherapy for patients with focal epilepsy, and presents a potential option for the treatment of generalized epilepsy and status epilepticus. Compared to the traditional antiepileptic drugs, brivaracetam offers higher safety and tolerability. This article reviews the mechanism of action, pharmacokinetic characteristics, efficacy and safety of brivaracetam, aiming to provide more effective choices for the treatment of epilepsy.

【Key words】 brivaracetam; epilepsy; adjunctive therapy; monotherapy; efficacy; safety

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,全球约有7000万癫痫患者,我国的癫痫患者占比高达12%^[1-2]。癫痫治疗以控制癫痫发作为首要目标,抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)是癫痫治疗的首选方案。尽管AEDs不断发展进步,但仍有20%~30%的患者经过至少2种AEDs规范治疗效果不佳而进展成难治性癫痫^[2]。传统AEDs疗效肯定,但不良反应明显,患者耐受性较差,第3代AEDs则展示出更好的安全性、耐受性和疗效。布立西坦是第3代AEDs, FDA批准用于1个月龄以上局灶性癫痫患者的添加治疗或单药治疗。本文就布立西坦的作用机制、药动学特征、疗效和安全性进行综述,以期癫痫治疗提

供更有效的选择。

1 作用机制及药动学特征

突触囊泡糖蛋白2A(synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A)是突触囊泡的跨膜蛋白,AEDs与SV2A结合可减少兴奋性神经递质的释放,并通过调节脑内兴奋性递质和抑制性递质的平衡达到控制癫痫发作的效果^[3]。左乙拉西坦是第1个作用于SV2A的AEDs,展现了良好的治疗效果。布立西坦是左乙拉西坦的结构衍生物,与左乙拉西坦具有相同的作用靶点,其对大脑中的SV2A有高度选择性和亲和性,亲和

基金项目:广西药学会医院药学科研项目(GXYXH1-202210)

*通信作者:覃禹,硕士,副主任药师,研究方向:临床药学。E-mail: 2314038955@qq.com

力是左乙拉西坦的15~30倍。此外,布立西坦具有更强的抗癫痫效力,癫痫发作时其突触抑制能力比左乙拉西坦强100倍^[4]。

布立西坦具有较高的生物利用度,药动学呈线性关系,口服后吸收迅速,达峰时间约为1 h。食物影响布立西坦口服吸收的速率,但不影响吸收程度,在治疗开始后2 d可达到血浆稳态^[4]。静脉注射和口服在给药1 h后的血药浓度-时间曲线相似,从口服转换为静脉给药时无需调整给药剂量。布立西坦具有高度水溶性、亲脂性和较强的血脑屏障通透性,血浆蛋白结合率小于20%,血浆 $t_{1/2}$ 约为9 h^[5]。布立西坦主要通过水解和羟基化形成相应代谢物,分别由肝脏和肝脏外酰胺酶及细胞色素P450酶介导,其代谢物均不具有药理学活性。大约8.6%的药物以原型由肾脏消除,其余以代谢物形式排出^[4]。

2 疗效评价

2.1 局灶性癫痫的治疗

2.1.1 在成人患者中的添加治疗 布立西坦添加治疗可显著提高局灶性癫痫患者的短期临床效果。一项Ⅲ期临床试验的汇总分析结果显示,接受1种或2种AEDs治疗的患者,布立西坦添加治疗应答率(定义为癫痫发作频率减少50%以上)分别为42.3%和36.8%,而安慰剂添加治疗的应答率仅为18.3%和19.5%;布立西坦添加治疗无癫痫发作率分别为6.9%和3.7%,而安慰剂添加治疗则为1.1%和0.0%;对于临床常用的AEDs(卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平和丙戊酸钠),布立西坦添加治疗的应答率和无癫痫发作率较安慰剂更高,其中使用丙戊酸钠治疗的患者布立西坦添加治疗后应答率改善最为显著^[6]。Klein等^[7]的研究纳入了764例(16~80岁)局灶性癫痫的患者,根据AEDs治疗史将患者分为接受1~2种(14.3%)、3~4种(20.8%)、5~6种(21.3%)和7种以上(43.6%)共4组。4组患者采用布立西坦添加治疗的应答率分别为49.3%、44.4%、47.2%和27.4%,无癫痫发作率分别为9.3%、5.1%、7.4%和1.4%,较安慰剂组均显著获益。Lee等^[8]的研究发现,接受0~4种AEDs的局灶性癫痫患者布立西坦添加治疗较安慰剂的应答率显著提高(42.7%比24.3%, $P<0.001$),接受5种

