

吡仑帕奈不良事件文献分析

丁玲¹,刘丽华²,罗星¹,黄芳¹,汤显靖¹,毕方方³

(1 长沙市第三医院神经内科/长沙市血管病防治研究所,长沙 410015; 2 长沙市第三医院药学部,长沙 410015; 3 中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410008)

[摘要] **目的:**分析吡仑帕奈(perampanel, PER)导致的治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)特点,为临床合理用药提供参考。**方法:**检索中国知网、万方、维普数据库、PubMed、ScienceDirect 和 Web of Science 数据库中公开发表的 PER 致 TEAE 个案并进行分析,根据用药剂量分为治疗组和过量组。**结果:**收集个案报道 20 篇共 25 例,其中治疗组 14 例,过量组 11 例。治疗组 TEAE 多发生在用药后 60 d 内(8 例,32.00%),主要累及精神系统(7 例,28.00%)和神经系统(3 例,12.00%);经停药及/或对症处理后均好转。过量组患者 TEAE 均发生在用药当天,主要累及神经系统(9 例,36.00%)和精神系统(5 例,20.00%),经治疗后 9 例痊愈,2 例留有后遗症。**结论:**应关注 PER 所致 TEAE,加强用药教育,避免严重 TEAE 发生,保证用药安全。

[关键词] 吡仑帕奈;治疗相关不良事件;文献分析**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0323-06

Literature survey of perampanel-related treatment emergent adverse events

DING Ling¹, LIU Li-hua², LUO Xing¹, HUANG Fang¹, TANG Xian-jing¹, BI Fang-fang³

(1 Department of Neurology, The Third Hospital of Changsha, Vascular Disease Control And Prevention Institute of Changsha, Changsha 410015, China; 2 Department of Pharmacy, The Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China; 3 Department of Neurology, Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the characteristics of perampanel-related treatment emergent adverse events (TEAEs), providing references for clinical rational drug use. **Methods:** The literatures about TEAEs caused by perampanel were retrieved from databases like CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, ScienceDirect and Web of Science. The cases were divided into treatment group and overdose group according to the drug dose. **Results:** A total of 20 literatures including 25 cases were reported, with 14 cases in the treatment group and 11 cases in the overdose group. Most TEAEs occurred within 60 days after drug administration in the treatment group (8 cases, 32.00%), mainly involving TEAEs in mental system (7 cases, 28.00%) and nervous system (3 cases, 12.00%). The TEAEs occurred in the treatment group were relieved after withdrawal and/or symptomatic treatment. All TEAEs mainly occurred in nervous system (9 cases, 36.00%) and the mental system (5 cases, 20.00%) on the day of medication in the overdose group, among which 9 cases were completely improved, and 2 cases had sequelae after treatment. **Conclusion:** TEAEs caused by perampanel should be paid attention to, and medication education should be strengthened to avoid the occurrence of serious TEAEs and ensure the safety of clinical medication.

[Key words] perampanel; treatment emergent adverse events; literature analysis**[基金项目]** 国家重点研发计划癫痫临床队列研究项目(2017YFC0907702)**[作者简介]** 丁玲,女,主任医师,研究方向:癫痫。联系电话:(0731)89668308,E-mail:ling-ding@cssdsyy.com。**[通讯作者]** 刘丽华,女,主任药师,研究方向:临床药学。联系电话:(0731)85171337,E-mail:lihua-liu@cssdsyy.com。

吡仑帕奈(perampanel, PER)是第三代新型抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs),是一种高度选择性非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑啉酸(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)型谷氨酸受体拮抗剂,通过抑制突触后AMPA受体谷氨酸活性,减少神经元过度兴奋,发挥抗癫痫的作用^[1]。PER于2012年经美国FDA批准上市,当时仅可用于治疗12岁及以上的部分性癫痫发作患者,后逐渐扩大适应证,至2018年被批准用于治疗4岁及以上的部分性癫痫发作患者^[2]。2019年9月在我国上市,用于12岁以上局灶性癫痫(伴有或不伴有继发全面性发作)的单药及联合治疗,2021年7月获批扩大年龄至4岁以上患者^[3]。说明书记载该药在总体人群中治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)最常报告为头晕、嗜睡和鼻咽炎。儿童除了比成年人更常出现攻击外,整体安全性特征与成年人相似。本研究通过查阅国内外个案报道,分析PER所致TEAE的特点,为临床安全用药提供参考。

