

专家意见：布立西坦在癫痫治疗中的应用

A.V.斯里尼瓦桑¹, 库马尔·高拉夫^{2,*}, 阿兰达蒂·戈什², 苏克普雷特·辛格²

1 印度 泰米尔纳德邦 MGR 医科大学神经内科

2 印度 海得拉巴 医疗事务, 雷迪博士实验室有限公司

摘要: 癫痫很普遍, 全世界约有 5000 万患者受到影响。印度在癫痫管理方面存在许多治疗差距。在抗癫痫药物 (AED) 中, 布立西坦是一种用于突触囊泡 2A 的高亲和力、选择性和可逆配体, 已被美国食品药品监督管理局批准用于局灶性癫痫发作的单药治疗和辅助治疗。2020 年 4 月举行的一系列会议邀请了印度各地的神经科医生作为小组成员, 回顾了布立西坦的有效性和安全性, 并讨论了在临床环境中使用布立西坦以及使用布立西坦治疗癫痫的驱动因素和障碍。布立西坦作为辅助治疗 16 岁及以上患者局灶性 (部分发作) 癫痫发作具有良好的疗效和耐受性。布立西坦在癫痫患者和癫痫儿童中长期使用是安全的。布立西坦最常见的不良事件与中枢神经系统有关, 包括疲劳、头晕和嗜睡; 这些可能会在治疗期间改善或消退。寻求在常规神经病学实践中使用布立西坦进行癫痫管理的共识 布立西坦是一种更安全的 AED, 行为不良事件较少, 无认知障碍, 并且没有临床相关的药物相互作用或肾脏患者的剂量调整。

关键词: 布立西坦; 癫痫; 粪便发作; 辅助治疗; 抗癫痫药

Expert Opinion: Brivaracetam in Management of Epilepsy

A. V. Srinivasan¹, Kumar Gaurav^{2,*}, Arundhati Ghosh², Sukhpreet Singh²

1 Department of Neurology, MGR Medical University, Tamilnadu, India

2 Medical Affairs, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Hyderabad, India

Abstract: Epilepsy is prevalent with about 50 million patients affected worldwide. There are many treatment gaps in the management of epilepsy in India. Within Anti-epileptic drugs (AED), Brivaracetam, which is a high-affinity, selective, and reversible ligand for synaptic vesicle 2A is approved by the Food and Drug Administration for monotherapy as well as adjunctive treatment of focal seizures. A series of meeting occurring during April 2020 inviting neurologist across India as panel members, reviewed the efficacy and safety of brivaracetam and discussed the use of brivaracetam in clinical settings and the drivers and barriers for the use of brivaracetam in the management of epilepsy. Brivaracetam has good efficacy and tolerability as adjunctive therapy in the treatment of focal (partial onset) seizures in patients 16 years of age and older. Brivaracetam is safe for prolonged use in patients with epilepsy and in children with epilepsy. The most common adverse events with brivaracetam are related to central nervous system and include fatigue, dizziness, and somnolence; these may improve or resolve during treatment. A consensus was sought for the use of brivaracetam in epilepsy management in routine neurology practices Brivaracetam is a safer AED with lesser behavioral AEs, lack of cognitive impairment, and no clinically relevant drug-drug interactions or dose adjustment for renal patients.

Keywords: Brivaracetam; Epilepsy; Focal-onset seizures; Adjunctive therapy; Antiepileptic drugs

1. 引言

癫痫广泛流行, 全世界和印度分别有约 5000 万和 1000 万人受到影响。在印度, 癫痫管理存在 22%至 90%的治疗差距。^[1,2] 用抗癫痫药物 (AEDs) 治疗癫痫是癫痫治疗的主要手段, 70-80%接受单药治疗或联合治疗的患者获得缓解。然而, 尽管使用最佳剂量的 AED 治疗, 仍有 20-30% 的患者继续出现慢性复发性癫痫发作。单药治疗是新诊断癫痫的初始和首选治疗方法。如果 AED 单药治疗不耐受或无效, 下一步是添加或切换到另一种 AED。在印度一家国立医院门诊

接受治疗的 134 名癫痫患者的药物利用研究中, 超过 68% 的癫痫患者接受了多种治疗以治疗癫痫发作。最常用的常规抗癫痫药包括丙戊酸 (37.8%)、卡马西平 (31.1%) 和苯妥英 (20%)。最常用的新型抗癫痫药包括氯巴占 (50.6%), 左乙拉西坦 (21%) 和拉莫三嗪 (18%)。^[3] 经过一段时间的引入, 与传统的 AED 相比, 较新的 AED 具有更有利的不良事件 (AE) 特征。^[4] 安全性是指导癫痫治疗中 AED 选择的关键属性。大约 60% 的患者在接受 AED 治疗时会出现不良反应, 33% 的患者必须更换药物。^[5] 抗癫痫药的不良反应是剂量依赖性和可逆的, 对生活质量有害, 并可能

