

左乙拉西坦相关肝损伤文献病例分析

梁霄¹ 沈姗¹ 魏敦灿² 张雅慧¹ 张文¹ 卢翠翠¹

¹山东第一医科大学附属省立医院药学部, 济南 250021; ²汕头大学医学院第一附属医院药剂科, 汕头 515041

通信作者: 卢翠翠, Email: cece2021@163.com

【摘要】 目的 了解左乙拉西坦(LEV)相关肝损伤的临床特征。方法 检索国内外有关数据库(截至2021年8月31日),收集LEV相关肝损伤病例报告类文献,提取患者基本信息、LEV应用情况、合并用药情况以及肝损伤发生、处置及转归情况等,进行描述性统计分析。结果 纳入分析的患者17例,男性9例,女性8例;年龄1个月~76岁,平均35岁;原发性癫痫7例,继发性癫痫10例,其中5例合并其他疾病。13例患者有用药剂量记录,均在说明书推荐范围内;13例存在联合用药情况。17例患者开始应用LEV至出现肝损伤的时间为数小时~5个月,其中≤2个月者14例;肝细胞损伤型7例,胆汁淤积型和混合型肝损伤各1例,因缺乏相关数据无法确定肝损伤类型者8例。10例有临床症状记录,包括皮肤或巩膜黄染5例,发热4例,恶心、呕吐和胆汁尿各2例。14例患者停用LEV,其中4例未予其他干预,2~20 d后肝功能好转或恢复正常;10例换用其他抗癫痫药物和/或予对症治疗,9例肝功能好转或恢复正常(5例为5~37 d,4例无转归时间记录),1例行肝移植术后肝功能恢复正常,但再次应用LEV后肝损伤复现,再次停药后好转。2例未停用LEV,1例因肝衰竭和肝性脑病行肝移植术,预后不详;1例发生爆发性肝衰竭并死亡。1例无是否停用LEV记录,予人工肝支持治疗后肝功能恢复正常。结论 LEV相关肝损伤多发生在用药2个月内,临床表现与其他药物所致肝损伤类似,停药后肝功能多可好转或恢复正常。未停用LEV者预后较差,严重者可致肝衰竭甚至死亡。

【关键词】 癫痫; 吡咯烷酮类; 化学及药物性肝损伤; 左乙拉西坦

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220119-00055

Literature case analysis of levetiracetam-associated liver injury

Liang Xiao¹, Shen Shan¹, Wei Duncan², Zhang Yahui¹, Zhang Wen¹, Lu Cuicui¹

¹Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China; ²Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Guangdong Province, Shantou 515041, China

Corresponding author: Lu Cuicui, Email: cece2021@163.com

【Abstract】 **Objective** To know the clinical characteristics of liver injury related to levetiracetam (LEV). **Methods** The relevant databases at home and abroad (up to August 31st, 2021) were searched and the case reports on LEV-associated liver injury were collected. Clinical information including patients' basic characteristics, LEV application, concomitant medication, and occurrence, treatment, and outcome of liver injury, etc. were collected and analyzed by descriptive statistical method. **Results** A total of 17 patients were enrolled in the study, including 9 males and 8 females, aged from 1 month to 76 years with an average age of 35 years. The primary disease was idiopathic epilepsy in 7 patients and secondary epilepsy in 10 patients. Five cases had comorbidities. Thirteen patients had drug dosage records, all of which were within the range recommended in the labels; 13 patients had concomitant medication. The time from LEV treatment to the occurrence of liver injury ranged from several hours to 5 months in 17 patients and it was ≤2 months in 14 patients. The classification of liver injury was hepatocellular type in 7 patients, cholestasis type in 1 patient, mixed type in 1 patient, and unable to be determined due to lack of relevant data in 8 patients. Clinical symptoms were recorded in 10 patients, including yellowish skin and sclera in 5 cases, fever in 4 cases, nausea in 2 cases, vomiting in 2 cases, and biliuria in 2 cases. LEV was discontinued in 14 patients, 4 of whom did not received other interventions and the liver function was improved or returned to normal 2 to 20 days after drug withdrawal; LEV was replaced with other antiepileptic drugs and/or symptomatic treatments in 10 patients, 9 patients' liver function were improved or returned to normal (the recovery

