

基于FAERS数据库的左乙拉西坦不良事件信号挖掘与分析

王新茗^{1#}, 王凤玲^{1#}, 黄玲¹, 李燕¹, 蒋婷¹, 郑玲利¹, 陈力^{2, 3, 4*}

1. 成都医学院第一附属医院 药学部, 四川 成都 610500

2. 四川大学华西第二医院 药学部, 四川 成都 610041

3. 四川大学华西第二医院 循证药学中心, 四川 成都 610041

4. 四川大学华西第二医院 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 通过对抗癫痫药物左乙拉西坦不良事件(ADE)信号的挖掘分析, 以期为临床安全合理用药提供参考。**方法** 采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)和综合标准法(MHRA)对2017年1季度至2021年3季度美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)中左乙拉西坦的ADE报告进行数据挖掘及分析。**结果** 分析处理数据后共得到622个有效信号, 涉及24个系统器官, 主要集中在各类神经系统疾病、精神病类、妊娠期及产褥期及围产期状况等方面, 发现说明书中未出现的信号累及器官系统有6个。**结论** 基于FAERS数据库对左乙拉西坦ADE信号挖掘可促进左乙拉西坦的安全、合理使用。

关键词: 左乙拉西坦; 比例失衡法; 药品不良事件; FDA不良事件报告系统; 抗癫痫药物

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)01-0146-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.020

Data mining and analysis of adverse drug events signals for levetiracetam based on FAERS database

WANG Xinming¹, WANG Fengling¹, HUANG Ling¹, LI Yan¹, JIANG Ting¹, ZHENG Lingli¹, CHEN Li^{2,3,4}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

2. Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

3. Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To provide reference for clinical safe and rational drug use through mining and analysis of adverse drug event (ADE) signals of levetiracetam. **Methods** The reporting odds ratio (ROR) method and the Medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) method were used to mine and analyze the ADE reports of levetiracetam which included 19 quarter from the first quarter of 2017 to third quarter of 2021 of FDA adverse events reporting system (FAERS). **Results** A total of 622 valid signals were obtained, involving 24 system organs, mainly focusing on nervous system disorders, psychiatric disorders, pregnancy, puerperium and perinatal conditions, and 6 organ systems that did not appear in the instruction. **Conclusion** Signal mining of levetiracetam ADE based on FAERS database can promote safe and rational use of levetiracetam.

Key words: levetiracetam; measures of disproportionality; adverse drug event; FDA adverse drug event reporting system; antiepileptic drugs

左乙拉西坦是1种新型的抗癫痫药物, 主要通过突触囊泡蛋白2A(SV2A)结合, 增加大脑

中 γ -氨基丁酸(GABA)的浓度, 从而抑制神经元异常放电^[1]。左乙拉西坦作为1种广谱抗癫痫药, 已

收稿日期: 2022-07-07

基金项目: 四川省科技厅项目(2019JDR0163); 四川省教育厅项目(16ZA0290)

#共同第一作者: 王新茗, 男, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 523480975@qq.com

王凤玲, 女, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 893090224@qq.com

*通信作者: 陈力, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 13674852@qq.com

被批准作为儿童和成人的部分和全身性强直阵挛发作的控制药物,同时左乙拉西坦可治疗难治性癫痫^[2],以及用于耐药癫痫患者的附加治疗^[3]。左乙拉西坦常见的不良反应涉及神经系统及精神类反应等,目前左乙拉西坦上市后的安全性数据仍不完善。美国食品药品监督管理局(FDA)的不良事件报告系统(FAERS)是免费开放的数据库,收集了众多药品不良事件(ADE)报告,FAERS常作为ADE信号挖掘研究的数据来源之一。本研究基于FAERS数据库对左乙拉西坦相关ADE进行数据挖掘,分析患者使用数据、ADE记录、药物使用记录,考察真实世界中使用左乙拉西坦ADE发生情况,为国内左乙拉西坦的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于2004年开始对外公开的FAERS数据库(每季度更新1次),选自2017年第1季度至2021年第3季度共19个季度的数据,导入MySQL软件后,以“levetiracetam”“Elepsia XR”“Keppra”“Keppra XR”“levetiracetam in sodium chloride”“spritam”为关键词与drugname进行匹配,根据个人记录进行去重。

