

## 吡仑帕奈治疗难治性癫痫部分发作的 Meta 分析

吴克刚\*, 陈 怡, 何消阳

南部县人民医院 神经外科, 四川 南部 637300

**摘要:**目的 系统评价吡仑帕奈治疗难治性癫痫部分发作的有效性与安全性。方法 计算机检索 PubMed、EBSCO、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库, 收集吡仑帕奈治疗难治性癫痫部分发作的随机对照试验, 检索时限从建库至 2017 年 2 月, 采用 RevMan 5.0 软件对各效应指标进行 Meta 分析。结果 共纳入 5 项研究, 计 1 500 例患者。Meta 分析结果显示: 吡仑帕奈组癫痫完全不发作率[OR=3.75, 95%CI (1.77, 7.93),  $P=0.000\ 6$ ]、发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者百分率[OR=2.08, 95%CI (1.69, 2.56),  $P<0.001$ ]均高于安慰剂组, 差异有统计学意义; 吡仑帕奈主要不良反应有眩晕、困倦、头痛、共济失调、鼻咽炎等; 吡仑帕奈 8 mg 和 12 mg 组总不良反应发生率高于安慰剂组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 吡仑帕奈治疗难治性癫痫部分发作能有效减少癫痫发作频率, 且不良反应较轻, 患者基本耐受。

**关键词:** 吡仑帕奈; 难治性癫痫; 联合用药; 用药安全; Meta 分析

**中图分类号:** R971.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 08- 1157 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.026

## Meta-analysis of efficacy and safety of perampanel in treatment of refractory partial-onset seizures

WU Ke-gang, CHEN-Yi, HE Xiao-yang

Department of Neurosurgery, Nanbu County People's Hospital, Nanbu 637300, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of perampanel in the treatment of refractory partial-onset seizures. **Methods** The randomized controlled trials of perampanel in treatment of refractory partial-onset seizures were searched from PubMed, EBSCO, EMbase, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP database, and Wanfang database by computer. Data were collected from establishment of the database to February 2017 and the each index was analyzed by meta-analysis with RevMan 5.0 software. **Results** Five RCT were included, including 1 500 patients with refractory partial-onset seizures. Meta-analysis results showed that there was a significant difference between perampanel and placebo in term of seizure-free rate [OR=3.75, 95%CI(1.77, 7.93),  $P = 0.000\ 6$ ] and percentage of patients achieving 50% reduction in seizure frequency [OR=2.08, 95%CI(1.69, 2.56),  $P < 0.001$ ]. Common adverse reactions of perampanel were dizziness, somnolence, headache, ataxia, nasopharyngitis, etc. The total rate of adverse reactions of the two Perampanel groups of 8 mg group and 12 mg group doses were higher than placebo group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of perampanel in the treatment of refractory partial-onset seizures, and the adverse reactions is slight, patient is well tolerated.

**Key words:** perampanel; refractory seizures; drug combination; drug safety; Meta-analysis

癫痫是一种脑部神经元异常放电导致的慢性脑部疾病, 其反复发作不仅给患者带来了躯体和精神上的痛苦, 同时也增加了家庭与社会的负担<sup>[1]</sup>。流行病学调查发现我国癫痫患病率呈逐年上升的趋势, 且难治性癫痫占其中的 25%~30%<sup>[2]</sup>。目前难治性癫痫仍无法根治, 临床常以抗癫痫药控制其发作频率以提高患者生活质量<sup>[3]</sup>。吡仑帕奈是一种

新型的抗癫痫药, 于 2012 年 10 月由美国 FDA 批准上市, 与其他抗癫痫药相比作用机制独特, 为非竞争性的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 谷氨酸受体突触后神经元拮抗剂, 可选择性抑制 AMPA 诱导的  $Ca^{2+}$  增加, 减少神经元的过度兴奋, 临床上与其他抗癫痫药合用, 用于治疗难治性癫痫的部分性发作<sup>[4]</sup>。吡仑帕奈添加治疗难治性

