

从左乙拉西坦到 Brivaracetam——抗癫痫药物的发展趋势

段晓玲, 肖农*

重庆医科大学附属儿童医院康复中心, 重庆 400014

[摘要] 癫痫是一种由不同原因引起的慢性脑部疾患, 目前临床抗癫痫药物(AEDs)种类繁多, 但仍有约30%癫痫患者性发作不能控制, 需多种AEDs联合应用或加用新的AEDs。新的AEDs应具有好的临床效能、耐受性及药代动力学和最小的不良反应。目前新一代AEDs包括20种, 大多为现有AEDs的衍生物, 其中Brivaracetam(BRI)为左乙拉西坦(LEV)的衍生物。本文将从LEV及其衍生物BRI的作用机制、临床应用、耐受性、药理及毒理、不良反应等方面对AEDs发展趋势作一综述。

[关键词] 癫痫; 抗癫痫药物; 左乙拉西坦; Brivaracetam

[中图分类号] R 971.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)05-0550-04

From levetiracetam to brivaracetam: development of antiepileptic drugs

DUAN Xiao-ling, XIAO Nong*

Rehabilitation Center of Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

[Abstract] Epilepsy is a chronic neurological disorder with different etiologies. Despite of many antiepileptic drugs (AEDs) used in clinical treatment, about 30% of the patients have uncontrolled onset, and combined use of different AEDs or new AEDs are needed. The new AEDs should have satisfactory clinical efficacy, tolerability and pharmacokinetic properties, and minimal adverse effects. By now there have been about 20 novel AEDs; most of them are derivatives or analogues of current AEDs. Brivaracetam (BRI) is the derivative of levetiracetam (LEV). This review summarizes the mechanisms of action, pharmacokinetic profiles, tolerability, pharmacology and toxicology, and side effects of LEV and its derivative BRI.

[Key words] epilepsy; antiepileptic agents; levetiracetam; Brivaracetam

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(5):550-553]

癫痫是一种长期、慢性脑部疾病, 以脑内神经元群反复发作性过度放电而引起突发性、暂时性脑功能失常为特征。目前临床上常用的抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)为丙戊酸(VPA)、拉莫三嗪(LTG)、左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)、卡马西平(CBZ)、托吡酯(TPM)等。虽然AEDs种类繁多, 且性发作的病理生理机制不断明确, 但仍有约30%的癫痫患者在接受目前一线AEDs治疗之后效果不明显^[1]。对于这部分患者, Bialer等^[2]在EILAT大会(eighth Eilat conference)上指出, 合理的治疗方案可能是2种或更多的AEDs联合应用, 或者应用第三代AEDs。目前研发且已通过批准的第三代AEDs有20种, 分别是: brivaracetam(BRI), carbamazepine(CRB), carisbamate(CBM), DP-valproic acid(DP-VPA), eslicarbazepine(ESL), fluorofelbamate(FFBM), fosphenytoin(FPHT), ganaxolone(GNX), lacosamide(LCM), losigamone(LSG), pregabalin(PGB), remacemide(RMC), retigabine(RTG), rufinamide(RUF), safinamide(SAF), selvetiracetam(SEL), soretolide(SRT), stiripentol(STP), talampanel(TLP), valproic acid(VLA)^[3]。新一代AEDs多为现有

AEDs的衍生物, 如BRI与SEL为LEV的衍生物, DP-VPA为丙戊酸的衍生物, ESL为卡马西平的衍生物, FFBM及CBM为非苯酯的衍生物, FPHT为苯妥英的衍生物, GNX为神经甾体衍生物, PGB为加巴喷丁的衍生物^[1]。另外, LCM、RTG、RUF、STP为新的化学结构, 其作用机制异于传统的AEDs^[4]。LEV为目前临床常用且不良反应较少的AEDs, 其抗癫痫机制可能是通过影响突触囊泡蛋白2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)来实现, 本质上没有药物之间的相互作用^[5], 其衍生物BRI在美国及欧洲已获批准治疗进展型及全身性肌阵挛性癫痫发作^[4]。继2次成功的临床试验之后, BRI现处于临床Ⅲ期试验阶段。本文将从LEV及其衍生物BRI的作用机制、临床应用、耐受性、药理及毒理、不良反应等方面对AEDs的发展趋势作一综述。

1 LEV与BRI

1.1 LEV LEV属于第二代AEDs, 与SV2A结合产生抗作用。SV2有3个同工型: SV2A、SV2B、SV2C。SV2A已在脑组织中发现, 在癫痫中的角色不太明确, 可能参与突触

[收稿日期] 2010-05-15 [接受日期] 2010-11-13

[作者简介] 段晓玲, 硕士生. E-mail: duanxling@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 023-63633040, E-mail: xiaonongwl@163.com