1.2 方法

1.2.1 标准化 通过特定的字典或术语集将ADE报告重新编码,使复杂多样的ADR描述用语规范

化,以便统计研究。本研究通过ICH国际医学用语词典(Med DRA 24.0)的系统器官分类(SOC)及首选术语(PT)对ADE进行标准化阐述和分类,以SOC和PT为研究对象。

1.2.2 计算公式 采用ADE监测中常用的数据挖掘方法报告比值比(ROR)法^[4-5]和综合标准法(MHRA)计算左乙拉西坦ADE信号的ROR值及比例报告比值比(PRR),计算方式见表1和2。计算使用WPS office 2019软件。

2 结果

2.1 左乙拉西坦ADE报告基本情况

提取FAERS数据库2017年第1季度至2021年第3季度,共19个季度的ADE数据,在剔除重复报告后,得到ADE背景信号6 900 469条,其中以左乙拉西坦为首要怀疑药物的ADE报告共61 726例次,患者21 006例。左乙拉西坦ADE报告患者的性别、年龄、国家等基本信息见表3。

表1 比例失衡法四格表

Table 1 Four fold table of measures of disproportionality

药品种类	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表2 ROR法与MHRA公式及阈值

Table 2 Formulas and threshold values of ROR and MHRA

方法	公式	阈值
ROR	$ROR=a/c/(b/d)$	$a \geq 3$
	$ROR\ 95\%CI=e^{[\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}]}$	ROR的95%CI下限>1,则提示生成1个信号
MHRA	$PRR=a/(a+b)/[c/(c+d)]$	$a \geq 3$
	$\chi^2=(ad-bc)^2/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	PRR值>2, $\chi^2 > 4$,则提示生成1个信号

2.2 左乙拉西坦ADE信号累及系统器官分类

根据需要满足的条件,将再次筛选后的左乙拉西坦ADE信号进行统计分析,使用Med DRA SOC将有信号的PT进行分类,去除各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题和社会环境等与药品无关的信号43个,最终得到有效的信号622个和对应的24个SOC,根据报告数列出前50位ADE信号见表4。排名前3位的ADE信号分别为惊厥发作、全身强直性

阵挛性癫痫发作、自发流产。排名前3位的SOC分别为各类神经系统疾病、精神病类、妊娠期及产褥期及围产期状况,各项SOC占比,见表5。

3 讨论

本研究通过挖掘FAERS数据库,发现左乙拉西坦的ADE信号与文献报道的相似^[6-7],证明了本研究方法的可靠性。

表3 左乙拉西坦ADE报告的基本信息
Table 3 Basic information of ADE reports about levetiracetam

基本信息	分类	ADE例数	构成比/%
性别	男	7 055	33.59
	女	9 844	46.86
	未知	4 107	19.55
年龄段	<18岁	3 031	14.43
	18~64岁	6 266	29.83
	≥64岁	2 535	12.07
	未知	9 174	43.67
国家	美国	6 898	32.84
	德国	2 512	11.96
	英国	2 366	11.26
	意大利	1 438	6.85
	法国	1 083	5.16
	其他国家	6 709	31.94
	未知		
报告者	医师	7 949	37.84
	药师	1 020	4.86
	其他卫生专业人员	6 084	28.96
	消费者	5 796	27.59
	律师	18	0.09
	未知	139	0.66

3.1 癫痫、惊厥发作及耐药

神经系统、精神类不良反应是抗癫痫药物比较常见的不良反应,本研究发现左乙拉西坦癫痫、惊厥及耐药等相关信号占比较高,可能的原因之一是左乙拉西坦是被用于治疗难治性癫痫的药物,与药物的治疗失败有关^[2],目前难治性癫痫发病机制以及抗癫痫药物耐药的机制尚不明确,但学者们已经提出了许多试图解释的假说,包括靶点改变假说^[8]、转运蛋白^[9-10](脑外排转运蛋白的过度表达)、药动学变化假说^[11]、内在严重性假说^[12](癫痫的严重程度与药物反应性有关)、异常神经网络的形成^[13]、基因变异假说^[14](遗传多态性)等,许多假说还存在争议,故还需要更多的研究来证明。对于左乙拉西坦是否能够通过个体化给药提高有效性和安全性,已有研究推荐合适的血药浓度范围^[15-16],但对于难治性癫痫患者进行左乙拉西坦血药浓度监测的价值目前还存有争议^[17-18]。