time was 5-37 days in 5 patients and not recorded in 4 patients), 1 patient had normal liver function after liver transplantation, but the liver injury recurred after LEV use again and was improved after drug withdrawal. Two patients did not stop LEV, one underwent liver transplantation due to liver failure and hepatic encephalopathy, and the prognosis was unknown; the other one developed fulminant liver failure and died. One patient had no record of whether or not stopping LEV, and the liver function returned to normal after artificial liver support treatment. **Conclusions** LEV-related liver injury mostly occurred within 2 months after drug administration. The clinical manifestations were similar to the liver injury caused by other drugs. Liver function usually was improved or returned to normal after the drug withdrawal. The patients who did not stop LEV had poor prognosis, and severe cases could lead to liver failure or death.

【Key words】 Epilepsy; Pyrrolidines; Chemical and drug induced liver injury; Levetiracetam
DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220119-00055

左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)属于吡咯烷酮衍生物,是一种新型广谱抗癫痫药物,通过激动中枢神经细胞突触囊泡蛋白2A和促进抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的释放达到抗癫痫的作用,对部分和全身性癫痫发作均有效^[1]。由于该药的代谢不涉及肝脏细胞色素P450酶系统,蛋白结合率低,药物之间极少存在相互作用,因此已成为部分或全身性癫痫发作的首选药物^[2-3]。LEV的主要不良反应包括嗜睡、乏力和头晕等^[4-5]。

2004年,Gavilán等^[6]报道1例45岁男性癫痫患者在应用LEV4个月后发生肝损伤,停用LEV4周后,其肝脏生化指标恢复至参考值范围。2005年,Skopp等^[7]报道1例22岁女性患者在应用LEV28d后发生肝损伤,但患者未停用LEV,最终因爆发性肝衰竭致死亡,提示LEV相关肝损伤的严重性。LEV在临床应用广泛,为了解LEV相关肝损伤的临床特征,我们收集国内外相关病例报告类文献进行汇总分析,为安全使用该药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

以“左乙拉西坦”“癫痫”“肝损伤”“肝炎”“肝毒性”“肝功障碍”“肝衰竭”“肝酶”“肝硬化”“黄疸”为中文检索词,以“levetiracetam”“epilepsy”“liver injury”“hepatic injury”“liver damage”“hepatic damage”“hepatitis”“hepatotoxicity”“liver dysfunction”“hepatic dysfunction”“liver failure”“hepatic failure”“liver enzymes”“hepatic enzymes”“cirrhosis”“jaundice”为英文检索词,检索中国知网、万方、维普和PubMed、Embase等数据库(截至2021年8月31日),收集LEV相关肝损伤病例报告类文献。

文献纳入标准:(1)肝损伤诊断明确,且作者判定与LEV相关;(2)LEV相关肝损伤的临床资料相对完整。文献排除标准:(1)会议论文、学位论文等

非公开发表文献;(2)综述、论著类文献;(3)重复发表的文献;(4)临床资料不完整的文献。

1.2 方法

由3位研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,遇到分歧由研究组成员讨论决定。采用自行设计的Excel数据表,提取并记录患者相关信息,包括国籍、年龄、性别、LEV应用情况、合并疾病、联用药物、肝损伤发生情况(发生时间、临床表现、肝功能指标、肝损伤分型、肝损伤严重程度分级、LEV与肝损伤关联性评价结果等)以及肝损伤的处置及转归。

对于原始文献中未记录肝损伤分型者,由本研究团队成员根据中华医学会肝病学分会药物性肝病学组发布的《药物性肝损伤诊治指南》^[8]并结合文献的相关内容进行分类。(1)肝细胞损伤型:丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $\geq 3 \times$ 参考值上限(upper limit of normal, ULN)且 $R \geq 5$, $R = [ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ ULN}] / [碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) \text{ 实测值} / ALP \text{ ULN}]$;(2)胆汁淤积型, $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $R \leq 2$;(3)混合型, $ALT \geq 3 \times ULN$ 、 $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $2 < R < 5$ 。若ALT和ALP升高但未达到上述标准,则为肝脏生化检查异常。