导致不依从和停止治疗。[6]

需要新的抗癫痫药，以提高疗效和耐受性。

布立西坦是左乙拉西坦的丙基类似物，与突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 具有高亲和力结合。[7] 它被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于单一疗法以及 16 岁及以上患者局灶性癫痫发作的辅助治疗。2018 年，布立西坦被批准作为单一疗法和辅助疗法，用于治疗≥4 岁患者的部分性 (局灶性) 癫痫发作。在欧盟，布立西坦仅被批准作为 16 岁及以上患者局灶性癫痫发作或不伴继发性全身的辅助治疗。[8] 在印度，布立西坦被批准作为辅助疗法治疗部分性癫痫的患者 16 岁及以上。在过去的 1.5 年里，它一直被用于癫痫的管理。本文介绍了专家对使用布立西坦治疗癫痫的意见。

2. 方法论

根据 2020 年 4 月在印度几个地方举行的关于使用布立西坦治疗癫痫的会议，制定了“医学专家意见”，邀请专家审查了布立西坦的现有证据并分享了他们的临床经验，以综合最先进的知识。小组 80% 的同意被认为是一致同意制定专家意见和提出建议。

专家小组的建议和证据质量 (高、中、低) 根据美国预防服务工作组对临床经验中布立西坦净获益程度的评级进行分级。证据质量分为高、中、低 (美国预防评级)。

2020 年 4 月，神经科医生和癫痫专家在印度各城市举行了会议。本次讨论的主要目的是了解布立西坦在癫痫治疗中的效用。小组成员回顾了布立西坦的有效性和安全性，并讨论了布立西坦在临床环境中的使用以及使用布立西坦治疗癫痫的驱动因素和障碍。

小组成员的详细信息列于表 1 中。

Name of expert	Specialty	City
C S Agarwal	Neuro phy	Delhi
Rakesh Lalla	Neuro phy	Mumbai
Dr R Balakrishnan	Neuro Surg	Chennai
Dr. Sangeeta Rawat	Neuro phy	Mumbai
Dr. Nirmal Surya	Neuro phy	Mumbai
Dr. Jayanti mani	Neuro phy	Mumbai
Dr. Arun Shah	Neuro phy	Mumbai
Dr. S Sashank	Neuro phy	Mumbai
Dr. Girish Nair	Neuro phy	Mumbai
Dr. Rakesh Singh	Neuro phy	Mumbai
Dr. Fali poncha	Neuro phy	Mumbai
Dr. Nitin Dange	Neuro Surg	Mumbai
Dr. Paresh Doshi	Neuro Surg	Mumbai
Dr. Vivek agarwal	Neuro Surg	Mumbai
RAHUL KULKARNI	Neuro phy	ROM
Nandan Yardi	Neuro phy	ROM
Manoj Rajani	Neuro phy	Mumbai
Dr. V Nandmer	Neuro phy	MP

