

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.002

· 论著 ·

新疆地区癫痫患儿拉考沙胺稳态血药浓度的影响因素及参考范围初探

于静, 何磊, 帕拉提·热合曼, 冯继荣, 孙岩 (新疆维吾尔自治区儿童医院, 北京儿童医院新疆医院, 乌鲁木齐 830000)

[摘要]目的:探讨新疆地区癫痫患儿拉考沙胺(LCM)稳态血药浓度的影响因素,初步建立 LCM 稳态血药浓度的参考范围,为临床个体化用药提供参考。方法:收集新疆地区规律服用 LCM 并达到稳态血药浓度的 4~14 岁癫痫患儿 313 例,测定血药浓度,分析年龄、性别、民族、剂量、合并用药等因素对血药浓度的影响,并初步建立稳态血药浓度的参考范围。结果:新疆地区癫痫患儿的 LCM 浓度剂量比(CDR)无性别和民族差异($P>0.05$);4~6 岁组给药剂量高于 7~14 岁组,而 CDR 低于 7~14 岁组(P 均 <0.01);LCM 单药组给药剂量和血药浓度低于 LCM+其他抗癫痫药物组(P 均 <0.05)。总体 LCM 稳态血药浓度参考范围为 2.02~14.47 $\mu\text{g/mL}$ 。结论:临床使用 LCM 控制和治疗儿童癫痫的过程中,有必要进行治疗药物监测,以便及时调整剂量,更好地控制癫痫发作。

[关键词]癫痫;儿童;拉考沙胺;血药浓度;参考范围

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)04-0007-04

Factors Affecting Steady-State Plasma Concentration of Lacosamide in Children with Epilepsy in Xinjiang and Preliminary Establishment of Reference Range

Yu Jing, He Lei, Palati·Reheman, Feng Jirong, Sun Yan (*Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital, Urumqi 830000, China*)

[Abstract] **Objective:** To explore the factors affecting the steady-state plasma concentration of lacosamide (LCM) in children with epilepsy in Xinjiang, and to establish the reference range of steady-state plasma concentration of LCM, so as to provide theoretical basis for clinical individualized drug use. **Methods:** The serum drug concentration was collected and measured in 313 children with epilepsy in Xinjiang who regularly took LCM and reached steady-state blood concentration, and the effects of age, gender, ethnicity, dosage and combined use on the serum concentration of LCM were analyzed, and the reference range of steady-state serum concentration of LCM was preliminarily established. **Results:** There was no significant difference in LCM concentration-dose ratio (CDR) values among children with epilepsy of different genders and ethnic groups ($P>0.05$). The dosage of the 4 to 6 age group was significantly higher than that of the 7 to 14 age group, and the CDR results of the 7 to 14 age group were significantly higher than that of the 4 to 6 age group (all $P<0.01$). The concentration results of the children in the LCM single drug group were significantly lower than those of the LCM combined with other antiepileptic drugs groups (all $P<0.05$). The reference range of steady-state blood concentration of LCM in this study was 2.02~14.47 $\mu\text{g/mL}$. **Conclusion:** During the clinical use of LCM to control and treat epilepsy in children, it is necessary to monitor the therapeutic drug of LCM in order to adjust its dosage in time and better control epileptic seizures.

[Keywords] epilepsy; children; lacosamide; plasma concentration; reference range

目前临床治疗癫痫的首要方法是长期服用抗癫痫药物(antiseizure medication, ASM)^[1]。拉考沙胺(lacosamide, LCM)是一种新型 N-甲基-D-天冬氨酸受体甘氨酸位点拮抗剂,作为一种单药疗法或辅助疗法,用于成人、青少年及 ≥ 4 岁儿童部分发作性癫痫的治疗^[2-3]。临床研究^[4-7]表明,LCM 具有良好的短期和长期疗效、耐受性和药代动力学特征。LCM 于 2018 年 11 月在我国上市,2019 年在我院开始应用。儿童各器官和生理功能正在发育,体内药物消除速率较快,半衰期缩短^[8],加之用药依从性较差,故为了及时调整 ASM 剂量,有必要定期监