根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版(Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, CTCAE 5.0)^[9],进行肝损伤严重程度分级。按照ALT或AST升高至ULN的倍数,1级:ALT或AST($>ULN \sim <3$) $\times ULN$;2级:ALT或AST升高($3 \sim <5$) $\times ULN$;3级:ALT或AST升高($5 \sim <20$) $\times ULN$;4级:ALT或AST升高 $>20 \times ULN$;5级:与不良事件相关的死亡。根据《药品不良反应报告和监测工作手册》^[10]发布的药品不良反应关联性评价5条原则,对患者进行LEV与肝损伤关联性评价。

对获得的临床资料进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献收集及患者一般情况

共收集到符合纳入标准的病例报告类文献 17 篇^[6-7,11-25],其中英文文献 16 篇^[6-7,11-23,25],中文文献 1 篇^[24];报道患者 17 例,美国 5 例,中国、西班牙各 2 例,意大利、德国、墨西哥、圣卢西亚、日本、印度和澳大利亚各 1 例,国籍不详 1 例;男性 9 例,女性 8 例;年龄 1 个月~76 岁,平均 35 岁;原发性癫痫 7 例(例 1~5、16~17),继发性癫痫 10 例(例 6~15);合并其他疾病者 5 例,包括多发性硬化症(例 4)、肺血栓栓塞症(例 9)、桥本脑病+高血压病+慢性阻塞性肺疾病(例 11)、高血压病(例 15)和右额叶中央前胶质瘤+胆囊结石(例 17)。4 例有饮酒史(例 1、6、12、13),1 例有脂肪性肝炎和肝纤维化病史(例 1)。

2.2 LEV 用药情况

16 例患者的用药途径为口服,1 例(例 14)为静脉注射。13 例有 LEV 用药剂量的记录,均在说明书推荐范围内。13 例存在联合用药情况,联用药物 1~5 种,包括抗癫痫药、降压药、抗菌药、镇静催眠药等。见表 1。

2.3 肝损伤发生情况

2.3.1 发生时间 服用 LEV 至发生肝损伤的时间(潜伏期)最短者(例 13)为数小时,最长者(例 7)为 5 个月,3~28 d 者 9 例,1~4 个月者 6 例,≤2 个月者 14 例。见表 1。

2.3.2 临床表现及实验室检查 17 例患者中,10 例有临床症状记录,包括皮肤或巩膜黄染 5 例,发热 4 例,恶心、呕吐、胆汁尿各 2 例。1 例(例 10)同时发生急性胰腺炎,出现发热、全身不适、水样腹泻等症状。14 例有 ALT 检查结果记录,均升高,为 76~4 800 U/L;13 例有天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)检查结果记录,均升高,为 60~10 387 U/L;AST 升高者均伴 ALT 升高。12 例有胆红素总量检查结果记录,均升高,为 24~591 μmol/L;10 例有 ALP 检查记录,其中 8 例升高,为 192~1 613 U/L,1 例 10 月龄患儿(例 7)的肝损伤仅表现为 ALP 升高(1 613 U/L)。见表 1。

2.3.3 肝损伤分型 17 例患者中仅 1 例(例 16)在原始文献中分型结果为混合型,其他患者无相关记录。本研究团队对患者肝损伤分型结果为肝细胞损伤型 7 例,胆汁淤积型 1 例,余 8 例因缺少相关数据无法确定肝损伤类型。

2.3.4 肝损伤严重程度分级 17 例患者中,1、2、3、4、5 级者分别为 1 例(例 12)、1 例(例 4)、4 例(例 1、

8、15、16)、8 例(例 3、6、9、10、11、13、14、17)、1 例(例 2),2 例(例 5、7)因原文献缺乏相关记录无法判断其肝损伤分级。

2.4 处置与转归

诊断肝损伤后,17 例患者中 14 例停用 LEV,其中 1 例 LEV 逐渐减量并在 48 h 内停用;2 例未停用 LEV;1 例无是否停用 LEV 记录。停用 LEV 的 14 例患者中,4 例未予其他干预,停用 LEV 后 2~20 d 肝功能好转或恢复正常;10 例换用其他抗癫痫药物和/或予对症治疗,9 例肝功能好转或恢复正常,其中 5 例为 5~37 d,4 例无转归时间记录;1 例(例 3)停用 LEV,换用苯妥英钠和地塞米松后因肝功能恶化行肝移植术,术后肝功能明显改善,此后将苯妥英钠更换为 LEV,数日内肝功能迅速恶化,再次停用 LEV,4 周后肝功能恢复正常。2 例未停用 LEV 的患者中,1 例(例 11)停用联用的奥氮平,但肝酶持续升高,发生急性肝衰竭和肝性脑病并行肝移植术,预后不详;1 例(例 2)出现爆发性肝衰竭死亡。无是否停用 LEV 记录的 1 例患者(例 9)同时服用阿普唑仑和拉考沙胺,因腹部超声示腹腔积液,行剖腹探查,发现肝实质性病变,肝组织活检结果为有药物性肝损伤特征的亚重型肝炎,予人工肝支持治疗,12 d 后肝功能恢复正常。见表 1。