Name of expert	Specialty	City
Dr. KK Bhoi	Neuro phy	MP
Dr. Pravir Passi	Neuro phy	MP
Dr. V V Nadkarni	Neuro phy	MP
Dr. Santosh Sontake	Neuro phy	ROM
Dr. Neema Babeni	Neuro phy	ROM
Dr. Sujit Jagtap	Neuro phy	ROM
Dr. KR Buch	Neuro phy	Gujarat
Dr. Bhadrash mangarkya	Neuro phy	Gujarat
Dr. Sita Jayalakshmi	Neuro phy	Hyderabad
Dr. Prabhut Utage	Neuro phy	Hyderabad
Dr. Afshan Jabeen	Neuro phy	Hyderabad
Dr. V N Marthur	Neuro phy	Hyderabad
Dr. Sudhir Kumar	Neuro phy	Hyderabad
Dr. Vikram Sharma	Neuro phy	Hyderabad
Dr. GRK Sarma	Neuro phy	Bangalore
Dr. Rajesh Iyer	Neuro phy	Bangalore
Dr. JB Agadi	Neuro phy	Bangalore
Dr. A K Roy	Neuro phy	Bangalore
Dr. AV Srinivasan	Neuro phy	TN
Dr. Dinesh Narak	Neuro phy	TN
Dr. Deepak Anjundas	Neuro phy	TN
Dr. K bhama	Neuro phy	TN
Dr. Satish Kumar	Neuro phy	TN
Dr. Ashokan	Neuro phy	TN
Dr. Manjari Tripathi	Neuro phy	Delhi
Dr. R S Reddi	Neuro phy	Delhi
Dr. Sumit Singh	Neuro phy	Delhi
Dr. Parveen Gupta	Neuro phy	Delhi
Dr. Sushil Razdan	Neuro phy	Delhi
Dr. Atangpreet Singh	Neuro phy	Delhi
Dr. Anshu Kohata	Neuro phy	Delhi
Dr. Arun Dhanuka	Neuro phy	Delhi
Dr. Anil Prasad	Neuro phy	Delhi
Dr. J D Mukherji	Neuro phy	Delhi
Dr. Amaram Bansal	Neuro phy	Delhi
Dr. Sunil Shah	Neuro phy	RajUP
Dr. Anis Jhakkarwala	Neuro phy	RajUP
Dr. PK Sharma	Neuro phy	RajUP
Dr. Avinash chandra Singh	Neuro phy	RajUP
Dr. Vinay Agarwal	Neuro phy	RajUP
Dr. Survapakash Goni	Neuro Surg	RajUP
Dr. K. K. Bansal	Neuro Surg	RajUP
Dr. Shamim Ahmed	Neuro Surg	Kolkata/NE
Dr. Arijit Chattopdhyay	Neuro phy	Kolkata/NE
Dr. TK Banerjee	Neuro phy	Kolkata/NE
Dr. Pahari Ghosh	Neuro phy	Kolkata/NE
Dr. Amit Ghosh	Neuro Surg	Kolkata/NE
Dr. Subhayan Mandal	Neuro Surg	Kolkata/NE
Dr. Asit Senapati	Neuro Phy	Kolkata/NE
Dr. Sadamanda Dey	Neuro phy	Kolkata/NE
Dr. P K Sachdeva	Neuro Surg	Delhi
Dr. Satish Dash	Neuro phy	Kolkata/NE
Dr. Minhaj Momin	Neuro Surg	Kolkata/NE
Dr. Arindam Ghosh	Neuro phy	Kolkata/NE
Dr. Manas Parigrahi	Neuro Surg	Hyderabad
Dr. B Rohit	Neuro Surg	TN
Dr. Rakesh Redhu	Neuro Surg	Delhi
Dr. Puneet Agarwal	Neuro Phy	Delhi
Dr. Rajul Aggarwal	Neuro Phy	Delhi
Dr. C H Gopal	Neuro phy	Hyderabad
Dr. R C Mishra	Neuro Surg	RajUP
Dr. Puneet Agarwal	Neuro Phy	RajUP
Dr. Vikas agarwal	Neuro Phy	TN
Dr Chakravarti Avulla	Neuro Surg	TN
Dr. Senthil Kumar	Neuro Phy	TN
A. K. PANDA	Neuro phy	Kolkata/NE
DEBABRATA BISWAL	Neuro Surg	Kolkata/NE

表 1.小组成员名单[92 名成员]。

3. 讨论

3.1. 布立西坦的药理学

与其他抗癫痫药物相比，布立西坦具有独特的作用机制。

它对 SV2A 的亲和力比左乙拉西坦高 15 至 30 倍。[7]

布立西坦对α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA)、γ-氨基丁酸 (GABA)、甘氨酸或凯宁酸门控电流没有直接影响。然而，在超治疗浓度下，N-甲基 d-天冬氨酸 (NMDA) 受体活性有轻微抑制。[9] 在治疗浓度下，对离子通道没有影

响,包括电压门控钾和钙通道。^[10,11]口服给药后,布立西坦吸收良好,生物利用度接近 100%,并且具有线性和剂量依赖性动力学,具有低个体间变异性。^[12,13]达到最大浓度的中位时间(t_{max})约为 1-2 小时,消除 $t_{1/2}$ 为 7-8 小时。它通过水解和 CYP2C19 和 CYP2C9 介导的羟基化在肝脏中代谢为三种无活性代谢物。^[14]布立西坦的稳态浓度通常在重复给药 2 天后达到。^[15]老年人或肾损伤患者不需要布立西坦的剂量调整。然而,对于严重肝损伤的患者,需要将剂量减少三分之一,直至最大日剂量为 150 mg。^[16,17]

布立西坦具有高度亲脂性,并通过被动扩散穿过血脑屏障。与左乙拉西坦相比,布立西坦可快速进入大脑,并在几分钟内与 SV2A 结合。^[18]

布立西坦不太可能引起临床相关的药物相互作用。^[19,20]由于 CYP2C19 诱导,利福平的共同给药可能会使布立西坦暴露减少 45%,接受利福平的患者适合增加布立西坦的剂量。^[21]

