

布瓦西坦致儿童不良反应的文献分析

马胜男¹, 范宏光², 张建红¹, 史海雯¹, 李昌军¹

1. 天津市第四中心医院 药剂科, 天津 300140

2. 天津市第四中心医院 神经内科, 天津 300140

摘要: **目的** 分析布瓦西坦致儿童不良反应(ADR)的一般规律及特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 以“布瓦西坦”“布立西坦”“不良反应”和“副作用”等为中文检索词, 以“Brivaracetam”“adverse reaction”“adverse effects”“ADR”和“side effect”等为英文检索词, 对中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、PubMed、Web of Science和Embase等数据库进行文献检索, 检索时限均为数据库建库起至2024年1月31日。对纳入研究患者性别、年龄、用药情况、联合用药、ADR临床表现等进行统计分析。**结果** 共纳入文献13篇, 纳入病例849例, 其中男性458例(53.9%)、女性391例(46.1%), ADR共累及6个系统/器官, 以神经系统(39.22%)和精神疾病(31.86%)为主, 包括嗜睡、癫痫发作恶化、抽搐、易怒、攻击性、精神运动机能亢进、行为问题等。大多数ADR是可逆且预后良好的, 但仍有部分患者在进行干预治疗后产生了不良结局, 甚至死亡。**结论** 布瓦西坦可致儿童严重ADR的发生, 临床应关注该药的合理使用, 加强用药监护和随访, 以确保患者临床用药安全。

关键词: 布瓦西坦; 儿童; 癫痫; 药品不良反应; 神经系统; 精神疾病

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)05-1079-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.018

Literature analysis of adverse drug reactions caused by brivaracetam in children

MA Shengnan¹, FAN Hongguang², ZHANG Jianhong¹, SHI Haiwen¹, LI Changjun¹

1. Department of Pharmacy, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

2. Department of Neurology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

Abstract: **Objective** To analyze the general rules and characteristics of adverse drug reactions caused by brivaracetam in children, and to provide reference for clinical safety of drug use. **Methods** Clinical trial studies and case reports of adverse drug reactions caused by brivaracetam in children were searched from PubMed, CNKI, WanFang Data and VIP. The time limit for the search was from the establishment of the databases to January 31, 2024. The gender, age, usage and dosage of brivaracetam, combined drug use and ADR clinical manifestations of patients were statistically analyzed. **Results** A total of 13 literatures were included, with a total of 849 patients, including 458 males (53.9%) and 391 females (46.1%). ADR involved 6 systems/organs, which were mainly nervous system (39.22%) and mental diseases (31.86%), such as somnolence, seizure worsening, convulsion, irritability, aggression, psychomotor hyperactivity, behavioral problems. The most of ADR are reversible and have a good prognosis, but some patients still have adverse outcomes or even death after active treatment. **Conclusions** Brivaracetam can cause serious ADR in children. Clinical attention should be paid to the rational use of brivaracetam, and the monitoring and follow-up should be strengthened to ensure the safety of patients.

Key words: brivaracetam; children; epilepsy; adverse drug reactions; nervous system; mental diseases

癫痫发作是由于脑神经元异常过度、同步化放电所引起的神经功能的阵发性改变^[1]。癫痫是一种以具有持久性的致病倾向为特征的脑部疾病,也是儿童最常见的慢性神经系统疾病,0.5%~1%的儿童

收稿日期: 2024-02-06

基金项目: 天津市卫生健康委中医中西医结合科研课题(2023219);天津市第四中心医院2021年度优秀青年人才重点培养项目(tjd-szxy20210023)

第一作者: 马胜男(1986—),女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: jane6386812@126.com

童深受其影响^[2]。癫痫的治疗包括抗癫痫药物、癫痫手术、迷走神经刺激、生酮饮食以及靶向治疗。抗癫痫药物治疗是目前癫痫治疗中最主要的治疗方案。

布瓦西坦又名布立西坦,具有左乙拉西坦衍生物的类似结构,能够以高亲和力结合中枢突触囊泡蛋白(SV2A)^[3]。布瓦西坦对SV2A的亲和力是左乙拉西坦的10~30倍,且具有更高的血脑屏障通透性^[4]。布瓦西坦于2016年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于辅助治疗成人(≥ 16 岁)局灶性癫痫。2018年,美国批准年龄 ≥ 4 岁的癫痫患者为布瓦西坦的辅助治疗和单药治疗的适用人群^[5]。目前美国FDA批准布瓦西坦片剂、口服溶液、静脉注射剂可作为单药疗法或辅助疗法用于年龄低至1个月大的患者^[6],治疗部分发作性癫痫。根据国家药品监督管理局(NMPA)进口药品目录显示布瓦西坦所有原研制剂未在中国境内上市,目前也尚无医药企业获得布瓦西坦仿制药生产资格,但布瓦西坦原研制剂及仿制药均已提交上市申请,部分已进入III期临床试验^[7]。