收稿日期: 2017-04-28

作者简介: 吴克刚, 本科, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病诊断与治疗。Tel: 15882613490 E-mail: 343904905@qq.com

癫痫部分发作的疗效与安全性尚无定论，且相关的系统评价尚未见文献报道。故本研究运用 Meta 分析的方法评价吡仑帕奈的临床价值，为临床上更好地应用该药提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 随机对照试验 (RCT)，文献的语种限定为中文和英文。

**1.1.2 研究对象** 根据 1981 年国际抗癫痫联盟标准<sup>[5]</sup>诊断为难治性癫痫部分发作的患者。纳入患者年龄  $\geq 12$  岁，性别不限。

**1.1.3 干预措施** 吡仑帕奈组：在基础抗癫痫药治疗的基础上添加设定剂量的吡仑帕奈，1 次/d；安慰剂组：在基础抗癫痫药物治疗的基础上添加同等剂量的安慰剂治疗，1 次/d。

**1.1.4 结局指标** 疗效指标<sup>[6]</sup>：完全不发作率、发作频率  $\geq 50\%$  的患者百分率。安全性指标<sup>[7]</sup>：不良反应发生率（眩晕、困倦、头痛、共济失调、鼻窦炎）、总不良反应发生率。

**1.1.5 排除标准** ①动物实验研究；②重复发表的研究；③不能提供有效分析数据，联系作者无果的研究；④诊断标准不明确；⑤有严重器质性疾病、精神疾病的患者；⑥妊娠或哺乳期患者。

### 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EBSCO、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库，检索时间为建库至 2017 年 2 月。中文检索词吡仑帕奈、难治性癫痫、部分发作、随机对照试验；英文检索词 perampanel、refractory seizures、partial、randomized controlled trial。采用主题词与自由词相结合的方式检索。手工检索部分相关专业杂志，并在获取的参考文献中追踪相关文献。

### 1.3 数据提取与质量评价

**1.3.1 数据提取** 最终纳入的文献分别由 2 名研究者独立进行资料提取（一般资料、疗效指标、安全性指标），并进行交叉核对检验，提取过程中如遇分歧则由第 3 位研究者协助解决。资料提取完成后再进行文献方法学质量评价。

**1.3.2 文献质量评价** 采用 Cochrane 5.1 的偏倚风险评估工具<sup>[8]</sup>对纳入 RCT 行偏倚风险评估，包括 5 个项目：①随机序列的产生；②分配隐藏；③对研究者、受试者及测量者的盲法实施；④数据结果的

完整性；包括干预前基线是否均衡，有无退出或失访，是否说明退出失访原因以及是否进行了意向性 (ITT) 分析；⑤选择性报告结果：对于安全性问题（死亡等不良事件）是否进行报道；对每个项目作出“低风险偏倚”“高风险偏倚”“不清楚”的判定。原始文献完全符合上述标准，提示偏倚风险最低，质量评价为 A；纳入研究部分满足上述标准，提示偏倚风险为中度，质量评价为 B；纳入研究完全不满足上述标准，提示偏倚风险很高，质量评价为 C。

### 1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 统计软件对各效应指标进行 Meta 分析。计数资料采用比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 表示其统计量。采用  $Q$  检验对纳入的研究进行异质性分析，当  $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$  时，提示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行 Meta 分析；当各研究间存在统计学异质性 ( $P \leq 0.1$ ， $I^2 \geq 50\%$ ) 时，则分析其异质性来源，对可能导致异质性原因行亚组分析，若研究结果存在统计学异质而无临床异质性，则采用随机效应模型进行 Meta 分析，并谨慎解释研究结果。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初步检索到 368 篇文献，用 Endnote X7 软件去重 259 篇。严格按照纳入与排除标准最终入选 4 篇文献，涉及 5 个 RCT，均为英文文献。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 5 个研究<sup>[9-12]</sup>，计 1 500 例难治性癫痫患者。5 项研究中吡仑帕奈组与安慰剂组在患者年龄、性别比例、病程、治疗周期以及随访时间等基线水平均衡，有可比性。见表 1。结局指标主要考察①发作频率减少  $\geq 50\%$ ，②完全不发作率，③总不良反应发生率。

