

新型抗癫痫药物的治疗药物监测研究进展^Δ

许倍铭*, 陈冰[#](上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5036-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.38

摘要 目的:了解我国新型抗癫痫药物的治疗药物监测(TDM)研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就我国已上市的新型抗癫痫药物进行TDM的必要性、方法及样本选择、特点及联合用药的研究进行归纳和总结。结果:抗癫痫药物有必要进行TDM。拉莫三嗪由于受到基因多态性和患者年龄、肾功能以及是否妊娠的影响,建议进行TDM,血药浓度的参考范围为3~14 mg/L;奥卡西平和托吡酯受到与其他酶诱导剂联用以及肾功能不全、儿童、妊娠期妇女等人群的影响,建议进行TDM,血药浓度的参考范围分别为3~35 mg/L和5~20 mg/L;左乙拉西坦受到儿童、妊娠期妇女、老年人、肾功能不全等人群影响,建议进行TDM,血药浓度的参考范围为12~46 mg/L;加巴喷丁和普瑞巴林更多用于神经痛的治疗,在临床上已较少进行TDM。TDM的方法有免疫法和色谱分析法,其中免疫法易被类似结构化合物干扰,而色谱分析法具有较高的特异性和灵敏度。结论:大部分新型抗癫痫药物在临床使用时可通过TDM及时调整并优化给药方案,降低不良反应发生率,使患者得到更安全、合理的药物治疗。

关键词 抗癫痫药物;治疗药物监测;血药浓度

癫痫是常见的神经内科疾病,主要的治疗手段为药物治疗。尽管新型的抗癫痫药物不断涌现,但我国癫痫患者的无发作率依然很低,且有40%的患者未进行治疗,25%的患者因未能个体化调整药物导致癫痫控制并不理想,从而影响其生活质量^[1]。1978年以前,市售的传统抗癫痫药物有苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠等,但由于其非线性药动学特点,治疗范围狭窄,不良反应较多,在使用时常需要进行治疗药物监测(TDM),将药物血药浓度控制在安全有效的范围之内。1993—2014年,经美国FDA批准的新型抗癫痫药物达17个,其中加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林和托吡酯已在我国上市。这些新型抗癫痫药物均具有安全有效的特点,国内外的相关研究较多,但学者们关于是否有必

要、在什么情况下以及如何进行TDM,仍存在争议。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就我国已上市的新型抗癫痫药物进行TDM的必要性、方法、特点及联合给药的研究进展进行归纳和总结,以期为临床安全、合理用药提供参考。

1 新型抗癫痫药物进行TDM的必要性

癫痫的发病形式较突然,难以被预测,临床更需要一个能够提示药物疗效的指标来进行监测。传统的抗癫痫药物丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠等具有狭窄的药物治疗窗口,容易发生肝功能损害、牙龈增生等不良反应,故需要通过监测其血药浓度来评估其疗效并避免不良反应的发生。

新型抗癫痫药物尽管相对安全有效,但患者的年

- [21] 刘丽红,于彤,李强,等.基于语义web的中药数据库集成研究思路[J].中国数字医学,2013,8(8):85-87.
- [22] Chen CY. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico[J]. *PLoS One*, 2011,6(1): e15939.
- [23] Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis[J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(Database Issue):D1089-D1095.
- [24] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13-18.
- [25] Wolfgang GH, Johnson DE. Web resources for drug toxicity[J]. *Toxicology*, 2002, 173(1/2):67-74.
- [26] 吴磊宏,王毅,范晓辉,等.网络药理学技术工具:网络可视化及网络分析[J].中国中药杂志,2011,36(21):2923-2925.
- [27] 林明宝.中药引发过敏反应的危险因素及中成药致敏成分研究[D].杭州:浙江大学,2013.
- [28] 吴磊宏,高秀梅,王林丽,等.附子多成分作用靶点预测及网络药理学研究[J].中国中药杂志,2011,36(21):2907-2910.
- [29] 李鹏.心血管疾病及中药治疗的系统药理学研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2015.
- [30] 李彦文,李志勇,刘会永,等.中药配伍减毒研究的新思路[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):321-324.
- [31] 刘洪,范欣生.甘遂与甘草反药相互作用的网络药理学分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(9):186-192.
- [32] 唐志芳,梅全喜.神经系统类西药与中药的配伍禁忌[J].中国药房,2016,27(17):2446-2448.