布瓦西坦适用人群范围广,特别是对于使用抗癫痫药治疗未能充分控制癫痫发作的患者有效,长期用药后仍表现出良好的临床效应^[8-11]。大量的临床研究显示,与左乙拉西坦相比,布瓦西坦的副作用较轻微,常报告的不良反应(ADR)是嗜睡、镇静、头晕、疲劳等,精神不良反应的发生率相对较低,大多数ADR程度为轻度到中度^[12-14]。在儿童临床试验中,发现儿科患者中的安全性与成人患者相似,但行为相关不良事件在儿童试验中更易出现^[15]。因此,本研究以国内外布瓦西坦临床试验研究报道的安全性数据及ADR病例报道为基础,探讨其在儿童群体中使用的相关ADR临床表现和特点,从而为布瓦西坦在我国儿科领域的应用与推广提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“布瓦西坦”“布立西坦”“不良反应”和“副作用”等为中文检索词,以“Brivaracetam”“adverse reaction”“adverse effects”“ADR”和“side effect”等为英文检索词,对中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、PubMed、Web of Science和Embase等数据库进行文献检索,检索时限均为数据库建库起至2024年1月31日。

1.2 文献纳入标准

国内外公开发表的布瓦西坦安全性的药物临床试验研究和病例报道(含病例系列研究和个案报道)。

1.3 文献排除标准

①综述等非病例报道文献;②描述不详、重复发表或含重复病例的文献、动物实验、会议论文及与目标人群不一致的文献。

1.4 资料提取与统计学方法

采用回顾性分析的方法,提取纳入文献的信息,包括第一作者及发表年份、研究类型、研究国家或地区、患者类型、性别、年龄、布瓦西坦的用法用量、ADR累及系统/器官及主要临床表现等。采用美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版^[16]进行ADR严重程度分级,并按系统器官分类(SOC)进行ADR分类,采用WPS Excel 2023软件录入数据,并对上述信息进行统计和描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

共纳入13篇文献,全部为英文文献,均收录于PubMed数据库,包括5篇临床试验研究及8篇回顾性观察研究。使用布瓦西坦的患者共计849例,其中男性458例(53.9%)、女性391例(46.1%)。纳入研究基本信息见表1。

2.2 治疗期间出现的不良事件(TEAE)累及系统/器官及临床表现

TEAE是指在给药后出现的任何不利的医学事件。本研究发现,布瓦西坦在儿童中应用的TEAE以感染和传染性疾病、神经系统、消化系统、全身性损害为主,所致严重治疗期间出现的不良事件(sTEAE)以神经系统、全身性损害、感染和传染性疾病为主。TEAE及sTEAE累及系统/器官及临床表现见表2、3(同一患者可同时发生多种TEAE或sTEAE,故合计值 $>$ 患者总数)。

2.3 ADR累及系统/器官及临床表现

TEAE是出现在治疗期间的、但在治疗前未曾发生或比治疗前明显恶化的事件,若此类不良事件经评价,与试验用药品之间的因果关系至少有一个合理的可能性,即不能排除相关性,则称为ADR。布瓦西坦在儿童中应用导致的ADR以神经系统、精神疾病、消化系统、全身性损害为主,所致严重不良反应(sADR)以神经系统、精神疾病为主。ADR及sADR累及系统/器官及临床表现见表4、5。