### 2.3 纳入文献方法学质量评价

5 项 RCT<sup>[9-12]</sup>详细描述具体的随机方法，3 项 RCT<sup>[10-12]</sup>对试验分组过程实施了分配隐藏，4 项 RCT<sup>[9-12]</sup>具体描述了盲法的实施过程，4 项 RCT<sup>[9-12]</sup>详细地描述了退出和失访原因并进行了 ITT 分析。纳入的研究均涉及多国、多人种、多中心。最终 3 项 RCT<sup>[10-12]</sup>质量评价 A，1 项 RCT<sup>[9]</sup>为 B，总体上文献质量较高。见表 2。

### 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 完全不发作率** 5 个研究<sup>[9-12]</sup>均提及了癫痫

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例	性别/例		年龄/岁	抗癫痫药物基础治疗	结局指标
			男	女			
Krauss GL-206 <sup>[9]</sup> (2012)	吡仑帕奈 4 mg	102	44	58	/	1 或 2 种	①②③
	安慰剂	51	23	28	/	1 或 2 种	①②③
Krauss G L-208 <sup>[9]</sup> (2012)	吡仑帕奈 8 mg	38	18	20	40.7±12.0	1~3 种	①②③
	安慰剂	10	5	5	45.5±12.1	1~3 种	①②③
French J-304 <sup>[10]</sup> (2012)	吡仑帕奈 8 mg	133	65	68	35.8±14.2	1~3 种	①②③
	吡仑帕奈 12 mg	133	68	65	36.7±14.6	1~3 种	①②③
	安慰剂	121	54	67	35.6±14.7	1~3 种	①②③
French J-305 <sup>[11]</sup> (2013)	吡仑帕奈 8 mg	129	65	64	36.7±14.4	1~3 种	①②③
	吡仑帕奈 12 mg	121	50	71	35.5±14.1	1~3 种	①②③
	安慰剂	136	71	65	34.4±13.6	1~3 种	①②③
Krauss GL-306 <sup>[12]</sup> (2012)	吡仑帕奈 8 mg	172	88	84	33.6±12.2	1~3 种	①②③
	吡仑帕奈 12 mg	169	77	92	34.6±12.8	1~3 种	①②③
	安慰剂	185	95	90	33.4±12.6	1~3 种	①②③

表 2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	组间均衡	退出或失访原因	ITT 分析	其他偏倚	质量评价
Krauss L-206,208 <sup>[9]</sup>	分层	未提及	双盲	均衡	提及	是	不确定	B
French J-304 <sup>[10]</sup>	计算机	提及	双盲	均衡	提及	是	不确定	A
French J-305 <sup>[11]</sup>	计算机	提及	双盲	均衡	提及	是	不确定	A
Krauss G L-306 <sup>[12]</sup>	计算机	提及	双盲	均衡	提及	是	不确定	A

完全不发作率，各研究间无统计学异质性 ( $P=0.95$ ,  $I^2=0\%$ )，故用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，吡仑帕奈组治疗过程中癫痫完全不发生率显著高于安慰剂组 [OR=3.75, 95% CI (1.77, 7.93),  $P=0.0006$ ]。亚组分析结果显示，吡仑帕奈 8 mg 组与安慰剂组完全不发作率的差异有统计学意义 ( $P=0.02$ )；吡仑帕奈 4 mg 组 ( $P=0.06$ ) 与 12 mg 组 ( $P=0.07$ ) 与安慰剂比较，差异无统计学意义。见图 1。

**2.4.2 发作频率减少  $\geq 50\%$  的患者百分率** 5 个研究<sup>[9-12]</sup>均提及癫痫发作频率减少  $\geq 50\%$  的患者百分率，各研究间无统计学异质性 ( $P=0.62$ ,  $I^2=0\%$ )，故用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，吡仑帕奈组治疗过程中癫痫发作频率减少  $\geq 50\%$  的患者百分率显著高于安慰剂组 [OR=2.08, 95% CI (1.69, 2.56),  $P<0.001$ ]。亚组分析结果显示，吡仑帕奈 4 mg 组 ( $P=0.009$ )、8 mg 组 ( $P<0.001$ )