专家共识:布立西坦具有良好的药代动力学特征,可用作癫痫患者的单药治疗和附加治疗以及伴随治疗其他合并症的患者。布立西坦具有早期和持续的反应,这可以通过高亲脂性导致血脑屏障的容易渗透来解释早期和持续的反应与布立西坦它对突触前 SV2A 蛋白具有高亲和力,SV2A 蛋白的占有率更高,SV2A 亲和力和抗癫痫特性之间存在线性关联。

3.2. 癫痫的精神合并症

精神疾病是癫痫患者的常见合并症,患病率在 19%-62% 之间。常见的精神疾病包括抑郁、焦虑、情绪障碍、精神病、攻击性和自杀意念。^[22]请确认此参考资料)。癫痫在智障人士中非常普遍,影响超过 20%的智障人士。随着智力残疾水平的提高,患病率也在上升。^[23]在一项横断面研究中,对 100 名前往精神病门诊的癫痫患者进行了研究,45% 的患者患有精神合并症。心境障碍、焦虑障碍和精神病性障碍分别见于 21%、14% 和 28% 的患者。^[24]在患有精神合并症的患者中,咨询、认知策略和行为对策可以帮助改善生活质量和心理健康。^[25]癫痫患者应进行焦虑筛查。经验证用于筛查抑郁症的工具,包括神经系统疾病癫痫抑郁量表(NDDI-E)和情绪温度计(ET),已被用于识别癫痫患者的中度至重度焦虑。^[26]

专家共识:在癫痫患者中,约 40-50%的患者出现焦虑,35-38%的患者出现抑郁。癫痫患者应使用用于筛查抑郁症的

工具进行焦虑筛查。在这些患者中,精神合并症会对生活质量产生不利影响。左乙拉西坦治疗可进一步加重焦虑、抑郁和情绪波动。改用布立西坦治疗有助于改善精神疾病,包括自杀倾向。心理支持和教育是管理癫痫患者精神合并症的关键。

3.3. 布立西坦的安全性

布立西坦在癫痫患者中耐受性良好。一项纳入 8 项随机对照试验($n=2505$)的荟萃分析报告,布立西坦具有良好的安全性和耐受性,对严重不良事件、停药、因 AE 停药或精神不良事件无显著风险。随着剂量的增加,AE 相关戒断或精神不良事件没有显著增加的风险。布立西坦与头晕[相对风险(RR)(99%CI)=1.57(1.13, 2.18), $P=0.008$],疲劳[RR(95%CI)=1.98(1.32, 2.97), $P=0.001$]和背痛[RR(95%CI)=0.44(0.20, 0.93), $P=0.03$]显著相关。^[27]据报道,与左乙拉西坦相比,布立西坦有更高的头晕概率。^[28]

已有使用布伐西坦治疗的轻度至中度不良事件报道。最常见的不良事件包括头晕和欣快,已知在治疗的第一天内会消退。在实验室检查、体格检查、生命体征或心脏监测中没有报告临床相关的变化。^[14]布立西坦的安全性免除了滴定的需要,并允许以目标剂量开始。^[29]

布立西坦对癫痫患者的长期使用是安全的。在一项开放标签、灵活剂量、不受控制的长期研究中,辅助性布立西坦在局灶性($n=652$)或原发性全身性($n=15$)癫痫发作的成年患者(≥ 16 岁)中耐受性良好,随访长达 11 年(约 50%的患者暴露至少 48 个月)。^[30]治疗中出现的不良事件(TEAEs)发生在 91.2%的患者中。药物相关的 TEAEs 和严重 TEAEs 分别见于 56.7%和 22.8%的患者,14.8%的患者因 TEAEs 而停用布伐西坦。最常见的 TEAE 是头痛(24.9%)和头晕(21.4%)。31.8% 的患者报告了精神科 TEAEs;最常见的是抑郁症(10.6%),失眠(7.3%)和焦虑(6.7%)。精神科 TEAEs 导致约 5%的患者停用布立西坦。总体而言,TEAEs 的发病率在前 1-3 个月内最高,并在进一步的随访中有所下降。

布立西坦也可考虑用于老年癫痫患者,这些患者在使用其他 AED 如拉考沙胺和丙戊酸盐时出现 AE。虽然这两种 AED 都允许快速滴定,但由于拉考沙胺引起的头晕和心律失常以及丙戊酸盐引起的震颤和脑病等不良事件,老年人的治疗可能具有挑战性。左乙拉西坦是一种广谱、高效的 AED,由于快速滴定和认知不良事件的低倾向,可能是老年人的不错