以上AEDs患者的应答率同样显著提高(29.7%比13.2%, $P<0.001$);两组患者布立西坦添加治疗后无癫痫发作率均有显著提高,而接受0~4种AEDs较5种以上AEDs的患者无癫痫发作率提高更加显著。以上研究表明,布立西坦添加治疗局灶性癫痫具有显著的临床效果,难治性局灶性癫痫患者应尽早采取布立西坦添加治疗。

布立西坦添加治疗局灶性癫痫的长期疗效同样得到研究肯定。O'Brien等^[9]的一项长达11年开放标签试验共纳入648例患者,49.2%的患者布立西坦添加治疗时间超过48个月,患者总体应答率为55.6%;患者总体持续6个月无癫痫发作率和持续12个月无癫痫发作率分别为30.3%和20.3%;84个月时持续6个月无癫痫发作率和持续12个月无癫痫发作率仍在有效提升。Toledo等^[10]的研究中,675例局灶性癫痫患者总体应答率为51.7%,持续6个月无癫痫发作率和持续12个月无癫痫发作率分别为26.0%和17.9%。

真实世界研究亦表明,布立西坦添加治疗临床价值显著。Lattanzi等^[11]的研究报道,1029例局灶性癫痫患者布立西坦添加治疗12个月时,患者总体应答率为37.2%,无癫痫发作率为16.4%;在未使用过左乙拉西坦、因疗效不佳而停用左乙拉西坦、因不良事件而停用左乙拉西坦患者中,布立西坦添加治疗12个月应答率分别为47.9%、29.7%和42.8%($P<0.001$),无癫痫发作率分别为22.3%、7.1%和31.2%($P<0.001$),布立西坦可提高因安全性或耐受性而停用左乙拉西坦患者的治疗收益。真实世界研究同样支持尽早采用布立西坦添加治疗,早期添加治疗患者的应答率较晚期添加治疗患者有显著性提高(60.3%比34.3%, $P<0.001$),无癫痫发作率也显著提升(31.7%比10.9%, $P<0.001$)^[12]。另有研究比较了111例老年癫痫患者(≥ 65 岁)和918例患者(< 65 岁)接受布立西坦添加治疗的效果,治疗12个月时应答率不存在显著性差异(44.1%比36.4%, $P=0.110$),老年患者的无癫痫发作率相对较高(31.5%比14.6%, $P<0.001$),布立西坦添加治疗对于老年癫痫患者具有良好效果^[13]。

2.1.2 在儿童和婴幼儿中的添加治疗 布立西坦添加治疗在儿童和婴幼儿患者中具有同样显著的临床应用价值。一项Ⅱ α 期、开放标签、单臂RCTs评估了100例1月龄至16岁、既往使用1~3种AEDs的儿童

布立西坦添加治疗的短期疗效^[14]。其中52例局灶性癫痫患者的总体应答率为29.7%,无癫痫发作率为24.0%;亚组分析显示,4岁以下患者应答率和无癫痫发作率分别为20.0%和22.2%,4~16岁儿童的应答率和无癫痫发作率分别为36.4%和25.0%。表明儿童和婴幼儿采用布立西坦添加治疗亦有显著效果,与成人患者的研究结果一致。

真实世界研究中,Visa-Reñé等^[15]的一项回顾性研究纳入了24例6~13岁局灶性癫痫患者,布立西坦添加治疗反应良好,无癫痫发作率达44.4%,但既往使用较多AEDs的患者添加治疗效果较差。McGuire等^[16]和Nissenkorn等^[17]针对局灶性癫痫患儿的回顾性研究也表明,布立西坦添加治疗可产生良好疗效,既往接受左乙拉西坦治疗的儿童和婴幼儿采用布立西坦添加治疗亦可改善临床结局。

2.1.3 单药治疗 2项多中心Ⅲ期临床试验共纳入150例成人局灶性癫痫患者,布立西坦添加治疗转为单药治疗的累积停药率低于此前8项癫痫患者单药治疗研究的汇总分析数据(48.2%比72.2%, $P<0.001$),表明布立西坦单药治疗效果良好^[18]。Arnold等^[19]的一项研究评估布立西坦长期治疗局灶性癫痫的安全性和有效性,纳入的108例16岁以上患者中,46.3%的患者采用布立西坦单药治疗可控制病情,单药治疗6个月的保留率为32.4%,单药治疗12个月的保留率为25.0%,布立西坦单药治疗疗效显著。Menzler等^[20]的研究亦表明,布立西坦单药治疗成人局灶性癫痫具有良好效果。