和 12 mg 组 ( $P=0.0002$ ) 与安慰剂组比较，差异均有统计学意义。见图 2。

**2.4.3 安全性评价** 吡仑帕奈 8 mg 组眩晕 ( $P<0.001$ )、困倦 ( $P<0.001$ )、共济失调 ( $P=0.006$ )、总不良反应 ( $P<0.001$ ) 的发生率均高于安慰剂组，差异有统计学意义；吡仑帕 12 mg 组眩晕 ( $P<0.001$ )、总不良反应 ( $P<0.001$ ) 的发生率高于安慰剂组，差异有统计学意义。安全性评价见表 3。

**2.5 敏感性分析**

对发作频率减少  $\geq 50\%$  的患者百分率进行 Meta 分析时，剔除权重比例差异较大 1 项 RCT<sup>[7]</sup>重新进行 Meta 分析，结果为 [OR=2.08, 95% CI (1.68, 2.56),  $P<0.001$ ]；对完全不发作率行 Meta 分析时，同样剔除权重比例较大的研究再次进行分析，最终的结果也未见明显变化。敏感性分析结果表明本次 Meta 分析的结果较为稳健可信。

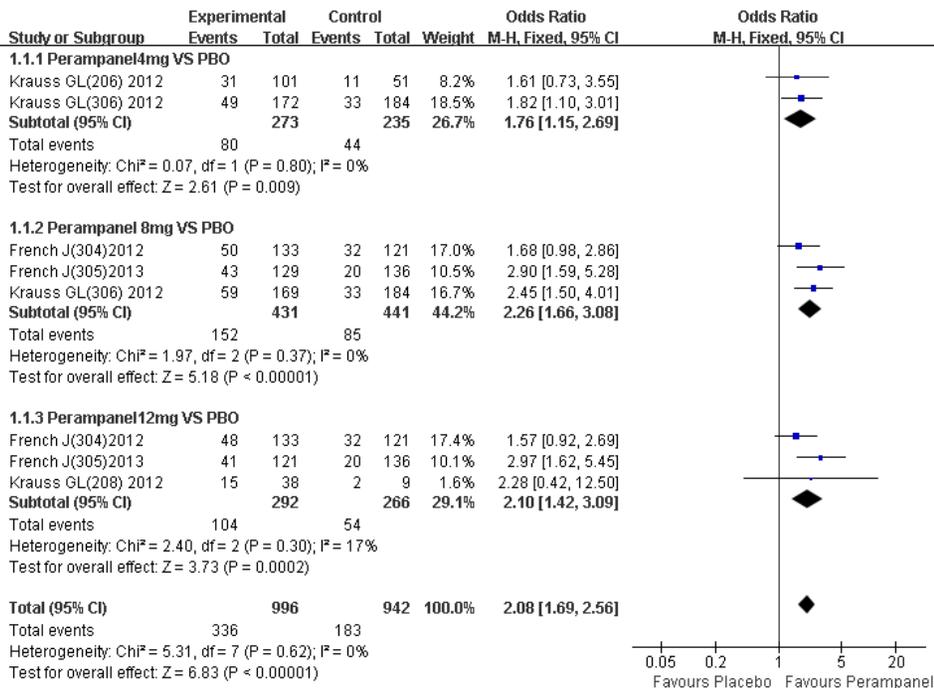
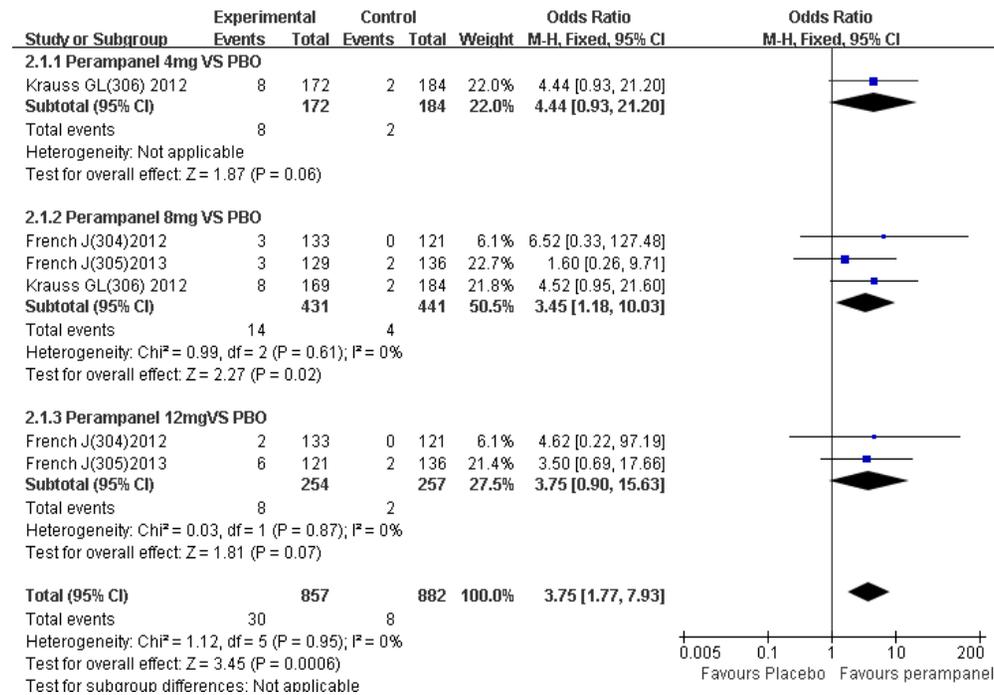