选择。然而，精神不良事件和肾脏功能损害的剂量调整可能具有挑战性。^[31] 在三项 III 期研究的汇总分析中，涉及 ≥65 岁 (n=32) 的患者，布立西坦 (50 至 200 毫克/天) 显示出良好的疗效，这与在较大人群中报告的疗效一致。安慰剂组的 ≥50% 应答率为 14.3%，而布立西坦 50、100 和 200mg/d 的应答率为 25.0%、50.0% 和 66.7%。^[32]

布立西坦有助于改善癫痫患者的生活质量。在 aa 大型汇总分析 (n=2186) 中，报告了癫痫量表-31 (QOLIE-31) 评估的长期部分性癫痫发作辅助治疗患者的生活质量改善。布立西坦治疗 ≥2 个月改善了治疗前 42 个月的总 QOLIE-31P 评分。癫痫担忧分量表和日常活动/社会功能分量表分别在约 59% 和 55% 的患者中观察到具有临床意义的改善。^[33]

专家意见：布立西坦的行为不良事件很少，是从事需要高智力的工作或学生的癫痫患者的首选。布立西坦是老年癫痫患者的不错选择，不需要根据肾小球滤过率调整剂量。

3.4. 布立西坦的功效

辅助性布立西坦可有效降低 16-80 岁成人的癫痫发作频率，剂量范围为 50-200 mg/天。^[34] 布立西坦对儿童也有很好的疗效。布立西坦的疗效与左乙拉西坦在难治性局灶性癫痫发作中的疗效相当。^[28] 据报道，布立西坦在癫痫持续状态等紧急事件中也有疗效。^[35]

布立西坦具有早期和持续的疗效。在三项 III 期研究中，评估了接受安慰剂或辅助性布立西坦 50mg/天、100mg/天或 200mg/天的局灶性 (部分性) 癫痫发作患者 (n=1160) 持续 ≥50% 应答状态的时间。^[36] 在第 1 天观察到持续 ≥50% 的反应者状态在接受安慰剂的患者，分别有 15.5%，18.1% 和 19.4% 的患者接受三剂布立西坦 (所有 P<0.001 与安慰剂)。

布伐西坦的作用是长期持续的。在 652 例局灶性癫痫发作患者中长期 (随访长达 11 年) 的布立西坦灵活剂量研究中，170 例 (30.3%) 和 114 例 (20.3%) 患者分别连续无癫痫发作至少 6 个月和 12 个月。这些无癫痫发作率随着每个暴露持续时间队列到 84 个月队列而改善，然后稳定下来。^[30]

布立西坦治疗可减少对其他 AED 的需求。一项针对 575 名局灶性癫痫成年患者 (大多数接受 ≥4 次 AED) 的回顾性研究表明，布立西坦在 12 个月内减少了对伴随 AED 的需求。在基线时，AED 的中位数量为 3 个，在 12 个月时减少到 2 个 AED，21 名患者 (3.7%) 接受单药治疗。

在 12 个月时，癫痫发作频率平均降低 36.0%，39.7% 的患者 ≥50% 有反应，17.5% 的患者无癫痫发作。^[37] 有可能停用任何其他 AED 并继续将布立西坦作为单一疗法 (50 至 100 mg/天) 成人局灶性癫痫发作伴或不伴继发性全身。^[38]

在自然临床环境中评估辅助 BRV 对 43 例癫痫患者的认知和行为的影响，并在 5 天或 25 周后随访。注意力和执行功能 (p=0.03) 有显著改善，而与观察间隔的长度没有相互作用。在长期随访中，53% 的患者癫痫发作频率至少降低了 50%，21% 的患者没有癫痫发作。^[39]

在一项为期 3 周、IIa 期、开放标签、单臂研究中，1 个月至 16 岁的癫痫儿童 (n=100) 对 1 个月至 <16 岁的癫痫患者耐受性良好，使用布立西坦口服溶液进行附加治疗。所有患者 (n=80) 和局灶性癫痫发作患者 (n=22) 的 ≥50% 应答率分别为 21.3% 和 36.4%。^[40]

专家共识：辅助性布立西坦 (50-200 mg/天) 可有效降低 16-80 岁部分性癫痫发作成人的癫痫发作频率。布立西坦已显示出长期抗癫痫活性的良好疗效。布立西坦单药治疗不需要剂量调整。