资料与方法

1 检索策略

检索中国知网、维普、万方、PubMed、ScienceDirect和Web of Science数据库,中文以PER、不良事件、副作用、毒性反应;英文以perampanel, adverse, side effect, toxicity, case report, induced, followed, related为检索词,检索时间从数据库建库截止至2022年2月。

2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①国内外公开发表的关于PER所致TEAE的临床个案报告。②文献描述的病例基本情况、用药、临床表现及治疗转归完整。排除标准:①基本情况不完整、描述不详细导致无法分析。②重复文献。③综述及药物基础研究。由2位研究者按照纳入和排除标准进行独立文献检索,初步筛选后,交由小组讨论决定纳入文献。

3 方法

采用回顾性研究的方法,提取纳入病例的信息,记录患者的年龄、性别、用药剂量、联合用药、TEAEs累及系统-器官及临床表现、处理及转归等信息,应用Excel软件进行统计分析,根据国际通用Naranjo's ADR评估量表进行相关性分析:总分 ≥ 9 分,肯定相关;5~8分,很可能有关;1~4分,可能有关; ≤ 0

分,可疑。

4 分组

根据患者口服PER的剂量分为治疗组和过量组。治疗组给予说明书推荐的剂量,4岁以上儿童、成人及老人的治疗剂量为每日2~12 mg, <4岁儿童说明书未推荐使用,有文献报道^[4]在2~7岁儿童中滴定至 $0.18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,我们选取 $0.18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为最大治疗量。依据文献,PER过量定义为4岁以上儿童、成人每日接受超过32 mg的PER^[5]。对于<4岁儿童,我们认为超过 $0.18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为过量。

结 果

1 文献情况

检索到PER致TEAEs的临床个案报告20篇^[4-23],均为外文文献,其中英文文献19篇,西班牙文献1篇,发表时间范围:2013—2021年,纳入病例数为25例,其中治疗量14例,过量11例。

2 性别及年龄分布

治疗组男性5例(20.0%),女性9例(36.0%)。年龄分布:1岁7个月到70岁,平均(22.8 ± 17.5)岁;过量组男性5例(20.0%),女性6例(30.0%),平均(20.8 ± 18.5)岁。见表1。

表1 患者性别与年龄分布

组别	年龄/岁	TEAE例数/例			构成比/%
		男	女	合计	
治疗组	<4	1	2	3	12.0
	$\geq 12 \sim 65$	4	6	10	40.0
	≥ 65	0	1	1	4.0
过量组	<4	1	3	4	16.0
	$\geq 12 \sim 65$	4	3	7	28.0
合计		10	15	25	100.0

3 患者原发疾病和合并疾病

治疗组14例患者有1例未提及原发病;9例为治疗耐药癫痫,其中合并自杀史及轻度认知障碍1例,伴轻度认知障碍2例,伴中度智力障碍1例,伴发育迟缓1例,伴右侧颞叶切除术1例;癫痫脑病1例;颅脑外伤引起的癫痫1例;有自闭症、小头畸形和发育迟缓的癫痫1例;单纯癫痫1例。过量组5例患有基础疾病,其中结节性硬化病1例,抑郁症、焦虑症、多种药物滥用者1例,难治性癫痫、癫痫和耐药癫痫各1例,余6例无基础疾病,因自杀或误服

药物。

4 用药剂量及伴随用药

治疗组患者剂量范围为 2 ~ 12 mg。过量组患

者中, <4 岁儿童最大用药剂量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; ≥ 12 岁中最大用药剂量 300 mg, 具体用药剂量及合并用药情况见表 2。