图 2 发作频率减少≥50%的患者百分率的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta analysis of forest plot for percentage of patients achieving 50% reduction in seizure frequency

## 2.6 发表偏倚分析

漏斗图是基于发作频率减少≥50%的患者百分率指标所绘制而成, 见图 3。图中各研究散点基本对称于无效线两侧, 且均落于可信区间内, 表明本

次纳入 Meta 分析的研究无显著性发表偏倚。

## 3 讨论

### 3.1 吡仑帕奈的作用机制

癫痫是神经系统最为常见的疾病之一, 临床上

表 3 安全性指标 Meta 分析汇总表  
Table 3 Summary table of safety index Meta analysis

安全性指标	研究组别	研究 项数	异质性检验		统计模型	Meta 分析结果		
			P	I <sup>2</sup> /%		OR	95%CI	P
眩晕	吡仑帕奈 4 mg vs 安慰剂	2	0.20	40	Fixed	1.44	0.85~2.43	0.18
	吡仑帕奈 8 mg vs 安慰剂	4	0.45	0	Fixed	4.82	3.31~7.03	<0.001
	吡仑帕奈 12 mg vs 安慰剂	2	0.16	49	Fixed	7.96	4.82~13.13	<0.001
困倦	吡仑帕奈 4 mg vs 安慰剂	2	0.38	0	Fixed	1.22	0.64~2.34	0.55
	吡仑帕奈 8 mg vs 安慰剂	4	0.21	34	Fixed	2.47	1.59~3.83	<0.001
	吡仑帕奈 12 mg vs 安慰剂	2	0.01	85	Random	3.00	0.57~15.71	0.19
头痛	吡仑帕奈 4 mg vs 安慰剂	2	0.30	5	Fixed	1.06	0.58~1.93	0.85
	吡仑帕奈 8 mg vs 安慰剂	4	0.49	0	Fixed	1.02	0.67~1.55	0.92
	吡仑帕奈 12 mg vs 安慰剂	2	0.96	0	Fixed	1.01	0.61~1.69	0.96
共济失调	吡仑帕奈 8 mg vs 安慰剂	2	0.47	0	Fixed	6.69	1.72~26.10	0.006
鼻咽炎	吡仑帕奈 4 mg vs 安慰剂	2	0.004	88	Random	0.74	0.04~15.45	0.84
	吡仑帕奈 8 mg vs 安慰剂	2	0.60	0	Fixed	1.35	0.32~5.58	0.68
总不良反应	吡仑帕奈 4 mg vs 安慰剂	2	<0.001	93	Random	1.09	0.76~1.55	0.65
	吡仑帕奈 8 mg vs 安慰剂	3	0.78	0	Fixed	2.78	2.10~3.67	<0.001
	吡仑帕奈 12 mg vs 安慰剂	2	0.60	0	Fixed	4.21	2.85~6.22	<0.001