3.5. 改用布立西坦

布伐西坦的有利药代动力学允许从其他 AED 轻松地转换。在一项针对局灶性癫痫患者 (n=575) 随访一年的回顾性研究中，228 例 (39.7%) 患者在基线时接受左乙拉西坦治疗，大多数患者改用布立西坦 (剂量比 1: 10-15)。在因精神不良事件 (n=53) 从左乙拉西坦转为布立西坦的患者中，9 例 (17%) 报告使用布立西坦后出现精神不良事件，3 例 (5.7%) 因精神不良事件而停用布立西坦。^[37] 一项开放标签、前瞻性、III 期研究 (n=29) 评估了接受左乙拉西坦治疗的患者的非精神病性行为不良事件，这些患者改用布立丙西坦 200 mg/天而不滴定。治疗超过 12 周后，27/29 (93.1%) 患者在转换后 BAEs 有临床意义的减少。^[41]

专家共识：使用左乙拉西坦出现行为不良事件的癫痫患者可以安全地改用布立西坦，无需滴定。

3.6. 布立西坦作为附加疗法

布立西坦被用作其他各种传统和较新的 AED 的附加疗法。一项针对非控制局灶性癫痫发作患者辅助性布立西坦的三项 III 期安慰剂对照研究的汇总分析表明，布立西坦联合卡马西平的剂量没有调整。^[42] 然而，人们一直担心布立西坦诱导的卡马西平-10, 11-环氧化物的剂量依赖性和可逆性升高，同时用卡马西平治疗。^[43] 布立西坦不影响左乙拉西

坦、拉莫三嗪、拉考酰胺、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、丙戊酸盐、托吡酯或唑尼沙胺的稳态血浆浓度。^[19]

布立西坦可用作癫痫治疗早期或难治性癫痫的附加药物。早期加用布立西坦可考虑, 因为据报道, 在第一次 AED 失败后立即开始附加治疗比第二次 AED 失败后更有效。^[44] 在开始附加治疗之前, 应考虑癫痫发作特征、药物概况和患者因素。在评估疗效和安全性的临床研究中, 将布伐西坦施用于接受 0-1, 2-4 和 ≥ 5 AEDs 的不受控制的癫痫患者。^[45-47] 一项真实世界研究纳入了 101 例在三级转诊中心接受癫痫治疗的患者, 发现布立西坦治疗前使用的 AED 中位数为 10 (范围 2 至 18)。^[48]

在一项针对五项随机对照试验 ($n=1639$) 的荟萃分析中, 布立西坦作为难治性部分性癫痫发作成人的辅助治疗具有良好的临床疗效。与安慰剂相比, 50% 应答率的汇总 RR 为 1.80 (95% CI 1.43-2.26, $P < 0.00001$), 无癫痫发作为 4.11 (95% CI 1.39-12.21, $P = 0.01$), 无癫痫发作为 1.08 (95% CI 0.73-1.59; $P = 0.70$) 的提款率。^[49] 在另一项对六项试验的荟萃分析中报告了类似的结果 ($n=2399$)。^[50] 在左乙拉西坦状态的子分析中, 当在与左乙拉西坦同时治疗的患者中比较布立西坦与安慰剂时, 50% 的反应率没有显著差异。

专家共识: 布立西坦不影响其他 AED 的血浆浓度, 是癫痫治疗的良好附加选择。首次 AED 失败后, 应考虑使用布立西坦进行早期附加治疗, 具体取决于患者和癫痫发作特征。布立西坦可被认为是具有抑郁和自杀意念等行为问题的患者的第一种附加药物。布立西坦也适用于脑病和特发性全身性癫痫患者。二联疗法可持续至少 6 个月至 1 年, 然后停用其中一种 AED 以再次让患者接受单药治疗。

Statements

Brivaracetam has faster onset of action
Brivaracetam does not require dose titration
Brivaracetam has broad spectrum of activity for seizures following neurosurgical procedures
Brivaracetam has stronger affinity and potency than levetiracetam towards SV2a glycoproteins
Brivaracetam has high retention
Brivaracetam needs no dose adjustments in patients with deranged renal functions
Brivaracetam has a good tolerability profile
Brivaracetam is associated with lesser adverse events when compared to other antiepileptics
Brivaracetam does not adversely impact cognitive functions
No drug interactions are reported with brivaracetam
Young college going female with POS and secondary generalisation is a candidate for brivaracetam therapy
Middle aged male with localised epilepsy and high seizure frequency is a candidate for brivaracetam therapy
An elderly patient with multiple comorbidities and receiving concomitant medications is a candidate for brivaracetam therapy