Δ 基金项目:上海市临床药理学重点专科建设项目
* 主管药师。研究方向:临床药理学。电话:021-64370045-673201。E-mail:beimingxu2013@163.com
通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药理。电话:021-64370045-673201。E-mail:chchenbing@163.com

(收稿日期:2017-01-12 修回日期:2017-08-18)
(编辑:晏妮)

龄、性别、联用其他酶抑制剂和酶诱导剂均会对其血药浓度产生影响,从而影响疗效并诱发不良反应。Naik GS等^[2]的研究通过收集2011—2013年左乙拉西坦和2008—2013年拉莫三嗪的TDM数据,纳入患者的年龄、性别、体质量、联用药物等信息,根据患者年龄段和联用药物将纳入样本分为4个亚群,通过单因素方差分析和多元线性回归进行分析,发现年龄因素(<9岁)会显著影响左乙拉西坦的血药浓度,应进行TDM;年龄因素对拉莫三嗪的影响并不显著,但联用丙戊酸对拉莫三嗪的血药浓度有显著影响。Huh HJ等^[3]在一项纳入韩国人群的研究中提到,托吡酯的神经系统不良反应(如头晕、共济失调、感觉异常等)与其给药剂量和血药浓度有关,故托吡酯的TDM可以确保其在合适的治疗浓度内,这一特点使托吡酯可与其他酶抑制剂或酶诱导剂联用。Krasowski MD等^[4]的研究发现,加巴喷丁和普瑞巴林在女性患者中使用较多,年龄与性别对其药动学特点的影响较大,故建议在TDM的基础上进行该药物的个体化治疗。

此外,患者所用的药物剂量、是否具有较好的服药依从性,也可以通过对抗癫痫药物的TDM来进行评估。因此,对新型抗癫痫药物进行TDM、建立合适的血药浓度范围具有必要性。

2 新型抗癫痫药物的TDM方法及样本选择

2.1 免疫法

基于免疫的检测法是最常用的TDM方法,具有准确、快速、方便的特点。其采用待测物抗原与抗体的特异反应,通过酶与底物或荧光标记等方法产生可供检测的化学反应来进行定量测定。一般情况下,用免疫法来测定抗癫痫药物的血药浓度具有较高的准确性和特异性。然而,当临床待测药物与其他具有类似结构的干扰物一起进行检测时,免疫法则具有一定的局限性。例如传统抗癫痫药物卡马西平与其10,11-环氧代谢产物、新型抗癫痫药物加巴喷丁与普瑞巴林、拉莫三嗪与甲氧苄啶等^[5]。由于这些药物之间化学结构相似,且有着类似的抗原表区,均可发生抗原抗体反应,采用免疫法较难将其完全区分开,从而导致检测出的药物浓度与实际情况存在偏差,无法较好地预测疗效和评估不良反应。同时,基于免疫的检测方法需要商品化试剂盒,而新型抗癫痫药物尚未见相关的商品化试剂盒上市,故限制了其临床应用。

2.2 色谱分析法

色谱分析法是使用物理方法将待测成分从其他的干扰物、结构相似的混合物中分离出来的方法。色谱分析法的特异性与样品处理、色谱条件和检测器有关。抗癫痫药物检测的常用色谱分析法包括高效液相色谱法(HPLC)和超高效液相色谱法(UPLC)^[6-7]。近年来,液相