3.2 左乙拉西坦对妊娠期妇女的影响

在挖掘的ADE信号中,妊娠期、产褥期及围产期状况占比也较高,包括自发流产、死产、分娩提前等。1项欧洲EURAP的前瞻性研究纳入了8种常用的抗癫痫药物,单独使用左乙拉西坦的流产发生率为8.3%,死产发生率为0.3%^[19],单独使用不同抗癫痫药的发生率相似,多药联合治疗以及父母有先天性畸形病史也是导致胎儿死亡的危险因素。印度的1项前瞻性研究表明,妊娠期使用左乙拉西坦的妇女,自发流产率为6.4%,优势比(OR)为1.99(95%CI为0.29~13.69)与其他抗癫痫药物相比相对较低^[20]。

为8.3%,死产发生率为0.3%^[19],单独使用不同抗癫痫药的发生率相似,多药联合治疗以及父母有先天性畸形病史也是导致胎儿死亡的危险因素。印度的1项前瞻性研究表明,妊娠期使用左乙拉西坦的妇女,自发流产率为6.4%,优势比(OR)为1.99(95%CI为0.29~13.69)与其他抗癫痫药物相比相对较低^[20]。

本研究同时也挖掘出左乙拉西坦致畸以及婴儿出生后的各种先天性疾病的相关信号。1项前瞻性研究显示,纳入妊娠期使用左乙拉西坦的妇女468例,共有444例活产,其中有46例婴儿患有先天性畸形。总患病率为10.4%(95%CI为7.7%~13.6%),单独使用左乙拉西坦导致先天性畸形的比例为9.4%(95%CI为6.4%~13.2%),左乙拉西坦联合其他药物治疗导致先天性畸形的比例为12.6%(95%CI为7.5%~19.4%)^[21]。EURAP的前瞻性研究纳入1999年6月20日—2016年5月20日期间暴露于抗癫痫药物的孕妇,并完成出生后1年期随访,使用左乙拉西坦的妇女599例,发生先天性畸形17例,发生率2.8%(95%CI为1.7%~4.5%)^[22],发生率相对较低。先天性畸形风险主要与前3个月使用药物有关,但抗癫痫药物可能会影响整个妊娠期胎儿认知和行为发育,Shallcross等^[23-24]研究了妊娠期间使用抗癫痫药物的妇女,其胎儿出生后2岁、3岁时的认知水平,发现胎内曾暴露于丙戊酸钠的婴儿认知发育受到显著影响,曾暴露于左乙拉西坦的婴儿与未暴露的婴儿相比,认知水平无差异,未显著增加相关风险,目前认为左乙拉西坦仍然是抗癫痫药物中致先天性畸形影响较小的药物^[25-27]。

本研究发现左乙拉西坦妊娠安全性的信号数值高,可能的原因是左乙拉西坦的妊娠安全性相对较好^[25-27],导致使用左乙拉西坦妊娠期妇女较多。而妊娠期妇女使用哪个抗癫痫药物更安全,期待未来更多的临床研究数据。目前指南建议癫痫妇女尽量使用专科医生推荐的单药的最小剂量,为降低抗癫痫药物对胎儿神经发育的影响,可备孕开始时每天服用叶酸直至早孕期结束^[28-29],妊娠过程中也需要对胎儿发育进行监测。

3.3 横纹肌溶解症

以往认为左乙拉西坦发生横纹肌溶解是非常罕见的^[30]。但本研究发现横纹肌溶解及肌酸激酶升高报告数在前50位,似乎并不罕见,提示临床在使用左乙拉西坦时应当注意这种潜在的严重不良反应,特别是对接受多药治疗的癫痫患者^[31]。目前