表 1 纳入研究基本信息
Table 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	国家或地区	原患疾病	n/例	性别/例 (女性/男性)	年龄	用法用量	随访时长/周	联合用药(抗癫痫药物/种)
Patel 2020 ^[17]	IIa 期临床试验	美国、墨西哥、比利时、捷克共和国、波兰和西班牙	癫痫	149	65/84	1 个月~16 岁	3.85 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	192	2.1±1.0
Liu 2019 ^[18]	IIa 期临床试验	美国、墨西哥、比利时、捷克共和国、波兰和西班牙	癫痫	99	51/48	1 个月~16 岁	≥8 岁患者约为 0.8、1.6、3.2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; <8 岁患者约为 1.0、2.0、4.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	8	1~3
Farkas 2021 ^[19]	II 期临床试验	捷克共和国, 德国, 匈牙利、意大利、墨西哥、西班牙和美国	癫痫	50	24/26	1 个月~16 岁	(1.1±0.3)mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	10	49 例 ≥1
Pressler 2023 ^[20]	II/III 期临床试验	英国、德国、美国	新生儿癫痫发作	6	4/2	1~6 d	0.5 mg·kg ⁻¹ , 每天 2 次	0.3	4 例 ≥1
Lagae 2023 ^[21]	III 期临床试验	北美、拉丁美洲和欧洲的 46 个地点	局灶性癫痫	257	116/141	4~17 岁	最大剂量 5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	480	255 例 ≥1
Schubert-Bast 2018 ^[22]	回顾性研究	德国	局灶性癫痫	34	19/15	≤17 岁	左乙拉西坦转换为布瓦西坦:(156.3±62.8) mg; 未暴露于左乙拉西坦:(116.1±41.1)mg	12	1.6±0.7
Nissenkorn 2019 ^[23]	回顾性研究	以色列	癫痫	31	10/21	6.9~20 岁	3.8±1.8 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	12	2.1±1.25
Visa-Reñé 2020 ^[24]	回顾性研究	西班牙	局灶性或广泛性癫痫	46	31/15	≤18 岁	2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	48	2
Russo 2021 ^[25]	回顾性研究	意大利	癫痫性脑病和难治性局灶性癫痫	8	4/4	≤14 岁	3.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	32	2.3
Gowda 2021 ^[26]	回顾性研究	印度	难治性癫痫	38	13/25	≤18 岁	2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	48	/
McGuire 2021 ^[27]	回顾性研究	美国	难治性癫痫	20	14/6	4~20 岁	3.9 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	28	2.2
Ferragut Ferretjans 2021 ^[28]	回顾性研究	西班牙	癫痫	66	23/43	1~16 岁	最大剂量 4.3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	12	63 例 ≥1
Russo 2022 ^[29]	回顾性研究	意大利	严重耐药癫痫	45	17/28	≤17 岁	最大剂量 4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	24	—

2.4 死亡病例情况

纳入的 13 项研究中, 共计出现 9 例死亡病例, 具体情况见表 6。

3 讨论

3.1 性别与年龄

本研究纳入使用布瓦西坦的患者共计 849 例,

表 2 TEAE 累及系统/器官及主要临床表现

Table 2 Systems or organs involved in TEAE and their clinical manifestations

累及系统/器官	例次	构成比/%	临床表现(例次)
感染和传染性 疾病	403	38.02	鼻咽炎(112)、咽炎(93)、咽扁桃体炎(62)、上呼吸道感染(47)、肠胃炎(31)、流感(29)、支 气管炎(28)、耳部感染(1)
神经系统	232	21.89	癫痫(84)、嗜睡(77)、头痛(56)、癫痫发作恶化(7)、头晕(5)、失眠(2)、认知障碍(1)
消化系统	188	17.74	呕吐(78)、腹泻(55)、食欲下降或食欲增加(54)、恶心(1)
全身性损害	121	11.42	发热(105)、死亡(9)、疲劳(7)
精神疾病	56	5.28	易怒(42)、攻击性(6)、行为障碍(3)、精神运动机能亢进(3)、精神病(1)、情绪波动(1)
呼吸和胸部 系统	53	5.00	咳嗽(52)、呼吸暂停(1)
皮肤及附件 损害	4	0.38	皮疹(3)、瘙痒(1)
内分泌系统	1	0.09	高血糖(1)
血液系统	1	0.09	贫血(1)
眼部疾病	1	0.09	干眼(1)

表 3 sTEAE 累及系统/器官及主要临床表现

Table 3 Systems or organs involved in sTEAE and their clinical manifestations

累及系统/器官	例次	构成比/%	临床表现
神经系统	48	55.17	癫痫(23)、癫痫持续状态(12)、全身性强直性阵挛性发作(5)、嗜睡(6)、 惊厥(2)
全身性损害	20	22.99	死亡(9)、发热(6)、脱水(5)
感染和传染性 疾病	12	13.79	肺炎(8)、肠胃炎(4)
消化系统	3	3.45	呕吐(3)
呼吸和胸部 系统	2	2.30	呼吸暂停(1)、咳嗽(1)
精神疾病	2	2.30	易怒(2)