囊泡的胞吐作用及调节神经递质的释放,特别是协调兴奋性氨基酸释放^[6]。Lynch等^[5]证实LEV及其衍生物和SV2A的结合以及结合力大小与其控制癫痫的程度密切相关,相比之下,目前其他临床常用的AEDs都不具有与SV2A的结合能力。在临床效能及耐受性方面,LEV临床Ⅲ期试验显示:单药治疗新诊断的部分性发作及全身强直-阵挛性发作(包括特发性全身性发作)的癫痫患者,LEV的最低维持量1 000 mg/d能使大部分患者无性发作,其效能与卡马西平缓释片(CBZ-CR)400 mg/d相当;LEV较CBZ-CR不良反应更少,二者因不良反应致停药或减量的比例分别为16.1%和23.0%^[7]。为评估LEV 3 000 mg/d作为青少年及成人特发性全身肌阵挛的添加治疗的疗效,进行了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,结果显示:对于12~65岁的特发性肌阵挛发作的患者,LEV 3 000 mg/d使58.3%患者发作频率下降,13名患者(共121名)发作完全得到控制^[8];且耐受性良好;主要不良反应为头痛,不良反应的出现频率与安慰剂组相比,差异无统计学意义^[9]。对于4~65岁的特发性强直-阵挛全身性大发作者,LEV儿童60 mg/(kg·d)、成人3 000 mg/d能使72.2%患者的周发作频率下降大于50%,24.1%患者发作消失,LEV疗效与安慰剂组相比,差异有统计学意义($P=0.009$)^[10]。

1.2 BRI

1.2.1 BRI的作用机制 BRI是SV2A的配体,结构与LEV相似^[11-12]。Von Rosenstiel^[11]证实BRI与SV2的结合力约为LEV的10倍。此外,BRI对电压依赖性钠通道亦有抑制作用^[2,11]。

1.2.2 临床试验 BRI目前正处于Ⅲ期临床试验^[13]。I期试验:评估健康男性在单剂量给药及反复增加剂量给药后BRI的药代动力学、中枢神经系统药效学及不良反应,为随机、双盲、安慰剂对照试验^[14-15]。II a期试验: BRI对光敏性癫痫效果的原理论证试验,评估单剂量的BRI(10、20、40或80 mg)对光敏反应的临床疗效,为单盲、安慰剂对照研究^[16]。II b期试验: BRI作为部分性癫痫患者(16~65岁)添加治疗的疗效监测,为双盲、随机、平行、安慰剂对照试验^[17-19]。III期试验正在进行中,包括: BRI用于成人部分性癫痫的疗效及安全性评估;长期服用BRI的安全性及疗效的随访研究; BRI用于成人及青少年癫痫患者的添加治疗研究; BRI对于青少年及成人翁-伦病添加治疗研究; BRI单药用于部分性癫痫患者(16~75岁)疗效评估; BRI多种剂量用于16岁以上癫痫患者的开放性研究(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=brivaracetam>)。

1.2.3 临床效能 II a期试验显示: BRI能有效(100%)降低光激发性反应,14名(78%)患者光激发反应消失,17名(94%)患者的标准光敏感性排列下降^[16]。II b期试验证明: 口服BRI 5~50 mg/d使难治性部分性癫痫的发作频率明显下降,且呈剂量相关关系^[17]; 50 mg/d使55.8%患者发作频率下降,7.7%患者发作消失^[18]; 大于300名经1或2种AEDs治疗未能控制的部分性癫痫患者经BRI 50 mg/d治疗后,发作频率下降40%~50%^[17-18]。III期试验中BRI用于成人部分性癫痫的疗效及安全性研究在美国进行的试验结果

显示: BRI可以降低部分性癫痫的发作频率,每日2次、50 mg/次时效果最明显($P=0.025$)^[20]。然而,由同一团队在欧洲及亚洲进行的同一项研究示,主要疗效终点未达到统计学上的差异;同时,资料显示该项研究多样性控制欠佳,仍有部分数据未呈现^[20]。对此,Biton分析该结果差异可能与BRI剂量有关^[20]。在不同地点实施的试验所得的次级研究终点结果比较一致,在美国进行的临床试验提示50 mg/d剂量组的效果最好(32.7%; $P=0.008$),在欧洲进行的研究显示100 mg/d剂量组疗效最好(36%; $P=0.023$)^[20]。其余结果尚待文献报道。