综合以上研究,布立西坦单药治疗用于16岁以上成人癫痫患者有良好疗效,并可沿用添加治疗的推荐剂量。而对于儿童和婴幼儿及新诊断的局灶性癫痫患者,布立西坦单药治疗的疗效研究较少,需要进一步研究论证布立西坦单药治疗效果。

2.2 全面性癫痫的治疗

布立西坦用于治疗局灶性癫痫疗效显著,也有研究报道了其用于全面性癫痫的治疗效果。Kwan等^[21]的一项双盲、随机、安慰剂对照Ⅲ期临床试验纳入了49例全面性癫痫发作患者。接受布立西坦治疗的患者应答率为44.4%,癫痫发作频率减少的中位数为42.6%;而安慰剂组患者的应答率和癫痫发作频率减少的中位数分别为15.4%和20.7%。一项为期2年

的真实世界研究报道了布立西坦治疗成人特发性全面性癫痫的疗效、耐受性和保留率,37例患者在布立西坦添加治疗6个月时的保留率为81.1%,患者总体应答率为83.8%,无癫痫发作率为62.2%^[22]。此外,一些研究在评估布立西坦临床效果时也纳入了少量的全面性癫痫发作患者,研究结果证明布立西坦用于全面性癫痫治疗是安全、有效^[10,23]。但目前布立西坦尚未被批准用于全面性癫痫发作的治疗,其临床应用还需获得进一步的研究支持。

2.3 癫痫持续状态的治疗

布立西坦尚未批准用于癫痫持续状态的治疗,但良好的药理活性和药动学特点表明了其应用于癫痫持续状态治疗的可能性。Niquet等^[24]的研究观察到布立西坦对癫痫持续状态动物模型具有较好疗效,也有相关研究报道了部分真实世界数据。Strzelczyk等^[25]的研究纳入了11例难治性癫痫持续状态患者,使用布立西坦注射治疗的应答率为27%。Aicua-Rapun等^[26]的研究显示,14例使用布立西坦的癫痫持续状态患者,癫痫持续状态控制率为50.0%。Santamarina等^[27]的研究纳入43例癫痫持续状态患者,静脉注射布立西坦治疗有效率为54.0%,较早和较高剂量给药时,应答率更高。Orlandi等^[28]的研究纳入56例癫痫持续状态患者,静脉注射布立西坦有效率为57%,其中22例患者获得早期应答;且癫痫持续状态发作后6 h内使用布立西坦与癫痫持续状态缓解高度相关($P=0.002$)。上述研究表明,布立西坦用于治疗癫痫持续状态可能安全、有效,但目前证据有限,尚需更多高质量的研究加以证实。

2.4 其他癫痫的治疗

Foo等^[29]的回顾性研究中亚组分析比较了癫痫伴智力障碍患者与不伴智力障碍癫痫患者接受布立西坦添加治疗后的临床结局,两组患者治疗26个月后的保留率无显著性差异(66.0%比62.0%, $P=0.36$),治疗应答率也不存在显著性差异(29.0%比39.0%, $P=0.19$)。Gillis等^[30]一项回顾性研究纳入了116例癫痫伴智力障碍的患者,布立西坦添加治疗12个月时的保留率为84.4%,癫痫发作频率降低41.0%。Andres等^[31]的研究报道,癫痫伴智力障碍患者总体($n=33$)治疗6个月应答率为28.0%,12个月应答率为19.0%。以上研究表明,布立西坦用于治疗癫痫伴智

力障碍的效果良好。此外,布立西坦对卒中后癫痫也有潜在的治疗作用,Lattanzi等^[32]一项为期1年的回顾性、多中心研究指出,75例布立西坦添加治疗的卒中后癫痫患者,在治疗12个月时应答率为42.7%,无癫痫发作为34.7%。Maschio等^[33]纳入了33例脑肿瘤相关性癫痫患者进行回顾性分析,结果显示布立西坦可有效降低患者的癫痫发作频率,33例患者在平均随访10个月时应答率为78.7%,其中60.6%的患者保持癫痫未发作。布立西坦在其他特殊癫痫治疗中同样具有很好的疗效,但这些研究样本量较少,其治疗效果尚需深入论证。