表 4 ADR 累及系统/器官及主要临床表现

Table 4 Systems or organs involved in ADR and their clinical manifestations

累及系统/器官	例次	构成比/%	临床表现
神经系统	80	39.22	嗜睡(55)、癫痫发作恶化(7)、抽搐(6)、失眠(5)、睡眠障碍(3)、头晕(3)认知障碍(1)、
精神疾病	65	31.86	易怒(27)、攻击性(20)、精神运动机能亢进(7)、行为问题(6)、精神混乱(3)、情绪波 动(1)、精神病(1)
消化系统	28	13.73	食欲下降或食欲增加(26)、恶心(1)、腹泻(1)
全身性损害	24	11.76	疲劳(20)、死亡(2)、发热(1)、四肢刺痛(1)
肝胆系统	4	1.96	γ -谷氨酰转移酶升高(4)
皮肤及附件 损害	3	1.47	皮疹(2)、瘙痒(1)

表 5 sADR 累及系统/器官及主要临床表现

Table 5 Systems or organs involved in sADR and their clinical manifestations

累及系统/器官	例次	构成比/%	临床表现
神经系统	6	60.00	嗜睡(2)、癫痫(2)、癫痫持续状态(1)、惊厥(1)
精神疾病	2	20.00	易怒(2)
全身性损害	2	20.00	死亡(2)

表 6 布瓦西坦治疗期间死亡病例的简要细节
Table 6 Brief details of death during brivaracetam treatment

研究	性别	年龄/ 岁	癫痫发作类别	病史	死亡原因	研究者认为是 否与布瓦西坦 治疗相关
Patel 2019 ^[17]	女	6		Cornelia de Lange 综合征	感染性休克和社区获得性肺炎	是
	男	14		主动脉瓣狭窄, 智力低下, 高泌乳素血症, 舞蹈手足 徐动症	致命的循环衰竭	是
Lagac 2023 ^[21]		1.75	原发性全身性 癫痫发作		患者诊断为急性呼吸衰竭, 非食 物性误吸, 循环衰竭; 终止研 究治疗, 随后住院时间延长	否
		0.58	原发性全身性 癫痫发作		患者诊断为社区获得性肺炎, 终 止研究治疗, 同时给予药物治 疗, 随后延长住院时间	否
		2.25	原发性全身性 癫痫发作		患者诊断为吸入性肺炎, 研究治 疗终止, 随后住院时间延长	否
		2.17	原发性全身性 癫痫发作		患者诊断为呼吸暂停, 退出研究 治疗	否
		4.08	局灶性癫痫发作		患者诊断为社区获得性肺炎和 脓毒性休克, 取消研究治疗, 同时给予药物治疗, 随后住院 时间延长	否
		8.50	局灶性癫痫发作		患者诊断为 COVID-19 感染, 导 致 COVID-19 肺炎, 取消研究 治疗, 同时给予药物治疗, 随 后延长住院时间	否
		14.00	局灶性癫痫发作		患者诊断为循环系统衰竭, 退出 研究治疗	否

其中男性 458 例(53.9%)、女性 391 例(46.1%)。收集到的 TEAE 共计 521 例, 发生率为 61.37%。发生的 ADR 共计 235 例, 发生率为 27.68%, 略低于之前文献报道的发生率^[15]。由于观察/试验期间合并多个抗癫痫药物或纳入前使用其他抗癫痫药物, 导致纳入的各项研究 ADR 的发生率存在较大的异质性。

目前布瓦西坦在美国被批准用于 1 个月及以上患者的单一治疗和辅助治疗, 因此用于儿童的临床试验或回顾性研究多为 1 个月以上患者。但 Pressler^[20]将布瓦西坦用于新生儿癫痫, 其中 3 例患者发生了 4 次 TEAE, 但没有一例被认为与布瓦西坦治疗相关; 1 例患者发生了严重的呼吸暂停 TEAE, 需要机械通气, 该 TEAE 被认为与咪达唑仑治疗相关。布瓦西坦用于新生儿的一般耐受性良好, 未发生药物相关不良事件, 但由于纳入的患者数量较少, 关于安全性和耐受性的结果和结论有限。