1.2.4 临床药代动力学 BRI的生物利用度高,口服吸收快,达峰时间小于2 h,半衰期为7~8 h^[14-15],反复给药后1周内达到稳定的血药浓度^[2]。BRI主要在肝脏代谢,在超治疗剂量给药时其代谢清除为时间依赖性^[21],血清蛋白结合率低($<20%$)^[22]。健康志愿者高脂饮食后,BRI的吸收程度未受影响,但吸收率减慢,达峰时间推迟至3 h,达峰浓度下降(90%CI: 0.66~0.79)^[15]。

1.2.5 毒理 动物急性中毒实验显示BRI为低毒性^[2]。在动物实验中BRI剂量大于100 mg/kg时,出现了一过性的剂量依赖性中枢神经系统损害,反复给药后则消失;未发现明显的心血管、呼吸及胃肠道系统损害^[23]。动物实验未发现口服BRI对生育率、胚胎早期发育及胎儿发育的影响,BRI致突变、致染色体畸变平行试验均显示: BRI无致突变及致畸变能力,即无遗传毒性。BRI的致癌性试验正在进行当中^[2]。

1.2.6 不良反应 I期临床试验示: BRI最常见的不良反应为中枢神经系统相关反应,如嗜睡及眩晕,与服药剂量及频率呈正相关^[14-15]。BRI单剂量大于80 mg/次后,不良反应呈剂量依赖性上升,于1 h时最明显,然后迅速下降,24 h内完全消失;只有1例在接受了最高剂量1 400 mg/次后发生了严重的嗜睡,其嗜睡症状于给药后6 min出现,维持近11 h^[15]。临床II期试验示,实验组不良反应与安慰剂组相同^[24]。184名健康人口服高治疗剂量(150 mg/d)及超治疗剂量(800 mg/d)后均未出现心律失常效应^[25]。食物摄入不影响不良反应^[15]。

1.2.7 药物相互作用 II期临床试验测定了245名既往口服其他AEDs的癫痫患者添加BRI后对其他AEDs血药浓度的影响,结果显示卡马西平、拉莫三嗪、LEV、奥卡西平(OXC)、托吡酯、丙戊酸等药物的血药浓度稳态未受到任何影响;只有Carbamazepine-epoxide(CBZ-E)的血药浓度在添加BRI后呈剂量依赖性上升,在BRI最高剂量即150 mg/d时呈现了中度增高^[26]。Otolou等^[26]证实既往口服苯妥英的癫痫患者在添加BRI后,苯妥英的血药浓度上升了25%,但具体上升程度与BRI剂量无明显关系;亦有研究显示20名健康人服用高剂量BRI 400 mg/d×10 d后口服单剂量苯妥英600 mg,后者的血浆峰浓度出现了轻微下降^[2]。故BRI与苯妥英的相互作用尚未完全明确,有待进一步研究。BRI 400 mg/d与雌激素及含黄体激素成分的避孕药有中度药代动力学反应,但对排卵没有影响^[2,11]。

1.2.8 耐受性 I期临床试验证明,BRI在单剂量增加至治疗剂量的数倍之后仍有良好的耐受性^[14-15]。II期临床试验

示:对健康人及癫痫患者,BRI 800 mg/d、每日2次反复给药及单剂量1 000 mg/次口服也能很好地耐受,此剂量明显高于临床有效治疗剂量的50 mg/d^[14-15]。BRI用于该人群的最大耐受剂量为1 000mg/次^[15]。

2 AEDs的发展趋势

自1978年之后,不断有新的药物出现并用于癫痫的治疗。AEDs主要通过对抗癫痫过程中的2个生理紊乱而发挥作用:(1)抑制细胞膜性质的改变,降低阳离子通透性。如丙戊酸钠、拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯等,即通过阻碍电压门控钠通道、电压门控钙通道发挥抗癫痫作用^[27];(2)干扰突触功能,减少兴奋性氨基酸的神经传导,增加抑制性氨基酸的神经传导,如苯巴比妥、苯二氮卓类药物以这种方式产生抗癫痫作用^[28]。目前临床广泛应用的AEDs多为第二代AEDs,LEV因其独特的作用机制、显著的疗效、良好的耐受性及改善认知功能等特点被作为广谱AEDs,已在50多个国家获批用于4岁以上难治性部分性癫痫的添加治疗^[29-32]。对于16岁以上新诊断为部分性癫痫的患者,LEV可单药治疗^[33-34]。目前,尽管AEDs种类繁多,但是仍有30%的患者因为反复性发作或严重的不良反应使癫痫控制欠佳^[1],直接影响了癫痫患者的生存质量。临床效能好而不良反应小的新AEDs成为临床医师、癫痫患者及其家庭的迫切选择。