表 2 用药剂量及合并用药情况

剂量分组	年龄段/岁	剂量	例数/例	构成比/%	合并用药/频次
治疗组	≥ 12	2 ~ 12 mg	11	44.0	拉莫三嗪/4, 丙戊酸钠/3, 奥卡西平/2, 瑞替加滨/1, 左乙拉西坦/2, 苯巴比妥/2, 氯硝西洋/1, 托吡酯/1, 卡马西平/2
	<4	2 ~ 4 mg	3	12.0	布瓦西坦/1, 氯巴占/3, 丙戊酸钠/2, 吡拉西坦/1, 左乙拉西坦/1
过量组	≥ 12	32 ~ 100 mg	4	16.0	拉莫三嗪/1, 左甲状腺激素/1, 普瑞巴林/1, 丙戊酸钠/1
		101 ~ 200 mg	1	4.0	无
		201 ~ 300 mg	2	8.0	左乙拉西坦/2, 托吡酯/1, 普瑞巴林/1, 丙戊酸/1
	<4	$0.25 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	4	16.0	无

5 TEAE 发生时间分布

治疗组患者 1 个月内发生 TEAE 的有 4 例, 最短时间为用药后 2 d, 最长为 4 个多月, 发生 TEAE 的时间主要集中在用药后 60 d 内 (8 例, 32.0%), 有 4 例患者未提及发生 TEAE 的具体时间; 11 例过量组患者 TEAE 均发生在用药当天。

6 TEAE 累及的系统-器官及临床表现

治疗组的患者发生 TEAE 主要累及精神系统, 共

计 7 例 (28.0%), 其次为神经系统, 共 3 例 (12.0%), 皮肤及附件系统 2 例 (8.0%), 免疫系统、代谢和营养系统及生殖系统损害各 1 例。过量组患者发生 TEAE 主要累及神经系统, 共计 9 例 (36.0%), 其次为精神系统 5 例 (20.0%); 累及呼吸系统 2 例 (8.0%), 代谢和营养系统损害 2 例 (8.0%), 血管、出血及凝血疾病 1 例 (4.0%), 心血管系统 1 例 (4.0%), 具体主要临床表现见表 3。

表 3 TEAE 累及的系统-器官及临床表现

剂量分组	累及器官/系统	TEAE 主要临床表现/频次	例数/例	构成比/%
治疗组	精神系统	自杀倾向/3, 自残观念/1, 攻击行为/1, 性格改变/1, 厌食/1, 妄想/1, 行为紊乱/1	7	20.6
	神经系统	非典型失神发作/3	3	8.8
	皮肤及附件	卷发/1, 嗜酸性粒细胞增多症及全身症状的药物反应/1	2	5.9
	代谢和营养障碍	高氨血症脑病/1	1	2.9
	生殖系统	射精延迟伴性快感缺失/1	1	2.9
过量组	神经系统	构音障碍/1, 共济失调 ^a /5, 昏昏欲睡/1, 嗜睡 ^a /2, 昏迷/5, 记忆力下降/1, 运动性失语/1	9	26.5
	精神系统	“僵尸样”行为/1, 躁动/1, 抑郁 ^a /2, 行为异常/1, 攻击行为/1, 情绪不稳定/1, 易冲动/1, 易怒 ^a /1	5	14.7
	呼吸系统	2 型呼衰/1, 吸入性肺炎/1, 急性呼吸窘迫综合征/1, 高碳酸血症/1	2	5.9
	代谢及营养疾病	高氨血症/1, 低钠血症/1	2	5.9
	血管、出血及凝血疾病	肺栓塞/1, 血浆 D-二聚体升高/1	1	2.9
	心血管系统	低血压 ^a /1, 心动过缓 ^a /1	1	2.9

a: 有 1 例患者的 TEAE 同时累及 2 个或以上系统, 有 2 例患者同时累及神经和精神系统, 有 1 例患者累及神经、心血管和精神系统

7 TEAE 的关联性评价

根据国际通用 Naranjo's ADR 评估量表, 对 25 例患者发生的 TEAE 进行关联性评价, 其中评分 5 ~ 8 分为 24 例 (96.0%), 判断为很可能; 评分 1 ~ 4