3 安全性评价

3.1 一般人群

临床试验和真实世界研究中,布立西坦均呈现出良好的药物安全性。汇总分析显示,布立西坦添加治疗不良反应发生率与安慰剂比较,差异无统计学意义(66.9%比62.8%, $P=0.073$),行为相关不良反应发生率同样差异无统计学意义(4.0%比2.5%, $P=0.092$),而神经系统相关不良反应发生率较高,差异有统计学意义(11.3%比8.2%, $P=0.034$);最常见的不良反应为嗜睡、头痛、头晕和乏力^[34]。布立西坦长期添加治疗的真实世界研究不良反应发生情况与临床试验无差异,患者药物耐受性较好。布立西坦单药治疗的不良反应发生率略有降低,常见的不良反应与添加治疗一致,主要是惊厥、嗜睡、头痛、头晕和乏力^[18-19]。在全面性癫痫和其他特殊癫痫治疗中,耐受性亦良好^[22,32-33]。癫痫患者执行功能的相关研究中,没有证据表明布立西坦导致患者执行功能下降,反而可在一定程度上改善其执行功能^[35]。布立西坦在既往接受较多AEDs($n \geq 5$)治疗的患者中不良反应发生率相对较高(70.4%比61.1%, $P=0.037$),对其治疗的保留率有较大影响^[7]。

不同剂量布立西坦给药,不良反应发生情况无显著差异。即使高剂量(800 mg/d)布立西坦治疗,患者的心脏功能和QT间期也未见异常^[36]。静脉推注、静脉输注和口服给药布立西坦的安全性无显著差异,但静脉给药多见注射部位疼痛^[37]。

3.2 特殊人群

儿童和婴幼儿接受布立西坦治疗,鼻咽炎、咽炎

和发热等不良反应发生率相对较高,应该关注儿童感染相关不良反应的发生^[38]。在老年患者癫痫治疗中,布立西坦没有额外的安全性问题发生,长期治疗耐受性良好^[13,34]。布立西坦单药治疗和添加治疗在整个妊娠期间血药浓度均保持稳定,未发现对孕妇和新生儿的明显不利影响^[39-40]。尽管母乳中检测到低浓度的布立西坦,但接受母乳喂养的婴儿血清中未检测到布立西坦,亦未观察到不良影响^[39]。但还需深入地研究评判布立西坦在妊娠期和母乳喂养中的安全性。

3.3 药物相互作用

布立西坦具有良好的药动学特征,与其存在相互作用的药物很少。强效肝药酶诱导性AEDs卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥会轻度降低布立西坦血药浓度,但不需要调整其给药剂量。而布立西坦可能会影响卡马西平的代谢,出现耐受性问题时,可考虑减少卡马西平剂量^[41]。当与更强效肝药酶诱导剂利福平合用时,应考虑适度调整布立西坦的给药剂量^[42]。研究发现,布立西坦的神经系统不良反应发生率和行为相关不良反应发生率相对左乙拉西坦较低,但2种药物不良反应发生有较强相关性,且两药合用并不能提高临床获益,因此,不建议布立西坦和左乙拉西坦同时使用。

综上所述,布立西坦添加治疗或单药治疗局灶性癫痫的效果和安全性均得到研究数据支持,是一种理想的AEDs。在FDA尚未批准的全面性癫痫和癫痫持续状态的治疗中,布立西坦同样具有良好效果。添加治疗时应尽早使用,既往接受左乙拉西坦治疗效果不佳或耐受性差的患者也可以从布立西坦治疗中获益。布立西坦的不良反应较为轻微,耐受性良好,常见的不良反应包括嗜睡、头痛、头晕和乏力。布立西坦具有良好的药动学特征,存在相互作用的药物较少,合用其他AEDs时通常不需调整剂量,故临床应用潜力较佳。值得注意的是,目前布立西坦临床应用中以添加治疗为主,单药治疗的相关研究证据较少,另外其用于儿童和老年人癫痫治疗的研究样本量较少,故需进一步研究全面评估布立西坦的临床价值。

【参考文献】

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults [J]. Lancet, 2019, 393(10172): 689-701.
- [2] Liu W, Xu Y, Lin Y, et al. Burden of epilepsy in China and its