尚在发展的第三代AEDs中,LEV的衍生物BRI是比较成功的例子。实验证明在多种老鼠癫痫模型中,BRI比LEV有更强的抗癫痫作用^[35-36]。Matagne等^[6]对于多种SV2A配体的抗癫痫作用的比较实验表明,BRI与SV2A的亲合力高于LEV,且在多个癫痫模型中均表现出较强的预防及控制癫痫发作的能力。在II期临床试验中,BRI比LEV对部分性癫痫的添加治疗更有效^[17-19]。LEV在体内主要被细胞色素P450参与构成的酶所水解^[21],而与LEV不同,BRI主要通过肝脏乙酰胺酶水解或被细胞色素P450的异构体CYP2C8介导氧化^[22],因此经相同途径代谢的药物可能与之相互影响并产生相关不良反应,这需要进一步研究。与大多AEDs不同,尚没有研究发现LEV对认知功能有负面影响^[37-38],BRI对于癫痫患者特别是有认知功能损害者的作用有待临床工作及研究来证实。

通过LEV及其衍生物BRI的比较,可以看出第二代AEDs的衍生物较其前身作用机制更广泛、作用强度更大,临床效能更好,且具有更好的耐受性、更轻的不良反应、更小的药物相互作用、更优的药代动力学特征^[39]。此外,第三代AEDs中有4种药物为新的化学结构,作用机制异于传统的AEDs^[4],通过细胞电生理及分子途径产生抗癫痫作用^[40-41]。从LEV到BRI,显示了AEDs的不断进步,但临床效能高、耐受好、不良反应小、药物之间相互作用小的AEDs研发仍然十分迫切。癫痫分类多,不同分型及综合征的治疗有特殊性,药物治疗除了控制发作,更应注意神经系统的保护,减少全身各系统的急慢性不良反应,从而提高患者的生活质量。总体来讲,第三代AEDs更强调癫痫产生的病理生理基础,其作用机制包含了多种分子途径,提供了一个新的、全面的癫痫治疗方法,尤其是针对于难治性癫痫的治疗。与第一

代及第二代AEDs相比,第三代AEDs体现了AEDs的发展趋势,但其临床远期疗效仍有待进一步的临床试验及临床应用来加以明确。

[参考文献]

- [1] Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006,15:637-647.
- [2] Bialer M, Johannessen S I, Kupferberg H J, Levy R H, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII)[J]. *Epilepsy Res*, 2007,73:1-52.
- [3] Luszczki J J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions [J]. *Pharmacol Rep*, 2009,61:197-216.
- [4] Landmark C J, Johannessen S I. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects [J]. *Drugs*, 2008,68:1925-1939.
- [5] Lynch B A, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh S M, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004,101:9861-9866.
- [6] Matagne A, Margineanu D G, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A [J]. *Br J Pharmacol*, 2008,154:1662-1671.
- [7] Brodie M, Ben-menachem E, Perucca E; N1061 Study Group. Efficacy of levetiracetam monotherapy: randomized double-blind head-to-head comparison with carbamazepine-CR in newly diagnosed epilepsy patients with partial onset or generalized tonic-clonic seizures [J]. *Epilepsia*, 2006,47(Suppl 3):1-2.
- [8] Verdru P, Wajgt A, Schieman-Delgado J, Noachtar S. Efficacy and safety of levetiracetam 3 000 mg/d as adjunctive treatment in adolescents and adults suffering from idiopathic generalised epilepsy with myoclonic seizures [J]. *Epilepsia*, 2005,46(Suppl 6):54-55.
- [9] Andermann E, Andermann F, Meyvisch P, Vandendriessche A, Schieman-Delgado J. Seizure control with levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2005,46(Suppl 8):205.
- [10] Berkovic S F, Knowlton R C, Leroy R F, Schieman J, Falter U; Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy [J]. *Neurology*, 2007,69:1751-1760.
- [11] Von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714) [J]. *Neurotherapeutics*, 2007,4:84-87.
- [12] Rogawski M A. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline [J]. *Epilepsy Res*, 2006,69:273-294.
- [13] Malawska B, Kulig K. Brivaracetam: a new drug in development for epilepsy and neuropathic pain [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008,17:361-369.
- [14] Rolan P, Sargentini-Maier M L, Pigeolet E, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008,66:71-75.