色谱串联质谱法(LC-MS/MS)在抗癫痫药物的检测中也被广泛使用,其特异性高、运行时间短并可以同时测定分析多种化学结构。与紫外/可见检测器(UVD)等比较,质谱器较为昂贵,但在特异性、灵敏度和运行时间上具有优势^[4]。Kim KB等^[8]的研究显示,仅需10 μ L经蛋白沉淀处理的血浆样本,即可使用LC-MS/MS方法同时测定10种抗癫痫药物(包括1种代谢物)的血药浓度,每份样本运行时间仅12 min;标准曲线在50倍浓度范围内呈线性关系,所有抗癫痫药物的相关系数(r^2)>0.997、日内/日间精密密度<12%、准确率介于85.9%~114.5%。

2.3 样本选择

抗癫痫药物行TDM最常用的样本是血清和血浆^[10]。唾液作为新型的TDM样本,其优势在于易收集,仅需缓冲液和防腐剂,甚至可自行收集并邮寄至临床试验中心进行检测^[4]。通过唾液进行TDM在患儿癫痫发作不易获得静脉通路的患者中,可作为评估其依从性的一种无创手段。大部分药物通过被动扩散分布至唾液中,若药物具有较高的蛋白结合率,在唾液中的含量就相应较低。另外,影响唾液中药物浓度的因素还有药物分子质量、脂溶性,以及唾液pH、代谢量和流速等。在唾液的pH范围内,未发生电离的药物或其代谢产物将会是进行唾液TDM的最佳对象^[9]。

其他被用于抗癫痫药物TDM的样本还有干血渍、乳汁和尿液等。Shah NM等^[10]的研究认为,干血渍也是服用抗癫痫药物患儿较好的TDM样本,患儿可在服用抗癫痫药物2周后,由监护人针刺采血并贮存于Guthrie卡上,邮寄至试验室,通过色谱分析检测药物浓度。乳汁和尿液更适用于评估药物毒性而不是进行常规的TDM^[11]。

3 新型抗癫痫药物TDM的特点

3.1 加巴喷丁

加巴喷丁在临床上用于部分性癫痫发作以及疱疹后神经痛的治疗。加巴喷丁的抗癫痫作用机制尚未明确,尽管其在结构上与 γ -氨基丁酸(GABA)相关,但不与GABA受体产生相互作用。加巴喷丁既不能代谢转化为GABA或GABA受体激动药,也不是GABA摄取或降解的抑制剂,口服进入人体后迅速被L-氨基酸转运系统吸收^[12-13]。

加巴喷丁口服后2~3 h达峰浓度,研究显示其在4 800 mg/d给药剂量下的吸收与时间呈线性关系^[14],与之前的研究相矛盾^[15]。加巴喷丁口服后在体内分布广泛,分布容积为0.6~0.8 L/kg,血浆蛋白结合率较低(<3%);易透过血脑屏障,在脑组织中的浓度约为血药浓度的80%,在脑脊液中的浓度约为血药浓度的20%^[15]。加巴喷丁主要以原型经肾排泄,消除半衰期($t_{1/2}$)为5~7 h,且不随给药剂量或给药频次改变。肾功能不全患者口服加巴喷丁后 $t_{1/2}$ 延长,排泄时间延迟,可能需要对加巴喷丁进行剂量调整^[15]。

目前,TDM在加巴喷丁的使用中应用较少,其有效控制癫痫的合理血药浓度范围尚未明确。Lindberger M等^[16]的研究发现,加巴喷丁在血药浓度 $>2\text{ mg/L}$ 时,癫痫发作次数明显减少,故认为血药浓度控制在 $2\sim 20\text{ mg/L}$ 是合理的。Armijo JA等^[17]的研究发现,年龄因素对加巴喷丁的代谢存在较大影响,65岁以上患者无论是否存在肾脏方面的基础疾病,均应减少50%加巴喷丁的剂量以避免不良反应发生。目前,加巴喷丁多被用于神经痛的治疗,其在抗癫痫中的应用已逐渐减少,TDM的应用也随之较少。