表4 左乙拉西坦报告数前50位的ADE信号

Table 4 Top 50 ADE in descending order of signal report of levetiracetam

序号	首选术语	报告例次	ROR		序号	首选术语	报告例次	ROR	
			95%CI	χ^2				95%CI	χ^2
			下限					下限	
1	惊厥发作*	3 963	29.64	85 146.75	26	死产*	173	28.33	4 806.22
2	全身强直阵挛性癫痫发作	1 034	48.73	42 079.60	27	先天性异常*	161	21.30	3 393.78
3	自发流产*	867	20.29	15 360.74	28	情绪改变*	160	4.97	620.74
4	癫痫	751	24.20	16 086.11	29	早产儿*	160	3.62	387.34
5	癫痫持续状态	611	52.19	27 374.95	30	精神病性障碍*	157	4.94	604.79
6	嗜睡	607	2.57	669.36	31	失忆症*	153	1.94	108.33
7	药物相互作用	542	2.85	744.38	32	全血细胞减少症	148	2.24	147.83
8	抑郁	504	2.00	315.07	33	反常药物反应*	147	30.22	4 407.21
9	横纹肌溶解	480	11.83	4 964.61	34	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	146	3.65	362.36
10	攻击	459	9.31	3 613.51	35	对非适应症用药无效	142	1.78	81.26
11	易激惹	427	5.97	1 933.21	36	出生体重偏轻的婴儿*	136	10.77	1 407.12
12	愤怒*	358	9.69	3 010.05	37	分娩提前*	134	4.25	423.76
13	部分性癫痫发作	336	65.04	18 876.09	38	小样儿*	125	18.77	2 372.82
14	多重耐药性*	327	109.99	27 807.35	39	白细胞减少症	118	1.76	68.20
15	激越*	303	3.62	680.28	40	治疗不服从*	114	1.68	58.10
16	癫痫小发作	301	67.49	17 562.29	41	先兆*	112	57.43	6 150.48
17	自杀想法	269	2.57	326.63	42	房间隔缺损*	108	11.11	1 185.85
18	异常行为	264	6.64	1 435.19	43	幻觉,视觉	108	4.53	386.46
19	心情波动	239	6.45	1 261.16	44	情感障碍*	107	9.56	992.10
20	认知障碍*	203	3.43	436.02	45	失语*	106	2.71	165.91
21	局灶性认知障碍性癫痫发作	197	76.85	13 147.83	46	谵妄*	105	2.44	133.72
22	精神性癫痫发作	197	165.04	22 765.39	47	血肌酸磷酸激酶升高	101	3.53	251.22
23	注意障碍	185	2.73	267.45	48	肌阵挛*	100	6.58	595.79
24	行为障碍*	181	24.31	4 311.96	49	脑病*	99	3.12	201.37
25	耐药*	175	4.03	493.69	50	肝细胞损伤*	96	2.77	159.01

*未在左乙拉西坦说明书中出现的ADE

* ADE which not appear in the instruction of levetiracetam

发生该不良反应机制尚不明确,患者在发生横纹肌溶解时常伴随肌酸激酶升高,同时肌酸激酶升高在本研究中也在前50位,建议在接受左乙拉西坦治疗时注意监测肌酸激酶水平及肾功能^[32]。

3.4 其他ADE信号

本研究通过数据挖掘,同时也发现了部分新的ADE信号,在前50位PT中占比52%,也挖掘出心脏器官疾病,各种良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),内分泌系统疾病,血管与淋巴管类疾病,生殖系统及乳腺疾病等说明书未记载的ADE系统信号,弥补了上市前部分临床研究数据缺乏的情况。