表 2. 在神经病学实践中使用布立西坦的专家共识。

4. 总结

在常规神经病学实践中使用布立西坦进行癫痫管理有共识 (表 2)。辅助性布立西坦可降低 16-80 岁成人部分性癫痫发作的癫痫发作频率, 每日剂量为 50-200 mg。改用布伐西坦的候选者是那些使用左乙拉西坦实现癫痫发作控制但不能耐受其不良反应的患者。无需滴定即可立即从左乙拉西坦转换为剂量比为 10:1-15:1 的布立西坦。与左乙拉西坦相比, 布立西坦辅助治疗对执行绩效的影响更好。在自然主义临床环境中, 布立西坦与执行绩效的较小 (>0.2) 阳性效应量 (Cohen's $d = 0.31$) 相关, 而左乙拉西坦的阳性效应量 <0.2 相关 (Cohen's $d = 0.14$)。^[39] 布立西坦是一种更安全的 AED, 行为不良事件较少, 无认知障碍, 并且没有临床相关的药物相互作用。在肾功能紊乱的患者中, 不需要对布立西坦进行剂量调整。这使其成为老年癫痫患者的不错选择。较高的治疗成本可能会限制布立西坦在临床实践中的广泛使用。

布伐西坦患者概况: 符合治疗癫痫的布伐西坦治疗的患者包括伴随口服避孕药的年轻女性患者、年轻和焦虑的学生、尽管多疗法但癫痫发作频率高的中年患者、攻击性和认知障碍和精神合并症患者、患有多种合并症和伴随药物的老年患者。早期加用布伐西坦可考虑用于有抑郁和自杀倾向等问题的患者。没有在孕妇中使用布立西坦的经验。静脉制剂的不可用和较高的治疗成本限制了布伐西坦在印度的使用。

利益冲突

所有作者都没有任何可能的利益冲突。

声明

我们确认稿件已被所有作者阅读和批准, 并且没有其他人符合作者身份标准但未被列入名单。手稿中列出的作者顺序已得到我们所有人的认可。

致谢

本手稿的所有指定作者都符合国际医学期刊编辑委员会 (ICMJE) 的作者标准。所有作者对作品的完整性承担全部责任, 并已对已发表的版本给予最终批准。作者感谢来自印度古尔冈中介科学公司 (www.medicaption.com) 的普尼特·斯里瓦斯塔瓦博士和塔尔文·詹杜博士为该项目提供写作和编辑帮助。写作援助基金由雷迪博士实验室资助。

参考文献

[1] Santhosh NS, Sinha S, Satishchandra P. Epilepsy:

- Indian perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17: S3-S11.
- [2] Meyer AC, Dua T, Ma J, Shekhar S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2010 Apr; 88: 260-6.
- [3] Haroon A, Tripathi M, Khanam R, Vohora D. Antiepileptic drugs prescription utilization behavior and direct costs of treatment in a national hospital of India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012; 15: 289-293.
- [4] Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53: 123-131.
- [5] Hanaya R, Arita K. *The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications.* Neurol Med Chir (Tokyo). 2016; 56: 205-220.
- [6] Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2005; 181: 30-35.
- [7] Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol.* 2011; 664: 36-44.
- [8] US Food and Drug Administration. Brivaracetam [prescribing information]. 2016. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fdaapproves-briviact-treat-partial-onset-seizures>. Accessed June 15, 2020.
- [9] Rigo JM, Nguyen L, Hans G. UCB 34714: effect on inhibitory and excitatory neurotransmission. *Epilepsia.* 2004; 45: 56.
- [10] Niespodziany I, Lukyanetz EA, Matagne A, Matagne A, Klitgaard H, Wolff C. Brivaracetam does not modulate the major ionic conductances in neurons. *Epilepsia.* 2015; 56:192-193.
- [11] Kostyuk PG, Lukyanetz EA, Klitgaard H, Margineanu D-G. UCB 34714, a new pyrrolidone derivative, without impact on high- and low-voltage activated calcium currents in rat isolated neurons. *Epilepsia.* 2004; 45: 141.
- [12] Otoul C, Watanabe S, McCabe S, Stockis A. Relative bioavailability and bioequivalence of brivaracetam 10 mg/mL oral solution and 50-mg film-coated tablet. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017; 6: 313-317.
- [13] Sargentini-Maier ML, Rolan P, Connell J, Tytgat D, Jacobs T, Pigeolet E. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 680-688.
- [14] Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66: 71-75.
- [15] Sargentini-Maier ML, Espié P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetics and metabolism of ¹⁴C-brivaracetam, a novel SV2A ligand, in healthy subjects. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36: 36-45.
- [16] Stockis A, Sargentini-Maier ML, Horsmans Y. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53: 633-64.
- [17] Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the tenth Eilat Conference (EILATX). *Epilepsy Res.* 2010; 92: 89-124.
- [18] Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat 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. *Epilepsia.* 2016; 57: 201-209.
- [19] Feyissa AM. Brivaracetam in the treatment of epilepsy: a review of clinical trial data. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 2587-2600.
- [20] Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 2014; 55: e27-e31.
- [21] Stockis A, Watanabe S, Scheen AJ, Tytgat D, Gerin D, Rosa M, et al. Effect of rifampin on the disposition of brivaracetam in human subjects: further insights into brivaracetam hydrolysis. *Drug Metab Dispos.* 2016; 44: 792-799.
- [22] Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Senol Y, Barcin E, Gokmen Z. Epilepsy and stigmatization in Turkey. *J Epilepsy Behavior.* 2017; 73: 100-5.
- [23] Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure.* 2015; 29: 46-62.