3.2 拉莫三嗪

拉莫三嗪应用于多种癫痫的治疗,但存在致肌阵挛加重的风险。其抗癫痫机制主要是作用于电压敏感性的钠离子通道,稳定神经细胞膜,抑制兴奋性神经递质谷氨酸、天冬氨酸等的释放等。与其他抗癫痫药物的致畸毒性相比,拉莫三嗪是妊娠期癫痫患者较佳的选择之一。

拉莫三嗪口服给药后吸收迅速,血药浓度在3 h内达高峰,生物利用度为98%,蛋白结合率为50%~60%。长期使用拉莫三嗪的患者的药动学特征符合一级线性模型,脑脊液的药物浓度与血药浓度相似。拉莫三嗪的 $t_{1/2}$ 为15~35 h,尽管主要通过肾排泄,不经肝细胞色素P₄₅₀(CYP)系统代谢,但仍然与多种药物存在相互作用^[18]。苯妥英钠、苯巴比妥和卡马西平等酶诱导抗癫痫药以及口服避孕药均会使拉莫三嗪的 $t_{1/2}$ 降低约50%;其他的酶诱导剂[如人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂、利福平和舍曲林等]会诱导拉莫三嗪代谢;丙戊酸钠会抑制拉莫三嗪代谢,使其 $t_{1/2}$ 增加1倍^[18]。

TDM在拉莫三嗪的应用中发挥着重要作用。与正常成年人相比,拉莫三嗪的清除率在患儿中显著升高,在妊娠期妇女中达普通成年人的3倍^[19]。此外,研究显示转运蛋白(如P糖蛋白)编码基因 $ABC B1$ 的多态性影响着拉莫三嗪的血药浓度^[19]。鉴于多种药物间相互作用、基因多态性以及患者年龄、肾功能、是否妊娠都会对拉莫三嗪的药动学产生较大影响,因此对其进行TDM具有一定意义,参考的血药浓度为 $3\sim 14\text{ mg/L}$ ^[20]。

3.3 普瑞巴林

普瑞巴林的化学结构与加巴喷丁类似,是一种新型的GABA受体激动药,其通过调节过度兴奋的神经元,阻断电压依赖性钙离子通道,恢复兴奋神经元的稳定性,达到抗癫痫的作用^[21]。目前,普瑞巴林在临床上已较少用于抗癫痫,主要用于治疗疱疹后神经痛。

普瑞巴林口服给药后吸收迅速,血药浓度在1.3 h内达峰值,生物利用度 $>90\%$,蛋白结合率极低,极易透过血脑屏障^[22]。98%的普瑞巴林以原型经肾并随尿液排泄, $t_{1/2}$ 为6 h,不受给药剂量影响^[22]。

与加巴喷丁类似,普瑞巴林更多被用于神经痛的治疗。研究显示,普瑞巴林的血药浓度控制在 $2.8\sim 8.3\text{ mg/L}$ 均为合理^[23]。由于普瑞巴林几乎全部以原型经肾排泄,因此在肾功能减退的患者中可能需要进行剂量调整,而尚未发现与其他药物有明确的药物相互作用,在肾功能不全患者中进行TDM可能具有一定意义。

3.4 奥卡西平

奥卡西平是卡马西平的10-酮基类衍生物,与卡马西平有类似的作用机制和适应证,可调节电压依赖性钠离子通道,对钙离子通道有阻滞作用。奥卡西平本身是一种无活性的前体物,在肝内快速地被胞质酶还原成有药理活性的10-单羟基衍化物(MHD),临床上用于全面性强直-阵挛发作和部分性发作。因为其缺少氧化代谢,不会形成引起卡马西平不良反应的10-11-环氧代谢产物,具有较好的安全性,故优先用于癫痫患儿的治疗。