3.2 联合用药

Moseley^[30]的研究显示, 布瓦西坦与常见的抗癫痫药物(卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英、丙戊酸钠)联合使用时, 并不会引起临床上显著的血药浓度水平变化, 亦无需调整布瓦西坦剂量。本次纳入的部分布瓦西坦临床研究, 治疗期间常同时服用 1~2 种, 甚至 3 种及以上其他类型的抗癫痫药物。有证据表明, 许多抗癫痫药物(如苯妥英、卡马西平、维加巴林、苯二氮卓类、拉莫三嗪、托吡酯等)可导致癫痫发作恶化^[24]。癫痫发作的矛盾性加重在接受综合治疗的难治性癫痫儿童中尤其常见。而不规范的多药联合治疗也可能导致癫痫发作加重^[31], 从而导致神经系统 ADR 发生率升高。

3.3 累及系统/器官和临床表现

TEAE 累及的系统/器官主要以感染和传染性

疾病为主(38.02%),表现为鼻咽炎、咽炎、咽扁桃体炎、上呼吸道感染、肠胃炎、流感、支气管炎等,这与其他抗癫痫药物的临床试验相类似^[32-33]。这些TEAE可能与儿童人群中较高的传染病发病率相关,包括普通感冒或流感等。

布瓦西坦所致ADR可累及多个系统/器官,其中累及神经系统最多(39.22%),主要表现为嗜睡、癫痫发作恶化、抽搐、失眠等。这与之前的研究相类似^[34]。但与左乙拉西坦不同,布瓦西坦不抑制高压钙通道或 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸(AMPA)受体,这表明它可以降低中枢ADR的发生率^[35]。精神疾病同样是布瓦西坦引起的主要ADR之一(31.86%),主要表现为易怒、攻击性、精神运动机能亢进、行为问题、精神混乱等。这与之前布瓦西坦用于成人癫痫治疗的安全性结果相似^[35],但儿童的发生率高于成人,这可能与癫痫患儿中精神及行为问题的发生率高于成人相关^[36]。

布瓦西坦作为新型抗癫痫药物,为儿童癫痫的治疗提供了新选择,但其导致的ADR不容忽视。布瓦西坦在儿童中导致的ADR累及多个器官或系统,其中以神经系统、精神疾病为主,包括嗜睡、癫痫发作恶化、抽搐、易怒、攻击性、精神运动机能亢进、行为问题等。大多数ADR是可逆且预后良好的,但仍有部分患者在进行干预治疗后产生了不良结局,甚至死亡。后续随着该药国内上市后的广泛使用,可能会有更多未知ADR的出现,因此,布瓦西坦在儿童的临床使用过程中需关注以下几点:①了解患儿的年龄、癫痫的病因及类型、癫痫的发病年龄及持续时间、合并疾病、既往用药史等,并根据患儿的个人情况,制定合理的个体化给药方案;②临床药师应加强药学监护,尤其是对于特殊人群、合并用药、重症及合并多种疾病等患者,积极参与临床治疗过程,密切注意患者相关系统/器官的变化,尤其是神经及精神系统的ADR,确保患者用药安全;③若患儿出现精神神经系统方面的症状,需要及时考虑药物相关性,并且采取相应对症治疗措施,避免严重ADR及不良预后的发生;④医务人员应该加强患儿以及家属的用药教育,减少药品不良事件的发生;⑤积极上报布瓦西坦的ADR,以完善其药品说明书,保证儿童抗癫痫临床治疗的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Stafstrom C E, Carmant L. Seizures and epilepsy: An

overview for neuroscientists [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015;7(5):1-19.

[2] Aaberg K M, Gunnes N, Bakken I J, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study [J]. Pediatrics, 2017, 139(5): e20163908.

[3] Coppola G, Iapadre G, Operto F F, et al. New developments in the management of partial-onset epilepsy: Role of brivaracetam [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 643-657.

[4] Nicolas J M, Hannestad J, Holden D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action [J]. Epilepsia, 2016, 57(2): 201-209.

[5] US Food and Drug Administration. Extrapolation of adult efficacy data leads to pediatric indications for 4 seizure drugs [EB/OL]. (2018) [2024-01-15]. <https://www.fda.gov/media/125463/download>.

[6] 北京市食品药品监督管理局信息中心. FDA批准优时比 Briviact(布瓦西坦)用于1月龄及以上儿童癫痫[J]. 首都食品与医药, 2022, 29(5): 4.

Beijing Food and Drug Administration. FDA approved UCB Briviact (brivaracetam) for epilepsy in pediatric patients one month of age and older [J]. Cap Food Med, 2022, 29(5): 4.

[7] 闫森, 张国丽. 抗癫痫药布立西坦制剂研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(2): 146-150.