- [24] Jaiswal S, Kumar S, Sharma CS, Kuchhal A, Jaiswal A. Psychiatric Comorbidities in Patients with Epilepsy: A Cross-sectional Study. *Int J Adv Integ Med Sci* 2017; 2: 24-28.
- [25] Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, LaFrance WC, Goldstein LH, et al. Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10: CD012081.
- [26] Gur-Ozmen S, Leibetseder A, Cock HR, Agrawal N, von Oertzen TJ. Screening of anxiety and quality of life in people with epilepsy. *Seizure*. 2017; 45: 107-113.
- [27] Zhu LN, Chen D, Chen T, Xu D, Chen SH, Liu L. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure*. 2017; 45: 7-16.
- [28] Zhang L, Li S, Li H, Zou X. Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison. *Seizure*. 2016; 39: 28-33.
- [29] Klein P, Diaz A, Gasalla T, Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. *Clin Pharmacol*. 2018; 10: 1-22.
- [30] O'Brien TJ, Borghs S, He Q, Schulz AL, Yates S, Biton V. 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, followup trial. *Epilepsia* 2020; 61: 636-646.
- [31] Lee SK. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. *J Epilepsy Res*. 2019; 9: 27-35.
- [32] Brodie MJ, Whitesides J, Schiemann J, D'Souza J, Johnson ME. Tolerability, safety, and efficacy of adjunctive brivaracetam for focal seizures in older patients: A pooled analysis from three phase III studies. *Epilepsy Res*. 2016; 127: 114-118.
- [33] Toledo M, Whitesides J, Schiemann J, Johnson ME, Eckhardt K, McDonough B et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2016 Jul; 57: 1139-51.
- [34] Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 643-657.
- [35] Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav*. 2017; 70: 177-181.
- [36] Klein P, Johnson ME, Schiemann J, Whitesides J. Time to onset of sustained $\geq 50\%$ responder status in patients with focal (partial-onset) seizures in three phase III studies of adjunctive brivaracetam treatment. *Epilepsia*. 2017; 58: e21-e25.
- [37] Villanueva V, López-González FJ, Mauri JA, Uranga JR, Gadea MO, Montoya J et al. BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. *Acta Neurol Scand*. 2019; 139: 360-368.
- [38] Schoemaker R, Wade JR, D'Souza J, Stockis A. Evaluation of brivaracetam efficacy as monotherapy in adult patients with focal seizures. *Epilepsy Res*. 2017; 137: 95-100.
- [39] Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Short-term and longer-term effects of brivaracetam on cognition and behavior in a naturalistic clinical setting-Preliminary data. *Seizure*. 2018; 62: 49-54.
- [40] Liu E, Dilley D, McDonough B, Stockis A, Daniels T. Safety and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients < 16 Years with Epilepsy: An Open-Label Trial. *Paediatr Drugs*. 2019; 21: 291-301.
- [41] Yates SL, Fakhoury T, Liang W, Eckhardt K, Borghs S, D'Souza J. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from Levetiracetam to Brivaracetam. *Epilepsy Behav* 2015; 52: 165-8.
- [42] Brodie MJ, Fakhoury T, McDonough B, Colson AO, Stockis A, Elmoufti S, et al. Brivaracetam-induced elevation of carbamazepine epoxide levels: a post-hoc analysis from the clinical development program. *Epilepsy Res*. 2018; 145: 55-62.
- [43] Stockis A, Chanteux H, Rosa M, Rolan P. Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. *Epilepsy Res*. 2015; 113: 19-27.
- [44] Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000 Oct; 97: 464-8.
- [45] Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55:

57-66.

[46] Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Epilepsia*. 2014; 55: 47-56.

[47] Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia*. 2013; 54: 89-97.

[48] Steinhoff BJ, Bacher M, Bucurenciu I, Hillenbrand B,

Intravooth T, Kornmeier R. et al. Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy-A monocenter survey. *Seizure*. 2017; 48: 11-14.

[49] Ma J, Huang S, You C. Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*. 2015; 114: 59-65.

[50] Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016 Apr 5; 86: 1344-1352.