奥卡西平口服单次剂量为600 mg时,MHD在4~6 h可达血药浓度峰值, $t_{1/2}$ 为8~10 h,仅40%的MHD与蛋白结合;每日2次服用,在2~3 d内达稳态浓度^[24]。MHD主要以原型或与葡糖醛酸结合形式经肾排泄(约96%),因此在中/重度肾功能不全的患者中应用需注意剂量的调整^[24]。

尽管与卡马西平相比,奥卡西平具有较高的安全性,但奥卡西平的TDM仍具有一定的意义。在儿童、妊娠期妇女和肾功能不全的患者中,由于肾功能的变化,MHD的清除率将有所提高。尽管奥卡西平相对于卡马西平不存在自身诱导,且酶诱导作用较弱,但与苯巴比妥、苯妥英钠等强诱导剂联用,仍会降低其血药浓度^[25]。因此,对于联合其他酶诱导剂或在儿童、妊娠期妇女、肾功能不全等人群中使用时,建议对奥卡西平进行TDM,参考的血药浓度范围为 $3\sim 35\text{ mg/L}$ ^[26]。

3.5 托吡酯

托吡酯是一种广谱抗癫痫药,临床主要用于部分癫痫发作的辅助治疗,通过多种机制发挥抗癫痫作用,可阻滞电压依赖性钠通道、阻滞钙通道、增强GABA介导的抑制作用、抑制兴奋性氨基酸释放。

托吡酯具有线性药动学特征,在服用100 mg后,2 h内即可达到血药浓度峰值,生物利用度为80%^[27]。托吡酯的血浆蛋白结合率低,仅13%~17%,脑脊液中的浓度与血液中的浓度相似。其血浆 $t_{1/2}$ 接近20~30 h,80%以原型经肾排泄^[27]。

临床对托吡酯是否需要进行TDM尚存在争议。中/重度肝功能不全时,托吡酯的血药浓度增加29%,血浆清除率减少26%;酶抑制剂和酶诱导剂将显著影响其血浆 $t_{1/2}$,联用酶诱导剂可缩短其 $t_{1/2}$ 至12 h^[3]。在肾功能不全的患者中,肌酐清除率为 $30\sim 69\text{ mL/min}$ 时,托吡酯清除率减少42%;肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$ 时,托吡酯清除

率减少54%， $t_{1/2}$ 增加至55~58 h，患儿托吡酯清除率较成年患者高50%^[25]。因此，托吡酯与其他影响肝酶的药物联用或在肝/肾功能不全、儿童等人群中使用时，进行托吡酯的TDM仍具有一定意义，参考的血药浓度范围为5~20 mg/L^[28]。

3.6 左乙拉西坦

左乙拉西坦是一种吡咯烷酮衍生物，与吡拉西坦有类似结构；与其他抗癫痫药物作用机制不同，它是一种广谱抗癫痫药物，临床多用于部分性癫痫发作的治疗。左乙拉西坦通过与患者体内的突触囊泡蛋白(SV2A)进行选择结合来调节神经递质释放，从而达到抗癫痫的目的。

左乙拉西坦吸收迅速，口服生物利用度接近100%，1 h内可达血浆峰浓度，每日2次服药，2 d可达稳态，其蛋白结合率低(<10%)，可迅速进入血脑屏障^[29]。由于左乙拉西坦蛋白结合率低，且不通过肝代谢，所以与其他药物的相互作用较少，其100%通过肾排泄，在健康成人体内的 $t_{1/2}$ 为6~8 h^[29]。

研究显示，相同剂量的左乙拉西坦在儿童体内的清除率比成人高30%~40%，而在妊娠期妇女体内的药物浓度较健康成人低60%^[30]。因而，左乙拉西坦与其他新型抗癫痫药物类似，对于儿童、妊娠期妇女、老年人、肾功能不全的患者等人群，应予以TDM，且必要时进行剂量调整，参考血药浓度范围为12~46 mg/L^[31]。