2.5 关联性评价

对 17 例患者进行 LEV 与肝损伤关联性评价,结果为很可能相关者 9 例,可能相关者 8 例(表 1)。其中 7 例在原始文献中有 LEV 与肝损伤因果关系评价记录,例 13、16 结果为很可能,例 6、7、9、14、15 结果为可能,我们的判定结果与原始文献判定结果一致。

3 讨论

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)指由各类处方或非处方药物诱发的肝损伤,是临床急性肝损伤的重要原因之一。许多 DILI 患者无临床症状,仅通过实验室检查才被发现;有临床症状的患者可出现恶心、呕吐、右上腹疼痛、黄疸、无胆色粪或深色尿等。此外,腹部超声检查可显示肝肿大,实验室检查可出现肝酶异常升高的现象,病情严重者可能出现急性肝衰竭或者肝性脑病^[26]。本文 17 例患者中 15 例出现肝酶升高,10 例出现皮肤或巩膜黄染、发热、恶心、呕吐或胆汁尿等症状,与其他药物所致肝损伤类似。值得注意的是 1 例患者(例 10)同时出现急性胰腺炎和肝损伤。

DILI 通常发生在用药后的前 6 个月内^[27]。本

表1 17例左乙拉西坦相关肝损伤患者的临床资料
 Tab 1 Clinical data of 17 patients with liver injury induced by levetiracetam