分为 1 例 (4.0%), 判断为可能。

8 TEAE 处理及转归

使用治疗剂量 PER 发生 TEAE 的患者, 13 例 (52.0%) 经停药及对症支持治疗后症状好转或消

失,症状好转的时间不等,最短的 6 h 出院,射精延迟伴性快感缺失患者停药 1 年随访未再有性问题;其中 11 例患者单纯停药,未予任何其他处理,1 例药物反应伴嗜酸性粒细胞增多症和全身性症状(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)患者予以激素治疗,并进行机械通气;1 例精神症状明显患者予以奥氮平加地西洋治疗;1 例直发变卷发的患者未停药,发质无改变。

PER 过量的患者中,有 5 例昏迷,神志恢复时间从 2 d 到 14 d 不等。3 例经停药补液后好转出院;2 例患者治疗过程中曾气管插管改善通气;1 例患者出现肺栓塞,予以肝素抗凝和支持性机械通气;1 例患者在神志恢复后出现器质性抑郁,予以舍曲林抗抑郁治疗;3 例使用多种抗精神病药物及镇静药物,2 例未提及具体的治疗措施。对于低钠血症、低血压和心率缓慢患者,予以补钠及补液等治疗后指标正常。9 例恢复良好,2 例中毒患者停药后留有后遗症,其中 1 例随访 27 个月,有情绪不稳定、易冲动^[20];另 1 例中毒导致昏迷,未提及处理,住院 4 d 清醒,12 d 出院,后留有记忆力下降、表达性失语和共济失调^[20];所有患者均未行洗胃及透析治疗。未见死亡病例。

讨 论

PER 是目前第一个被批准上市的高度选择性 AMPA 受体拮抗剂 AEDs。除用于癫痫,PER 还可用于治疗儿童结节性硬化症和德拉维特综合征、拉福拉病和 Baltic 肌阵挛^[24]。目前上市时间较短,其安全性有待进一步验证,有必要加强其 TEAEs 的监测与分析。

1 TEAE 与性别的关系

治疗组男女比例为 0.56:1,性别差异明显。癫痫的男女患病率国际上报道不一致^[25],我们认为治疗组 TEAE 的性别差异与癫痫患病率无关,可能与体内代谢的性别差异有关,有研究表明女性 PER 的清除率比男性低 17%^[26]。过量组男女比例为 0.82:1,无性别差异,考虑与过量组均自杀或误服过量药物有关。

2 PER 出现 TEAE 的时间

治疗剂量 PER 出现 TEAE 主要发生在用药后 2 个月内,6 例发生在剂量滴定期间,因此在增加 PER 剂量时要小心,减慢滴定速度可减少不良反应的发生;有 1 例患者用药间断 3 d 后,自行加量用药,结

果 2 d 就出现不良反应^[9],提示我们在用药初期就要密切监测患者反应,加强药学监护。超剂量患者出现 TEAE 均为当天,最短误服后 10 min 出现症状。与其药动学有关,口服 PER 吸收完全,无明显首过代谢效应,大约 1 h 后达到血浆峰值浓度。血浆水平随后下降,迅速分布到身体组织中^[23]。

3 TEAE 主要临床表现

3.1 治疗组患者的表现 治疗组 14 例患者中,TEAE 主要累及精神系统,其次为神经系统,与以往研究结果基本一致。在 3 项 III 期随机对照研究中^[27-29],PER 精神症状的不良反应表现主要为:攻击、愤怒、焦虑和易激惹,而自杀倾向和自残观念偶见。有研究证明 PER 在学习障碍和精神类疾病患者中安全有效^[30],可用于精神类疾病病史的人群,但在这 4 例有自杀相关不良反应的患者中,有 1 例曾有自杀病史,可能为出现此 TEAE 的危险因素,提示在使用 PER 时,要对患者既往的精神状况进行充分询问,对有过自杀病史的患者,用药更需谨慎。

厌食症是说明书未记载的新的不良反应。1 例患者在 PER 滴定过程中出现对任何食物的气味或视觉^[13],包括水果或蔬菜,都会导致恶心。目前 PER 导致厌食症的确切机制尚不明确,我们推测 AMPA 受体在大脑中广泛表达,相关的大脑区域有进食和厌食的动机控制,例如:腹内侧前额叶皮层、下丘脑外侧、外侧缰核和腹侧被盖,PER 作用于上述部位的 AMPA 受体从而导致厌食^[13]。