Fixed 为固定效应模型，Random 为随机效应模型。

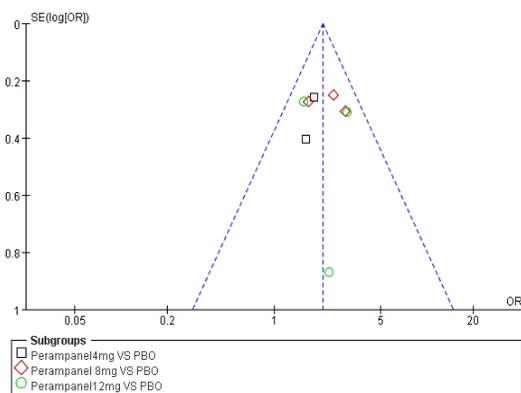


图 3 发表偏倚的 Meta 分析漏斗图

Fig. 3 Funnel diagram of meta-analysis of publication bias

主要表现为部分性发作，如果早期不加以有效地干预很容易转化为难治性癫痫<sup>[13]</sup>。传统的抗癫痫药不良反应大，且长期使用易出现药物抵抗<sup>[14]</sup>。吡仑帕奈是美国 FDA 批准的首个作用于 AMPA 受体的新型抗癫痫药物，用于难治性癫痫部分性发作的添加治疗。有研究认为吡仑帕奈不仅可通过选择性抑制突触后膜 AMPA 受体活性，还可抑制 AMPA 受体诱导产生的细胞内钙离子水平升高，使其兴奋性降

低，从而更加有效地抑制癫痫发生<sup>[15]</sup>。目前尚未发现吡仑帕奈作用于包括 N-甲基-D-天冬氨酸 (NDMA) 受体在内的其他受体，因此不会导致部分 NDMA 受体拮抗剂所引起的类精神病效应<sup>[16-17]</sup>。

### 3.2 疗效与安全性分析

本 Meta 分析结果显示吡仑帕奈组治疗过程中癫痫完全不发生率和吡仑帕奈组治疗过程中癫痫发作频率减少 ≥50% 的患者百分率均显著高于安慰剂组，表明吡仑帕奈联合其他抗癫痫药治疗难治性癫痫部分发作疗效肯定。安全性指标的 Meta 分析结果提示，吡仑帕奈的安全性呈剂量相关性，4 mg 剂量组不良反应发生率与安慰剂无明显差异，8 mg 和 12 mg 剂量组总不良反应发生率较安慰剂组有显著增加，主要表现在眩晕困倦和共济失调上，但症状都较为轻微，对癫痫患者的后续治疗影响不大。

有研究表明，同时服用卡马西平、苯妥英钠、奥卡西平等基础抗癫痫药物时，可使吡仑帕奈的稳态血药浓度降低 50%~67%，可能是因为基础抗癫痫药诱导 CYP 同工酶活性从而加速吡仑帕奈的代谢所致<sup>[18-19]</sup>。因此，当吡仑帕奈与这些酶诱导剂联用时应严密监测患者的临床反应和耐受性，及时调整吡仑帕奈的剂量<sup>[20]</sup>。不同组别的患者基础抗癫痫

药不同,这可能影响吡仑帕奈的临床疗效与安全性。对疗效指标和安全性指标行亚组分析发现:8 mg 组癫痫完全不发作率和困倦发生率与安慰剂比较,差异有统计学意义;而 12 mg 组这 2 个指标与安慰剂组比较无显著性差异。导致这一结果的原因可能是与 12 mg 组患者的基础抗癫痫药诱导了 CYP 同工酶活性,影响了吡仑帕奈的药动学参数有关,另外因亚组分析纳入的研究较少,也可能导致这一结果的产生。