4 新型抗癫痫药物的联合应用

抗癫痫药物的使用一般根据癫痫的发作类型来选择，对于单药无法控制症状的癫痫患者，往往需要2种或以上的抗癫痫药物联用进行治疗。Margolis JM等^[32]的研究纳入2004年7月1日—2011年3月31日2种及以上抗癫痫药物联用的患者，将抗癫痫药物按照不同的作用机制分为钠离子通道阻滞剂(卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、苯妥英钠等)、GABA类似物(安定类、苯巴比妥、普瑞巴林等)、突触小泡蛋白A结合剂(左乙拉西坦)以及其他作用机制药物(托吡酯、丙戊酸钠等)。研究显示，应用不同作用机制的抗癫痫药物联用方案可获得较高的有效性。

然而，多种抗癫痫药物联用时，药物间是否存在相互作用、会互相影响到何种程度均不明确，尤其是其中的酶诱导剂卡马西平、苯巴比妥和酶抑制剂丙戊酸钠分别具有不同的作用机制，在抗癫痫药物联用方案中很可能与其他作用机制的药物组合，产生药物间相互作用，使药效降低或不良反应增大^[18,33]。此时，若能同时对所用的多种抗癫痫药物进行TDM，则具有一定的临床应用价值，既能够了解抗癫痫药物的血药浓度，较好地评估药物间相互作用的程度，又能进行临床药物的剂量调整，使疗效达到最佳、不良反应最小。

5 结语

综上所述，药物治疗仍是抗癫痫治疗的主要手段，除了传统的抗癫痫药物需要进行TDM外，我国上市的部分新型抗癫痫药物也有行TDM的必要。拉莫三嗪由于受到基因多态性和患者年龄、肾功能以及是否妊娠的影响，建议进行TDM，血药浓度的参考范围为3~14 mg/L；奥卡西平和托吡酯受到与其他酶诱导剂联用以及肾功能不全、儿童、妊娠期妇女等人群的影响，建议进行TDM，血药浓度的参考范围分别为3~35 mg/L和5~20 mg/L；左乙拉西坦受到儿童、妊娠期妇女、老年人、肾功能不全等人群影响，建议进行TDM，血药浓度的参考范围为12~46 mg/L；加巴喷丁和普瑞巴林更多用于神经痛的治疗，在临床上已较少进行TDM。TDM的方法有免疫法和色谱分析法，其中免疫法易被类似结构化合物干扰，而色谱分析法具有较高的特异性和灵敏度。

随着现代精准医疗的发展，抗癫痫药物TDM的方法必将得到优化，精确度得到提高，大部分新型抗癫痫药物在临床使用时可通过TDM及时调整并优化给药方案，降低不良反应发生率，使患者得到更安全、合理的药物治疗。

参考文献

- [1] Li J, Si Y, Hu J, *et al.* Enhancing medical compliance of patients with convulsive epilepsy in rural community: a randomized intervention trial[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1988-1896.
- [2] Naik GS, Kodagali R, Mathew BS, *et al.* Therapeutic drug monitoring of levetiracetam and lamotrigine: is there a need?[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(4): 437-444.
- [3] Huh HJ, Joo EY, Hong SB, *et al.* Factors influencing serum topiramate concentrations in routine therapeutic drug monitoring in Korean adult patients with epilepsy[J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(2): 177-182.
- [4] Krasowski MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, doi: 10.1016/j.cca.2014.06.002.
- [5] Krasowski MD, Siam MG, Iyer M, *et al.* Molecular similarity methods for predicting cross-reactivity with therapeutic drug monitoring immunoassays[J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(1): 337-344.
- [6] Milosheska D, Vovk T, Grabnar I, *et al.* Simple and sensitive high performance liquid chromatography method with fluorescence detection for therapeutic drug monitoring of topiramate[J]. *Acta Chim Slov*, 2015, 62(2): 411-419.
- [7] Martinc B, Roškar R, Grabnar I, *et al.* Simultaneous determination of gabapentin, pregabalin, vigabatrin and topiramate in plasma by HPLC with fluorescence detection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*,

2014, doi: 10.1016/j.jchromb.2014.05.030.