Yan S, Zhang G L. Research progress of antiepileptic drug brivaracetam preparation [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2022, 38(2): 146-150.

[8] Lince-Rivera I, Córdoba N M, la Rosa J S O. Narrative review of brivaracetam for genetic generalized epilepsies [J]. Seizure, 2022, 103: 72-81.

[9] Snoeren A, Majoie M H J M, Fasen K C F M, et al. Brivaracetam for the treatment of refractory epilepsy in patients with prior exposure to levetiracetam: A retrospective outcome analysis [J]. Seizure, 2022, 96: 102-107.

[10] O'Brien T J, Borghs S, He Q J, 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.

[11] Villanueva V, Laloyaux C, D'Souza W, et al. Effectiveness and tolerability of 12-month brivaracetam in the real world: EXPERIENCE, an international pooled analysis of individual patient records [J]. CNS Drugs, 2023, 37(9): 819-835.

[12] Li K Y, Hsu C Y, Yang Y H. A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(2): 104-114.

[13] Willems L M, van der Goten M, von Podewils F, et al.

- Adverse event profiles of antiseizure medications and the impact of coadministration on drug tolerability in adults with epilepsy [J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(6): 531-544.
- [14] Abaira L, Salas-Puig J, Quintana M, et al. Overnight switch from levetiracetam to brivaracetam. Safety and tolerability [J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16: 100504.
- [15] Song T, Feng L J, Xia Y L, et al. Safety and efficacy of brivaracetam in children epilepsy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1170780.
- [16] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [EB/OL]. (2017-11-27) [2024-01-15]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [17] Patel A D, Badalamenti V, Gasalla T, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures: Interim analysis of pooled data from two open-label trials [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 25: 68-76.
- [18] 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]. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(4): 291-301.
- [19] Farkas M K, Kang H, Fogarasi A, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label trial [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(4): 855-864.
- [20] Pressler R, Boylan G, Dempsey E, et al. Pharmacokinetics and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures: A multicenter, open-label, single-arm study [J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(2): 522-533.
- [21] Lagae L, Klotz K A, Fogarasi A, et al. Long-term safety and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label, follow-up trial [J]. *Epilepsia*, 2023, 64(11): 2934-2946.
- [22] Schubert-Bast S, Willems L M, Kurlmann G, et al. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of focal epilepsy in children and adolescents [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 89: 89-93.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Russo A, Cuteri V, Bansal L, et al. Brivaracetamin treating epileptic encephalopathy and refractory focal epilepsies in patients under 14 years of age [J]. *Iran J Child Neurol*, 2021, 15(4): 95-104.
- [26] Gowda V K, Nagarajan B, Shivappa S K, et al. Effectiveness and safety of brivaracetam in children [J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(5): 506.
- [27] 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.
- [28] Ferragut Ferretjans F, Soto Insuga V, Bernardino Cuesta B, et al. Efficacy of Brivaracetam in children with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106757.
- [29] Russo A, Pruccoli J, Cesaroni C A, et al. Brivaracetam add-on treatment in pediatric patients with severe drug-resistant epilepsy: Italian real-world evidence [J]. *Seizure*, 2022, 102: 120-124.
- [30] Moseley B D, Otoul C, Staelens L, et al. Pharmacokinetic interaction of brivaracetam on other antiepileptic drugs in adults with focal seizures: Pooled analysis of data from randomized clinical trials [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 158: 106218.
- [31] 齐霜, 郑舒畅, 余建东, 等. 抗癫痫药物加重癫痫发作的现状 & 机制研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18 (7): 745-749.
- Qi S, Zheng S C, Yu J D, et al. Recent advance in anti-epileptic drugs aggravating seizures and its mechanisms [J]. *Chin J Neuromed*, 2019, 18(7): 745-749.
- [32] Kirkham F, Auvin S, Moreira J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy for refractory focal-onset seizures in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase-III clinical trial [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 105: 106962.
- [33] Mann D, Antinew J, Knapp L, et al. Pregabalin adjunctive therapy for focal onset seizures in children 1 month to <4 years of age: A double-blind, placebo-controlled, video-electroencephalographic trial [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 617-626.
- [34] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(10): 1079-1111.
- [35] Mumoli L, Palleria C, Gasparini S, et al. Brivaracetam: Review of its pharmacology and potential use as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5719-5725.
- [36] Zhao Q Q, Rathouz P J, Jones J E, et al. Longitudinal trajectories of behavior problems and social competence in children with new onset epilepsy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(1): 37-44.