TEAE 累及神经系统的主要表现为诱导非典型失神发作。3 例 <4 岁的儿童在加用 PER 后,出现非典型失神发作,停药后发作消失^[8],关联性评价为很可能。抗癫痫药物本身诱发的癫痫发作是一种已知的并发症,但目前关于 PER 与失神发作的关系报道较少。Brandt 等^[31]研究发现,对于年龄 12 岁及以上的特发性全身性癫痫患者,添加 PER 治疗与失神发作的加重无相关性。Biró 等^[32]回顾性研究 PER 治疗儿童难治性癫痫纳入的 58 例患者中,包括 4 例非典型失神发作患者,2 例患者对 PER 无反应,其中 1 例患者添加后非典型失神发作加重,1 例患者发作减轻。在抗癫痫的治疗中,PER 与非典型失神发作的关系值得我们重视。

我们检索到 1 例 PER 导致 DRESS 个案报道^[7],皮肤穿刺活检发现浅表血管周围和间质淋巴细胞/嗜酸性粒细胞浸润。DRESS 是一种严重的异质性药物不良反应,发热和严重皮疹通常是首发和

最常见的体征,伴有血液学异常(嗜酸性粒细胞增多或非典型淋巴细胞)和内脏器官受累(肾脏、肝脏或心血管)有助于诊断,通常见于用药后2~4周。服用PER患者出现发热和皮疹时应考虑DRESS;早期识别,立即停药是至关重要的挽救生命的干预措施。

PER累及皮肤及其附件的另一个不良反应案例是头发卷曲。该例患者服用丙戊酸16个月,头发质地没有变化,在加用PER几周后,直发变卷发^[11]。卷发是一种罕见的药物不良反应,主要见于接受丙戊酸治疗的患者。PER致头发变化是说明书中未记载的新的不良反应。鉴于头发质地变化的报道很少,无法确定丙戊酸盐和PER之间是否有相加效应。

PER的代谢和营养障碍主要表现为高氨血症脑病^[10]。既往有报道托吡酯可能通过抑制碳酸酐酶和脑谷氨酰胺合成酶导致氨水平升高^[33],但患者之前服用高剂量托吡酯10余年没有不良反应。高氨血症脑病是否与PER主要通过肝脏代谢,在代谢过程中干扰了氨基酸分解代谢,从而导致血氨升高有关,尚有待进一步研究;另外,PER是否与其他抗癫痫药物(尤其是托吡酯)发生相互作用导致高氨血症,还需进一步证实。高氨血症性脑病最初的症状很容易被误认为是抗癫痫药物的不良反应,尤其在智力障碍患者中,识别相关症状更困难。这提示在PER治疗期间如出现某些不良反应时,应考虑检测血清氨水平。

PER累及生殖系统的损害表现为射精延迟伴性高潮障碍^[14]。患者在加用PER到12 mg·d⁻¹时,出现射精延迟伴性快感缺失,随后继发性性欲减退,勃起功能障碍。停药并更换其他抗癫痫药物后,在1年的随访中未再出现性问题。推测可能的机制为:射精的脊髓中心位于腰骶部,其内存在AMPA谷氨酸能受体亚基^[34],PER作用于这些受体,减少了兴奋性神经递质谷氨酸,阻断或减少了脊髓和大脑间兴奋性传递,对性产生负面影响。

3.2 过量组患者的TEAE表现 本研究收集的过量组11例病例中,TEAE主要累及神经系统,其中最典型的是意识障碍,可表现为从昏昏欲睡到昏迷等不同程度。早期的动物研究发现,PER口服给药后可自由穿透血脑屏障^[16],这可能与其不良反应容易累及中枢神经系统有关。PER过量也容易累及精神系统,主要表现为抑郁、躁动、“僵尸样”行为、

行为异常、攻击行为、情绪不稳定、易冲动和易怒。PER的药理特性可能有助于进一步阐明中毒的精神系统表现^[15],PER除了是非竞争性AMPA谷氨酸受体拮抗剂外,还是N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂。PER和另一种N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂氯胺酮具有类似的中毒作用,包括躁动和欣快,在临床工作中应注意识别。