- [8] Kim KB, Seo KA, Kim SE, *et al.* Simple and accurate quantitative analysis of ten antiepileptic drugs in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(4): 771-777.
- [9] Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva[J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(1): 4-29.
- [10] Shah NM, Hawwa AF, Millership JS, *et al.* Adherence to antiepileptic medicines in children: a multiple-methods assessment involving dried blood spot sampling[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(6): 1020-1027.
- [11] Brickel N, Gandhi P, van Landingham K, *et al.* The urinary safety profile and secondary renal effects of retigabine (ezogabine): a first-in-class antiepileptic drug that targets KCNQ (K(v)7) potassium channels[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 606-612.
- [12] Kukkar A, Bali A, Singh N, *et al.* Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain[J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(3): 237-251.
- [13] Siniscalchi A, Galielli L, De Sarro G, *et al.* Antiepileptic drugs for central post-stroke pain management[J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(2): 171-175.
- [14] Berry DJ, Beran RG, Plunkeft MJ, *et al.* The absorption of gabapentin following high dose escalation[J]. *Seizure*, 2003, 12(1): 28-36.
- [15] Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, *et al.* Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 1998, 31(2): 91-99.
- [16] Lindberger M, Luhr O, Johannessen SI, *et al.* Serum concentrations and effects of gabapentin and vigabatrin: observations from a dose titration study[J]. *Ther Drug Monit*, 2003, 25(4): 457-462.
- [17] Armijo JA, Perna MA, Adin J, *et al.* Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: a preliminary multivariate analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2004, 26(6): 633-637.
- [18] Landmark JC, Baftiu A, Tysse I, *et al.* Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4): 440-445.
- [19] Lovrić M, Božina N, Hajnšek S, *et al.* Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(5): 518-525.
- [20] Morris RG, Black AB, Harris AL, *et al.* Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, 46(6): 547-551.
- [21] Lotarski S, Hain H, Peterson J, *et al.* Anticonvulsant activity of pregabalin in the maximal electroshock-induced seizure assay in $\alpha 2\delta 1$ (R217A) and $\alpha 2\delta 2$ (R279A) mouse mutants[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(5): 833-842.
- [22] Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, *et al.* Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol*, 2010, 50(8): 941-950.
- [23] Berry D, Millington C. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phased HPLC[J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(4): 451-456.
- [24] 吕冬芳, 王雪笠, 武江, 等. 颞叶癫痫手术后应用奥卡西平与卡马西平疗效及安全性分析[J]. *临床误诊误治*, 2013, 26(5): 78-80.
- [25] 邹蓉, 赵合庆, 戴永萍, 等. 年龄及联合用药对癫痫患者奥卡西平血药浓度的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2015, (2): 110-113.
- [26] Friis ML, Kristensen O, Boas J, *et al.* Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment[J]. *Acta Neurol Scand*, 1993, 87(3): 224-227.
- [27] 肖向前. 新型抗癫痫药托吡酯单药治疗癫痫的临床价值及可行性研究[J]. *医学美学美容*, 2014, 23(7): 117.
- [28] Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, *et al.* Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs[J]. *Ther Drug Monit*, 2003, 25(3): 347-363.
- [29] Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(11): 707-724.
- [30] Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 405-414.
- [31] May TW, Rambeck B, Jürgens U. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and comedication[J]. *Ther Drug Monit*, 2003, 25(6): 690-699.
- [32] Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, *et al.* Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(8): 985-993.
- [33] 杨帆, 陈亚南, 张媿, 等. 丙戊酸对癫痫患者拉莫三嗪血药浓度的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(10): 883-886.

(收稿日期: 2017-03-29 修回日期: 2017-07-19)

(编辑: 陶婷婷)