3.5 本研究的意义与局限性

FAERS数据库来源于真实世界,样本量大,但由于是自发呈报的系统,数据库存在数据缺失、错误及质量不高等情况,且人群以欧美人群为主,不一定能真实反映中国人群的ADE发生情况,可能会导致研究结果出现误差。由于缺乏使用药品的基线数据,对于不良反应的发生率无法估计,无法准确估计真实世界中妊娠期妇女使用左乙拉西坦的安全风险。但FAERS数据库目前仍然是研究药物真实世界安全性数据非常有价值的工具,本研究基于FAERS数据库,利用ROR法和MHRA法对左乙拉西坦上市后的相关ADE报告进行数据挖掘,获得常见ADE信号及其累及系统与说明书具

表5 SOC项下左乙拉西坦的ADE信号监测
Table 5 SOC involved ADE signals of levetiracetam

SOC	ADE信号数	ADE报告例次	ADE报告数构成比/%
各类神经系统疾病	124	10 924	41.73
精神病类	108	5 928	22.64
妊娠期、产褥期及围产期状况	33	1 963	7.50
全身性疾病及给药部位各种反应	32	1 762	6.73
各种先天性家族性遗传性疾病*	120	1 618	6.18
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	12	670	2.56
各类检查	34	552	2.11
皮肤及皮下组织类疾病	16	527	2.01
血液及淋巴系统疾病	9	397	1.52
肝胆系统疾病	7	281	1.07
代谢及营养类疾病	12	208	0.79
感染及侵染类疾病	28	205	0.78
各类损伤、中毒及操作并发症	7	164	0.63
呼吸系统、胸及纵膈疾病	11	164	0.63
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)*	14	160	0.61
心脏器官疾病*	9	106	0.40
眼器官疾病	8	96	0.37
免疫系统疾病	5	87	0.33
胃肠系统疾病	10	83	0.32
肾脏及泌尿系统疾病	5	74	0.28
内分泌系统疾病*	4	69	0.26
血管与淋巴管类疾病*	4	65	0.25
生殖系统及乳腺疾病*	6	45	0.17
耳及迷路类疾病	4	31	0.12
总计	622	26 179	100.00

*未在左乙拉西坦说明书中出现的SOC

* SOC which not appear in instruction of levetiracetam

有一致性,证实了本研究方法的可靠性。临床使用左乙拉西坦时除了警惕说明书记载的神经系统、精神类不良反应外,还需警惕如横纹肌溶解、良/恶性及性质不明的肿瘤、心脏器官疾病、内分泌系统疾病等不良反应,虽然左乙拉西坦被认为是妊娠合并癫痫时较为安全的药物之一,但本研究高强度的ADE信号提示妊娠期妇女使用左乙拉西坦仍需警惕其对胎儿的影响。本研究一定程度上弥补了左乙拉西坦上市后的安全性数据,为临床安全合理使用左乙拉西坦提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王麒淞,李杰.左乙拉西坦与精神行为异常[J].国际神经病学神经外科学杂志,2021,48(3):307-310.
Wang Q S, Li J. Association of levetiracetam with mental

and behavioral disorders [J]. J Int Neurol Neurosurg, 2021, 48(3): 307-310.

- [2] Manreza M L G, Pan T A, Carbone E Q, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2021, 79(4): 290-298.
- [3] Mbizvo G K, Chandrasekar B, Nevitt S J, et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 6(6): CD001901.
- [4] 吴攀,舒亚民,何绪成,等.基于FAERS数据库的司维拉姆和碳酸镧不良事件信号挖掘研究[J].中南药学,2022,20(2):435-440.
Wu P, Shu Y M, He X C, et al. Adverse drug events of sevelamer and lanthanum carbonate based on the FAERS database [J]. Central South Pharm, 2022, 20(2): 435-440.
- [5] 李莉,杨卓,蔡江晖,等.基于FAERS数据库的贝利尤单抗ADE风险信号挖掘[J].中国药房,2021,32(24):