PER过量除了累及中枢神经系统外,还可累及呼吸系统、代谢及营养系统,导致血管、出血及凝血疾病,低血压与心动过缓^[35]。对于过量服药的患者,除了关注其中枢神经系统症状外,还需关注全身情况,及时给予对症治疗。

3.3 PER致TEAE的治疗及预后 使用治疗剂量PER发生TEAE的绝大部分患者经停药及对症治疗后症状好转或痊愈。PER过量的患者中,1例患者服用PER 80 mg,昏迷2 d后神志恢复^[5];另1例服用42 mg PER,昏迷14 d才苏醒^[20],表明患者神志恢复时间与药物剂量没有明显关系。PER过量患者昏迷时间长短无法用药物动力学解释,这提示PER治疗剂量的半衰期数据在过量服用时不可靠,临床医生应根据患者的症状和检查结果进行治疗,而不是在设定的时间范围内^[19]。由于PER中毒易累及中枢神经系统,对于中毒患者,在给予一般支持治疗的同时,需监测中枢神经抑制和由此产生的继发性并发症,如误吸或通气不足,故早期考虑住院和插管^[20];对有躁动、攻击行为等精神症状的患者,需要较高初始剂量的抗精神病药物和镇静剂。治疗早期可考虑使用氟哌啶醇和/或右美托咪定持续输注^[20]。PER中毒可导致低血压或心动过缓,需监测心血管功能^[20]。

本研究的不足之处是PER上市时间短,个案报道TEAE较少,本文收录的TEAE涉及多个系统-器官,其中治疗剂量的PER诱导非典型失神发作、引起厌食症、头发卷曲、高氨血症脑病、射精延迟伴性高潮障碍为说明书中尚未记载的新的不良反应,这些不良反应相对少见。临床对使用PER的患者,不仅要询问常见不良反应的发生,还要考虑到少见情况。过量口服PER除导致中枢神经系统病变外,还可累及呼吸、代谢及营养系统,导致出血及凝血疾病和心血管系统疾病等,临床应注意识别,并尽早处理,有利于患者的恢复。

[参 考 文 献]