- provinces, 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(3): 305–312.
- [3] Löscher W, Gillard M, Sands ZA, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond [J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(11): 1055–1077.
 - [4] De Biase S, Gigli GL, Valente M. Brivaracetam for the treatment of focal-onset seizures: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(10): 853–863.
 - [5] Steinhoff BJ, Staack AM. Levetiracetam and brivaracetam: a review of evidence from clinical trials and clinical experience [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1–23.
 - [6] Ryvlin P, Dimova S, Elmoufti S, et al. Tolerability and efficacy of adjunctive brivaracetam in adults with focal seizures by concomitant antiseizure medication use: pooled results from three phase 3 trials [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(8): 2024–2036.
 - [7] Klein P, McLachlan R, Foris K, et al. Effect of lifetime antiepileptic drug treatment history on efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with focal seizures: post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Epilepsy Res*, 2020, 167: 106369.
 - [8] Lee SK, Heo K, Kim SE, et al. Effect of number of previous antiseizure medications on efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal seizures: post hoc analysis [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(7): 4082–4099.
 - [9] O'Brien TJ, Borghs S, He QJ, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life outcomes with adjunctive brivaracetam treatment at individualized doses in patients with epilepsy: an up to 11-year, open-label, follow-up trial [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 636–646.
 - [10] Toledo M, Brandt C, Quarato PP, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life during adjunctive brivaracetam treatment in patients with uncontrolled epilepsy: an open-label follow-up trial [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107897.
 - [11] Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Adjunctive brivaracetam in focal epilepsy: real-world evidence from the brivaracetam add-on first Italian network study (BRIVAFIRST) [J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(12): 1289–1301.
 - [12] Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Brivaracetam as early add-on treatment in patients with focal seizures: a retrospective, multicenter, real-world study [J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(4): 1789–1804.
 - [13] Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Adjunctive brivaracetam in older patients with focal seizures: evidence from the brivaracetam add-on first Italian network study (BRIVAFIRST) [J]. *Drugs Aging*, 2022, 39(4): 297–304.
 - [14] Liu E, Dilley D, McDonough B, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in pediatric patients <16 years with epilepsy: an open-label trial [J]. *Pediatric Drugs*, 2019, 21(4): 291–301.
 - [15] Visa-Reñé N, Raspall-Chaure M, Paredes-Carmona F, et al. Clinical experience with brivaracetam in a series of 46 children [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 107: 107067.
 - [16] McGuire S, Silva G, Lal D, et al. Safety and efficacy of brivaracetam in pediatric refractory epilepsy: a single-center clinical experience [J]. *J Child Neurol*, 2020, 35(2): 102–105.
 - [17] Nissenkorn A, Tzadok M, Bar-Yosef O, et al. Treatment with brivaracetam in children—the experience of a pediatric epilepsy center [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(Pt A): 106541.
 - [18] Arnold S, Badalamenti V, Diaz A, et al. Conversion to brivaracetam monotherapy for the treatment of patients with focal seizures: two double-blind, randomized, multicenter, historical control, phase III studies [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 141: 73–82.
 - [19] Arnold S, Laloyaux C, Schulz AL, et al. Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: results from an open-label, multinational, follow-up trial [J]. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106404.
 - [20] Menzler K, Mross PM, Rosenow F, et al. First clinical post-marketing experiences in the treatment of epilepsies with brivaracetam: a retrospective observational multicentre study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11): e030746.
 - [21] Kwan P, Trinka E, Paesschen WV, et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, doubleblind, randomized, placebocontrolled, flexible-dose trial [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 38–46.
 - [22] Fonseca E, Guzmán L, Quintana M, et al. Efficacy, retention, and safety of brivaracetam in adult patients with genetic generalized epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106657.
 - [23] Strzelczyk A, Zaveta C, von Podewils F, et al. Long-term efficacy, tolerability, and retention of brivaracetam in epilepsy treatment: a longitudinal multicenter study with up to 5 years of follow-up [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(12): 2994–3004.
 - [24] Niquet J, Suchomelova L, Thompson K, et al. Acute and long-term effects of brivaracetam and brivaracetam-diazepam combinations in an experimental model of status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1199–1207.
 - [25] Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: a cohort study from two German university hospitals [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70: 177–181.
 - [26] Aicua-Rapun I, André P, Rossetti AO, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: correlation between loading dose, plasma levels and clinical response [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 149: 88–91.
 - [27] Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: a multicenter registry [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1593–1601.
 - [28] Orlandi N, Bartolini E, Audenino D, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: a multicentric retrospective study in Italy [J]. *Seizure*, 2021, 86: 70–76.
 - [29] Foo EC, Geldard J, Peacey C, et al. Adjunctive brivaracetam in focal and generalized epilepsies: a single-center open-label prospective study in patients with psychiatric comorbidities and intellectual disability [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 99: 106505.
 - [30] Gillis RME, Wammes-van der Heijden EA, Schelhaas HJ, et al. Efficacy and tolerability of brivaracetam in patients with intellectual disability and epilepsy [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(3): 677–684.
 - [31] Andres E, Kerling F, Hamer H, et al. Behavioural changes in patients with intellectual disability treated with brivaracetam [J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(3): 195–202.
 - [32] Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Brivaracetam as add-on treatment in patients with post-stroke epilepsy: real-world data from the brivaracetam add-on first Italian network

(下转第13页)