- [15] Sargentini-Maier M L, Rolan P, Connell J, Tytgat D, Jacobs T, Pigeolet E, et al. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63: 680-688.
- [16] Kasteleijn-Nolst Trenit D G, Genton P, Parain D, Masnou P, Steinhoff B J, Jacobs T, et al. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model [J]. *Neurology*, 2007, 69: 1027-1034.
- [17] French J A, Brodsky A, von Rosenstiel P; Brivaracetam N01193 Study Group. Efficacy and tolerability of 5, 20 and 50 mg/day brivaracetam (ucb 34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (Suppl 6): 400.
- [18] French J A, von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of brivaracetam as adjunctive treatment for adults with refractory partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (Suppl 7): 77.
- [19] van Paesschen W, Brodsky A; Brivaracetam N01114 Study Group. Efficacy and tolerability of 50 and 150 mg/day brivaracetam (ucb 34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (Suppl 6): 329.
- [20] Biton V, Werhahn K, Johnson M, Falter U, Climo K, Schelstraete I, et al. Brivaracetam as adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures in adults; results from two randomized, double-blind, placebo-controlled trials [EB/OL]. (2009-12-06) [2010-05-09]. <http://www.aesnet.org/go/publications/aes-abstracts/abstract-search/mode/display/st/randomized%20double%20blind%20placebo%20controlled%20sy/2009/sb/All/id/9599>.
- [21] Stefan H, Feuerstein T J. Novel anticonvulsant drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113: 165-183.
- [22] Sargentini-Maier M L, Espi P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetics and metabolism of ¹⁴C-brivaracetam, a novel SV2A ligand, in healthy subjects [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36: 36-45.
- [23] Bialer M, Johannessen S I, Levy R H, Perucca E, Tomson T, White H S. Progress report on new antiepileptic drugs; a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX) [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 83: 1-43.
- [24] Brodsky A, Costantini C, von Rosenstiel P. Safety and tolerability of brivaracetam (ucb34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (Suppl 6): 342-343.
- [25] Rosillon D, Astruc B, Hulhoven R, Meeus M A, Troenaru M M, Watanabe S, et al. Effect of brivaracetam on cardiac repolarisation—a thorough QT study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 2327-2337.
- [26] Otoul C, von Rosenstiel P, Stockis A. Evaluation of the pharmacokinetic interaction of brivaracetam on other antiepileptic drugs in adults with partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (Suppl 6): 334.
- [27] Liu G, Yarov-Yarovoy V, Nobbs M, Clare J J, Scheuer T, Caterall W A. Differential interactions of lamotrigine and related drugs with transmembrane segment IVS6 of voltage-gated sodium channels [J]. *Neuropharmacology*, 2003, 44: 413-422.
- [28] Hovinga C A. Novel anticonvulsant medications in development [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11: 1387-1406.
- [29] Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3 000 mg/d in patients with refractory partial seizures; a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group [J]. *Epilepsia*, 2000, 41: 1276-1283.
- [30] Cereghino J J, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer L J, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures; results of a double-blind, randomized clinical trial [J]. *Neurology*, 2000, 55: 236-242.
- [31] Shorvon S D, Lwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group [J]. *Epilepsia*, 2000, 41: 1179-1186.
- [32] Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4: 507-523.
- [33] Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleymen B, Sander J W, Schmidt B. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy [J]. *Epilepsy Res*, 2003, 53 (1-2): 57-64.
- [34] Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Iannetti P, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy; long-term efficacy in newly diagnosed adolescents [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2008, 50: 29-32.
- [35] Wasterlain C, Suchomelova L, Matagne A, Klitgaard H, Mazarati A, Shinmei S, et al. Brivaracetam is a potent anticonvulsant in experimental status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (Suppl 8): 219-220.
- [36] Matagne A, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. UCB 34714, a new pyrrolidone derivative; comparison with levetiracetam in animal models of chronic epilepsy *in vivo* [J]. *Epilepsia*, 2003, 44 (Suppl 9): 260.
- [37] Gomer B, Wagner K, Frings L, Saar J, Carius A, Härle M, et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition; a comparison of levetiracetam with topiramate [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10: 486-494.
- [38] Meador K J, Gevins A, Loring D W, McEvoy L K, Ray P G, Smith M E, et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam [J]. *Neurology*, 2007, 69: 2076-2084.
- [39] Landmark C J, Johannessen S I. Modifications of antiepileptic drugs for improved tolerability and efficacy [J]. *Perspect Medicin Chem*, 2008, 2: 21-39.
- [40] Rogawski M A, Bazil C W. New Molecular Targets for antiepileptic drugs: $\alpha_2\delta$, SV2A, and $K_v7/KCNQ/M$ potassium channels [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008, 8: 345-352.
- [41] Meldrum B S, Rogawski M A. Molecular targets for antiepileptic drug development [J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4: 18-61.