例号	国籍	年龄(岁)	性别	LEV剂量 ^a	联用药物	潜伏期 ^b	临床表现	肝功能			干预及转归	关联性再评价结果 ^c	
								AST (U/L)	ALT (U/L)	TBil (μmol/L)			
1 ^[6]	西班牙	45	男	2 000 mg/d	-	4个月	疲劳、胆汁尿、巩膜黄染	267	773	36	192	停用LEV, 换用加巴喷丁, 28 d后肝功能恢复正常	很可能
2 ^[7]	-	22	女	1 000 mg/d	卡马西平、阿普唑仑	28 d	-	-	-	-	-	未停药, 未干预, 发生爆发性肝衰竭并死亡	可能
3 ^[11]	澳大利亚	21	男	-	阿苯达唑、泼尼松龙、环孢素、硫酸喹啉	1个月	黄疸、定向障碍、嗜睡	-	1 610	591	246	停用LEV, 换用苯妥英和地塞米松, 肝功能恶化, 行肝移植术后再次应用LEV, 肝功能再次恶化, 再次停用LEV, 28 d后肝功能恢复正常	很可能
4 ^[12]	西班牙	18	女	-	丙戊酸	18 d	发热、皮疹	60	178	31	-	停用LEV, 予甲泼尼龙, 肝功能逐渐改善	很可能
5 ^[13]	意大利	58	女	1 500 mg/d	卡马西平	4个月	-	-	-	-	-	停用LEV, 换用拉莫三嗪, 肝功能恢复正常	可能
6 ^[14]	美国	76	男	500 mg, 2次/d	加巴喷丁、氟哌啶醇、劳拉西泮、万古霉素、头孢他啶	4 d	-	1 062	910	27	92	停用LEV, 2 d后肝功能改善	可能
7 ^[15]	中国	10个月	女	27.8 mg/(g·d)	-	5个月	-	-	-	-	1 613	停用LEV, 20 d后肝功能恢复正常	可能
8 ^[16]	美国	62	女	500 mg, 2次/d	左旋甲状腺素、美罗培南、雷尼替丁、多种维生素	10 d	-	184	289	-	567	停用LEV, 换用托吡酯, 7 d后肝功能恢复正常	很可能
9 ^[17]	墨西哥	22	女	500 mg, 2次/d	拉考沙胺、阿普唑仑	2个月	右上腹痛、肝肿大	10 387	4 341	37	74	无是否停药记录, 接受人工肝支持治疗, 12 d后肝功能恢复正常	可能
10 ^[18]	美国	25	女	1周内剂量增至3 000 mg, 2次/d	环丙沙星、止吐药、止痛药	9 d	腹部不适、恶心、食欲下降、发热、全身不适、水样腹泻	1 115	1 083	46	250	LEV逐渐减量, 48 h后停用, 换用普瑞巴林, 予对症治疗, 7 d内肝功能改善	很可能
11 ^[19]	美国	50	男	-	奥氮平、甲泼尼龙琥珀酸钠	56 d	黄疸、恶心、呕吐、腹泻	7 000	4 800	-	-	仅停用奥氮平, 发生急性肝衰竭、肝性脑病, 行肝移植术, 预后不详	可能
12 ^[20]	美国	18	男	500 mg/d	沙丁胺醇、依诺肝素、曲马多、昂丹司琼	4 d	-	66	76	24	-	停用LEV, 换用苯妥英钠, 37 d后肝功能恢复正常	很可能
13 ^[21]	日本	44	男	3 000 mg/d	-	数小时	高热	1 207	346	161	-	停用LEV, 予对症治疗, 肝功能改善	很可能
14 ^[22]	圣卢西亚	55	男	500 mg, 1次/12 h	头孢曲松、泮托拉唑、氨氯地平、氯沙坦、美托洛尔	3 d	黄疸	911	926	86	298	停用LEV, 2 d后肝功能改善	可能
15 ^[23]	印度	29	男	-	降压药(具体药物不详)	5 d	胆汁尿、发热	241	267	82	-	停用LEV, 3 d后肝功能改善	可能
16 ^[24]	中国	47 d	男	100 mg, 2次/d	-	4 d	-	424	413	243	252	停用LEV, 换用丙戊酸钠, 5 d后肝功能改善	很可能
17 ^[25]	德国	39	女	500 mg, 2次/d	对乙酰氨基酚、安乃近	2个月	呕吐、黄疸	975	758	36	198	停用LEV, 换用拉考沙胺, 予对症治疗, 肝功能恢复正常	很可能

注 LEV:左乙拉西坦; ^a:给药途径例14为静脉注射,其余均为口服; ^b:应用LEV至发生肝损伤时间; AST:天冬氨酸转氨酶; ALT:丙氨酸转氨酶; TBil:胆红素总量; ALP:碱性磷酸酶; -:原始文献未描述; ^c:依据《药品不良反应报告和监测工作手册》^[10]; ^d:同时发生急性胰腺炎

文 17 例患者使用 LEV 至发生肝损伤的时间为数小时至 5 个月,其中 ≤ 2 个月者 14 例,这提示 LEV 相关肝损伤可能多发生在应用 LEV 的 2 个月内。

LEV 主要通过肾脏清除,2/3 以原形经肾脏排泄,1/3 代谢为无活性物质。老年人由于肾功能下降,导致 LEV 清除率下降,其半衰期可能延长,致使发生不良反应的风险增加^[28]。Theitler 等^[29]研究表明,缓慢增加 LEV 剂量可以预防老年患者发生相关不良事件。本研究中,1 例(例 10)25 岁女性患者 LEV 剂量在 1 周内快速增至 3 000 mg/d,达到目标剂量后 2 d,临床表现和实验室检查提示肝损伤和急性胰腺炎。这提示对年轻患者快速增加 LEV 剂量也可能诱发肝损伤和胰腺炎,缓慢增加剂量或许能够降低不良事件的发生。由于患者的异质性,建议临床医师应用 LEV 时应对患者进行血药浓度监测,进行个体化治疗,以提高治疗的有效性和安全性。