- 3024-3030.
- Li L, Yang Z, Cai J H, et al. ADE risk signal mining related to belimumab based on the FARES database [J]. *China Pharm*, 2021, 32(24): 3024-3030.
- [6] Tekgül H, Gencpinar P, Çavuşoğlu D, et al. The efficacy, tolerability and safety of levetiracetam therapy in a pediatric population [J]. *Seizure*, 2016, 36: 16-21.
- [7] Hilgers A, Schaefer M. Systematic adverse drug reaction monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using routine clinical data of inpatients [J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2016, 3(2): 209-221.
- [8] Remy S, Gabriel S, Urban B W, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(4): 469-479.
- [9] Feldmann M, Koepp M. ABC transporters and drug resistance in patients with epilepsy [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(38): 5793-5807.
- [10] Hung C C, Chen C C, Lin C J, et al. Functional evaluation of polymorphisms in the human *ABCB1* gene and the impact on clinical responses of antiepileptic drugs [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(5): 390-402.
- [11] Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 5): 140-149.
- [12] Janmohamed M, Brodie M J, Kwan P. Pharmacoresistance-Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 107790.
- [13] Fang M, Xi Z Q, Wu Y, et al. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: Neural network hypothesis [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(6): 871-876.
- [14] Yu L, Liao W P, Yi Y H, et al. ABCB1 G2677T/A polymorphism is associated with the risk of drug-resistant epilepsy in Asians [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 100-108.
- [15] Patsalos P N, Spencer E P, Berry D J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526-548.
- [16] 李琳, 黄桦, 吴迪, 等. 左乙拉西坦血药浓度影响因素探讨及参考区间的初步建立 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(6): 643-645.
- Li L, Huang H, Wu D, et al. Reference range of levetiracetam plasma concentration and its influencing factors in our hospital [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2018, 34(6): 643-645.
- [17] Sheinberg R, Heyman E, Dagan Z, et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(6): 624-628.
- [18] Giroux P C, Salas-Prato M, Théorêt Y, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: Lack of correlation between plasma concentration and efficacy [J]. *Seizure*, 2009, 18(8): 559-563.
- [19] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP [J]. *Neurology*, 2015, 85(7): 580-588.
- [20] Trivedi M, Jose M, Philip R M, et al. Spontaneous fetal loss in women with epilepsy: Prospective data from pregnancy registry in India [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 146: 50-53.
- [21] Scheuerle A E, Holmes L B, Albano J D, et al. Levetiracetam pregnancy registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations [J]. *Birth Defects Res*, 2019, 111(13): 872-887.
- [22] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: A prospective cohort study of the EURAP registry [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6): 530-538.
- [23] Shallcross R, Bromley R L, Irwin B, et al. Child development following *in utero* exposure: Levetiracetam vs sodium valproate [J]. *Neurology*, 2011, 76(4): 383-389.
- [24] Shallcross R, Bromley R L, Cheyne C P, et al. *In utero* exposure to levetiracetam vs valproate: Development and language at 3 years of age [J]. *Neurology*, 2014, 82(3): 213-221.
- [25] Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 246-252.
- [26] Weston J, Bromley R, Jackson C F, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11(11): CD010224.
- [27] Chaudhry S A, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: A systematic review [J]. *Reprod Toxicol*, 2014, 46: 40-45.
- [28] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(6): 539-544.
- Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy. Chinese guidelines for the management of women with epilepsy during periconceptional period [J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(6): 539-544.
- [29] 李洪葳, 尹倩, 钟梅. 英国皇家妇产科医师学会(RCOG)

- "妊娠期癫痫指南2016版"要点解读 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(8): 629-633.
- Li H W, Yin Q, Zhong M. Interpretation on royal college of "Obstetricians and gynaecologists guideline for epilepsy in pregnancy (2016)" [J]. Prog Obstet Gynecol, 2017, 26(8): 629-633.
- [30] Thomas L, Mirza M M F, Shaikh N A, et al. Rhabdomyolysis: A rare adverse effect of levetiracetam [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(8): e230851.
- [31] Carnovale C, Gentili M, Antoniazzi S, et al. Levetiracetam-induced rhabdomyolysis: Analysis of reports from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System database [J]. Muscle Nerve, 2017, 56(6): E176-E178.
- [32] Incecik F, Herguner O M, Besen S. Effect of levetiracetam usage on serum creatine phosphokinase concentration in patients with epilepsy [J]. J Pediatr Neurosci, 2020, 15(2): 81-85.

[责任编辑 刘东博]

·公益广告·