[1] POTSCHKA H, TRINKA E. Perampanel: does it have broad-

- spectrum potential? [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 22 – 36.
- [2] PATSALOS PN, SPENCER EP, BERRY DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526 – 548.
- [3] 吴晔, 操德智, 冯建华, 等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议[J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(2): 95 – 98.
- [4] QOZI M, CANTRELL FL. Pediatric perampanel poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(7): 1545.e1 – 1541.e2.
- [5] PHABPHAL K, KOONALINTIP P. Perampanel overdose in low body mass index patients with epilepsy: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 147.
- [6] HUBER B. Increased risk of suicidality on perampanel (fycopa®)? [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 2(31): 71 – 72.
- [7] SHIMABUKURO K, GIBBON F, KERSTETTER J, et al. DRESS associated with perampanel administration in a child with drug-resistant epilepsy[J]. *Neurology*, 2014, 83(23): 2188.
- [8] DUAT RODRÍGUEZ A, CANTARÍN EXTREMER A, GARCÍA FERNÁNDEZ M, et al. Induced atypical absence seizures during treatment with perampanel[J]. *Anales De Pediatr*, 2019, 91(5): 346 – 348.
- [9] PUJAL RODRÍGUEZ E, PONS-CABRERA MT, GIMÉNEZ A, et al. Perampanel-induced psychosis in a young woman: a case report[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2021, 44(6): 240 – 242.
- [10] MARQUES PT, ZULFIQAR ALI Q, SELVARAJAH A, et al. Hyperammonemic encephalopathy associated with perampanel: case report and discussion[J]. *Can J Neurol Sci*, 2021, 48(3): 438 – 439.
- [11] CALLE-LOPEZ Y, KOTAGAL P, KNIGHT EP. Perampanel-induced hair curling in a patient with epilepsy associated with Pitt Hopkins syndrome[J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21(5): 479 – 482.
- [12] YAMADA SM, TOMITA Y, TAKAYA Y. Features of psychological reactions induced by perampanel: a case report[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4): 822 – 824.
- [13] MARVANOVÁ M. Perampanel-induced, new-onset food aversion in a 29-year-old female with medically refractory frontal lobe epilepsy[J]. *Ment Health Clin*, 2019, 9(2): 100 – 104.
- [14] CALABRÒ RS, CASELLA C, RUSSO M, et al. An uncommon side effect of perampanel: severe delayed ejaculation with anorgasmia[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 72: 198 – 199.
- [15] WU CC, MCSHANE M, HUTTLIN EA, et al. Severe aggression after perampanel overdose: case report [J]. *Psychosomatics*, 2019, 60(3): 321 – 324.
- [16] PARSONS G, BAILEY J, BAILEY F, et al. Prolonged unconsciousness in perampanel overdose[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(11): e232517.
- [17] LI K, LASOFF DR, SMOLLIN CG, et al. Perampanel overdose causing a prolonged Coma[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2018, 56(7): 677 – 678.
- [18] DEAN DA, PASSALACQUA KD, DOLCOURT B. Truncal Ataxia and prolonged Coma in an exploratory pediatric perampanel ingestion[J]. *J Med Toxicol*, 2021, 17(3): 309 – 311.
- [19] MORSI RZ, KATZ JA. “zombielike” aggression in perampanel overdose[J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e14971.
- [20] WINKLER GA, MINNS AB, KRESHAK AA. Severe perampanel toxicity in a pediatric patient with prolonged symptoms[J]. *J Emerg Med*, 2021, 61(5): e99 – e102.
- [21] KIM S, KIM TE, KIM D, et al. Prolonged stupor in perampanel overdose and pharmacokinetic considerations[J]. *J Epilepsy Res*, 2018, 8(2): 87 – 89.
- [22] KHELOUFI F, DEFAULT A, PERROUTY B, et al. Perampanel-associated self-harm ideation after dosage increase[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(2): 243 – 244.
- [23] HOPPNER AC, FAUSER S, KERLING F. Clinical course of intoxication with the new anticonvulsant drug perampanel[J]. *Epileptic Disord*, 2013, 15(3): 362 – 364.
- [24] 褚思嘉, 汤继宏, 李岩, 等. 吡仑帕奈治疗儿童难治性癫痫的疗效和安全性研究[J]. *癫痫杂志*, 2021, 7(5): 385 – 391.
- [25] UPADHYAY RP, CHOWDHURY R, MAZUMDER S, et al. Immunization practices in low birth weight infants from rural Haryana, India; findings from secondary data analysis[J]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020415.
- [26] VAZQUEZ B, YANG HC, WILLIAMS B, et al. Perampanel efficacy and safety by gender: Subanalysis of phase III randomized clinical studies in subjects with partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 90 – 94.
- [27] FRENCH JA, KRAUSS GL, BITON V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304[J]. *Neurology*, 2012, 79(6): 589 – 596.
- [28] FRENCH JA, KRAUSS GL, STEINHOFF BJ, 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 – 125.
- [29] KRAUSS GL, SERRATOSA JM, VILLANUEVA V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures[J]. *Neurology*, 2012, 78(18): 1408 – 1415.
- [30] MAUROUSSET A, LIMOUSIN N, PRALINE J, et al. Adjunctive perampanel in refractory epilepsy: experience at tertiary epilepsy care center in Tours[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 61: 237 – 241.
- [31] BRANDT C, WECHSLER RT, O'BRIEN TJ, et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy[J]. *Seizure*, 2020, 80: 115 – 123.
- [32] BIRÓ A, STEPHANI U, TARALLO T, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(2): 110 – 116.
- [33] TANTIKITICHAIKUL S, JOHNSON J, LAENGVEJKAL P, et al. Topiramate-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with mental retardation: a case report and review of the literature [J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2015, 4: 84 – 85.
- [34] RODRÍGUEZ-MANZO G. Glutamatergic transmission is involved in the long lasting sexual inhibition of sexually exhausted male rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 131: 64 – 70.
- [35] 赵婷, 孙岩, 李红健, 等. 超高效液相色谱紫外检测法测定吡仑帕奈在癫痫患者血浆中的药物浓度[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(19): 1903 – 1908.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-03-14