DILI 分为免疫介导和非免疫介导 2 种亚型^[30]。免疫介导的 DILI 被认为是在用药 1~6 周内发生的过敏反应,其特征包括发热、皮疹、嗜酸粒细胞增多以及再次暴露于药物时肝脏毒性反应快速复发等,因此免疫介导 DILI 的发生是不可预测的。非免疫介导 DILI 的特点是潜伏期较长,大多缺乏超敏反应的特征,如发热、皮疹等。LEV 肝毒性的确切机制目前尚不清楚,可能是药物(如剂量、疗程、肝脏代谢、亲脂性)与患者(如年龄、性别、遗传多态性)之间复杂的相互作用的结果。本研究中 3 例(例 4、13、15)可能为免疫介导型 DILI,例 4 出现发热、皮疹,例 13 和例 15 表现为高热,潜伏期分别为 18 d、数小时和 5 d,基本符合免疫介导的 DILI 临床特征;6 例(例 1、3、9、11、14、17)可能为非免疫介导型 DILI,均无发热、皮疹等临床表现,且潜伏期多较长(2~4 个月 4 例,1 个月内 2 例);其他患者由于缺乏相关记录,无法判断 DILI 的亚型。

根据《药物性肝损伤诊治指南》^[8],发生 DILI 后,应及时停用可疑药物并避免再次使用,病情严重者可给予糖皮质激素、保肝药等对症治疗。本文 17 例患者中,14 例停用 LEV,其中 4 例未予其他干预,2~20 d 后肝功能好转或恢复正常;10 例换用其他抗癫痫药物和/或予以对症治疗,9 例肝功能好转或恢复正常,1 例(例 3)因肝功能继续恶化行肝移植术,28 d 后肝功能恢复正常,该例患者在肝功能恢复正常后将苯妥英更换为 LEV,肝功能异常复现,再次停用 LEV,4 周后肝功能恢复正常。1 例

(例 9)无是否停用 LEV 记录,肝组织活检提示为具有药物性肝损伤特征的亚重型肝炎,予人工肝支持治疗,12 d 后肝功能恢复正常。2 例患者未停用 LEV,其中 1 例(例 11)停用了联用的奥氮平,但肝酶持续升高,因发生急性肝衰竭和肝性脑病行肝移植术,预后不详;1 例(例 2)出现爆发性肝衰竭死亡。上述结果提示,及时停用可疑药物具有重要的临床意义,重症患者必要时应考虑肝移植。未停用 LEV 的患者多预后较差,严重者可导致肝衰竭甚至死亡;肝功能改善后再次使用 LEV,也可能导致肝功能再次恶化。

综上所述,LEV 引起的肝损伤多发生在用药 2 个月内,临床表现与其他药物所致肝损伤类似,血清 ALT 和 AST 等升高是判断肝损伤的主要实验室指标。出现肝损伤后停用 LEV、给予糖皮质激素和保肝药物等对症治疗有助于肝功能的恢复。未停用 LEV 的患者多预后较差,严重者可导致肝衰竭甚至死亡。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 梁霄、沈姗、魏敦灿:文献检索、论文初稿撰写;张雅慧、张文:研究指导;卢翠翠:研究指导、论文修改、经费支出

参考文献

- [1] Agrawal A, Banerjee A. A review on pharmacokinetics of levetiracetam in neonates[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(8): 727-734. DOI: 10.2174/1389200218666170607100054.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201116-00879. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201116-00879.
- [3] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- [4] Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(9): 1179-1186. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x.
- [5] Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy[J]. *Seizure*, 2000, 9(2): 80-87. DOI: 10.1053/seiz.2000.0380.
- [6] Gavilán JC, Bermúdez F, Romero M, et al. Levetiracetam hepatitis[J]. *Med Clin (Barc)*, 2004, 122(1): 38. DOI: 10.1016/s0025-7753(04)74132-9.
- [7] Skopp G, Schmitt HP, Pedal I. Fulminant liver failure in a patient on carbamazepine and levetiracetam treatment