### 3.3 本研究的优势和不足

本研究纳入的 5 项 RCT 均为随机双盲、多人种、多中心临床试验,吡仑帕奈组与安慰剂组患者在年龄、性别比例、病程、治疗周期以及随访时间等基线水平均衡,具有可比性。纳入的研究均详细地报道了治疗过程中退出和失访情况及原因,均进行了 ITT 分析。敏感性分析显示,纳入本次系统评价的结果较为稳健可信;虽然纳入文献数量较少,但是从漏斗图中可发现各项研究散点沿中心线对称性较好,表明本次研究纳入的文献无显著性发表偏倚。但是本次系统评价尚存在一定的不足,如纳入研究的数量及患者样本量较少,且缺乏阳性对照药(传统抗癫痫药物)加以对比分析,因而其临床疗效与安全性有待于进一步研究与探讨。

综上,吡仑帕奈添加治疗难治性癫痫部分发作的临床疗效肯定,患者发生眩晕、困倦、共济失调等不良反应的风险也随之增加,但基本能耐受,对其后续治疗影响较小,表明吡仑帕奈可能成为难治性癫痫部分性发作的用药新选择。但本研究结论仍需要设计严谨、多中心、大样本、高质量的临床试验予以进一步证实。

#### 参考文献

[1] 黄适存,徐敏. 难治性癫痫的治疗新进展 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(11): 1315-1318.

[2] 常琳,王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.

[3] Krishna V, Sammartino F, King N K, et al. Neuromodulation for epilepsy [J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(1): 123-131.

[4] 黄素培,王来海,张瑞岭. 抗癫痫新药哌拉帕奈的药理作用与临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(15): 1729-1732.

[5] 郭强,姚力. 拉莫三嗪联合丙戊酸钠治疗脑卒中继发性癫痫的疗效分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 405-408.

[6] 文睿婷,黄琳,于芝颖,等. 左乙拉西坦添加治疗成人难治性癫痫部分性发作的回顾性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(2): 160-162.

[7] Chang B S, Lowenstein D H. Epilepsy [J]. N Engl J Med, 2003, 349(13): 1257-1266.

[8] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [M]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2008.

[9] Krauss G L, Bar M, Biton V, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies [J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125(1): 8-15.

[10] French J A, Krauss G L, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304 [J]. Neurology, 2012, 79(6): 589-596.

[11] French J A, Krauss G L, Steinhoff B J, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305 [J]. Epilepsia, 2013, 54(1): 117-25.

[12] Krauss G L, Serratosa J M, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures [J]. Neurology, 2012, 78(18): 1408-1415.

[13] 褚旭,孔庆霞,夏敏,等. 左乙拉西坦添加治疗青年难治性部分性癫痫患者的效果及对认知功能的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(3): 24-25.

[14] 赵娟,李筱瑜,王敏,等. 新型抗癫痫药物的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(6): 530-534.

[15] Chen T, Dai S H, Jiang Z Q, et al. The AMPAR Antagonist perampanel attenuates traumatic brain injury through anti-oxidative and anti-inflammatory activity [J]. Cell Mol Eurobiol, 2017, 37(1): 43-52.

[16] Rogawski M A. Revisiting AMPA receptor as an antiepileptic drug target [J]. Epilepsy Curr, 2011, 11(2): 56-63.

[17] Satlin A, Kramer L D, Laurenza A. Development of Perampanel in epilepsy [J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2013, 5(197): 3-8.

[18] Schulze-Bonhage A. Perampanel for epilepsy with partial-onset seizure: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(8): 1329-1337.

[19] Krauss G L, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: from phase III extension study 307 [J]. Epilepsia, 2014, 55(7): 1058-1068.

[20] Krauss G L, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: from phase III extension study 307 [J]. Epilepsia, 2014, 55(7): 1058-1068.