- associated with status epilepticus[J]. Arch Kriminol, 2006, 217 (5-6): 161-175.
- [8] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039.
- Drug Induced Hepatology Group, Hepatology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of drug-induced liver injury[J]. J Prac Hepatol, 2017, 20(2): 257-274. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039.
- [9] National Cancer Institute. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2021-12-10]. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [10] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11) [2021-12-10]. http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- Department of Drug Safety Supervision, China Food and Drug Administration, National Center for ADR Monitoring, China. Handbook of adverse drug reaction reporting and monitoring [EB/OL]. (2012-11) [2021-12-10]. http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- [11] Tan TCH, de Boer BW, Mitchell A, et al. Levetiracetam as a possible cause of fulminant liver failure[J]. Neurology, 2021, 71(9): 685-686. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324604.11657.c6.
- [12] Lens S, Crespo G, Carrión JA, et al. Severe acute hepatitis in the dress syndrome: report of two cases[J]. Ann Hepatol, 2010, 9(2): 198-201.
- [13] Broli M, Provini F, Naldi I, et al. Unexpected gamma glutamyl-transferase rise increase during levetiracetam monotherapy[J]. Epileptic Disord, 2010, 12: 81-82. DOI: 10.1684/epd.2010.0291.
- [14] Syed AA, Adams CD. Acute liver failure following levetiracetam therapy for seizure prophylaxis in traumatic brain injury[J]. Case Reports Clin Med, 2012, 1(2): 42-45.
- [15] Xiong N, Hou LL, Lu N, et al. Probable levetiracetam-related serum alkaline phosphatase elevation[J]. BMC Neurol, 2012, 12: 97. DOI: 10.1186/1471-2377-12-97.
- [16] Sethi NK, Sethi PK, Torgovnick J, et al. Asymptomatic elevation of liver enzymes due to levetiracetam: a case report[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2013, 28(2): 123-124. DOI: 10.1515/dmdi-2013-0006.
- [17] Gutiérrez-Grobe Y, Bahena-Gonzalez JA, Herrera-Gomar M, et al. Acute liver failure associated with levetiracetam and lacosamide combination treatment for unspecified epileptic disorder[J]. Case Rep Emerg Med, 2013: 634174. DOI: 10.1155/2013/634174.
- [18] Azar NJ, Aune P. Acute pancreatitis and elevated liver transaminases after rapid titration of oral levetiracetam[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(6): 1053-1054. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.08.016.
- [19] Selvaraj V, Madabushi JS, Gunasekar P, et al. Levetiracetam associated acute hepatic failure requiring liver transplantation: case report[J]. J Neurol, 2016, 263(4): 814-815. DOI: 10.1007/s00415-015-8011-1.
- [20] Rachamalla V, Song MM, Read JM, et al. Levetiracetam-induced transaminitis in a young male with traumatic brain injury[J]. Oxf Med Case Reports, 2017, 11: omx067. DOI: 10.1093/omcr/omx067.
- [21] Kawaguchi T, Tominaga T. A rare case of drug-induced liver injury caused by levetiracetam[J]. Asian J Neurosurg, 2019, 14 (3): 878-882. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_246_17.
- [22] Jayashankar S, Munakomi S, Sayeerajan V, et al. Case report: levetiracetam causing acute liver failure complicating post-operative management in a neurosurgical patient[J]. F1000 Res, 2019, 8: 187. DOI: 10.12688/f1000research.18198.1.
- [23] Gayatri P, Selvam MM, Sreeharsha SV. Levetiracetam-induced hepatic dysfunction[J]. Neurol India, 2020, 68(4): 910-912. DOI: 10.4103/0028-3886.293452.
- [24] 杨贝, 方玉婷. 左乙拉西坦口服液致肝损伤 1 例分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 943-948. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2020.12.21.
- Yang B, Fang YT. Analysis of one case of liver injury induced by levetiracetam oral liquid[J]. Chin J Pharmacovigilance, 2020, 17(12): 943-948. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2020.12.21.
- [25] Rogalewski A, Zuhorn F, Wilkens L, et al. Severe drug-induced liver injury caused by levetiracetam ---a case report and review of the literature[J]. Epilepsy Behav Rep, 2021, 16: 100464. DOI: 10.1016/j.ebr.2021.100464.
- [26] Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0.
- [27] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-1352.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- [28] Sourbron J, Chan H, Wammes-van der Heijden EA, et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam[J]. Seizure, 2018, 62: 131-135. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.09.004.
- [29] Theitler J, Brik A, Shaniv D, et al. Antiepileptic drug treatment in community-dwelling older patients with epilepsy: a retrospective observational study of old- versus new-generation antiepileptic drugs[J]. Drugs Aging, 2017, 34(6): 479-487. DOI: 10.1007/s40266-017-0465-7.
- [30] Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury[J]. Clin Med (Lond), 2016, 16(Suppl 6): s104-s109. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-s104.

(收稿日期: 2022-01-19)

(本文编辑: 李菁锦)