测 ASM 的血药浓度。因此,本研究采用超高效液相色谱法(ultra-high performance liquid chromatography, UPLC)测定癫痫患儿的 LCM 稳态血药浓度,并探讨年龄、性别、民族、剂量及合并用药等因素对患儿 LCM 血药浓度的影响,同时初步建立新疆地区癫痫患儿 LCM 稳态血药浓度的参考范围。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2015 年 11 月至 2022 年 3 月就诊于新

基金项目:中国抗癫痫协会-CAAE 癫痫科研基金-UCB 基金,编号 CU-2022-032。

作者简介:于静(1977.05-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 568475968@qq.com。

通讯作者:孙岩(1970.08-),男,硕士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: sunkefang@163.com。

疆维吾尔自治区人民医院和新疆维吾尔自治区儿童医院儿科、神经内科,严格遵医嘱服用 LCM 进行治疗[起始剂量 2 mg/(kg·d),每周增加 2 mg/(kg·d),直到获得疗效]的 4~14 岁癫痫患儿 313 例。稳态血药浓度于患儿应用维持剂量 ≥ 2 周后测定。纳入标准:(1)4~14 岁癫痫患儿,符合国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫诊断标准^[9];(2)严格遵医嘱服用 LCM 或联用其他 ASM 进行治疗;(3)用药期间肝肾功能正常;(4)研究期间未接受透析、利尿等显著影响药物消除的治疗措施。排除标准:(1)进行性神经系统疾病;(2)相关研究资料缺失;(3)采血时间点不符合要求;(4)末次服药时间不明确;(5)同时使用 ASM 种类 >3 种等。本研究共纳入 313 例癫痫患儿,一般资料见表 1。

表 1 313 例癫痫患儿的一般资料

项目	分布范围	$\bar{x} \pm s$
年龄/岁	4~14	8.17 $\pm$ 3.24
体质量指数/(kg/m ²)	11.52~38.71	18.04 $\pm$ 3.95
病史/年	0.25~13.00	2.98 $\pm$ 2.33
给药时长/年	0.08~3.00	0.61 $\pm$ 0.43
给药剂量/[mg/(kg·d)]	2.27~16.67	7.90 $\pm$ 2.26
血药浓度/(μ g/mL)	1.04~15.97	6.85 $\pm$ 3.05
浓度剂量比(CDR)	0.11~3.07	0.91 $\pm$ 0.44

1.2 试剂与仪器

拉考沙胺片(Aesica Pharmaceuticals GmbH 公司,国药准字 H20180062,每片 50 mg);拉考沙胺对照品(中国药品生物制品检定所,批号 QA/LBF/30,纯度 $\geq 98\%$);盐酸普萘洛尔对照品(内标物,中国食品药品检定研究院,批号 100783-200401,仅供国家药品标准检验用,纯度 98.00%);甲醇、甲酸(美国赛默飞世尔公司);磷酸二氢铵(天津市北联精细化学品开发有限公司);样本前处理蛋白沉淀剂(美国雅培公司);超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司,型号 H-CLASS);BP221S 型电子天平(德国赛多利斯公司);S20K 型 pH 调节仪(上海梅特勒托利多公司);5430R 型低温冷冻离心机(德国艾本德公司)。

1.3 血药浓度监测^[10]

1.3.1 色谱条件 色谱柱:Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱(2.1 mm $\times$ 50.0 mm,1.7 μ m),流动相 A:乙腈,流动相 B:10 mmol/L 乙酸铵溶液(甲酸调 pH 至 4.1),A:B=20:80,检测波长 240 nm,柱温 30 $^{\circ}$ C,流速 0.2 mL/min,进样量 2 μ L。

1.3.2 方法学考察 配制 2、5、10、20、40、60、80 μ g/mL 的系列 LCM 血浆样品,加入蛋白沉淀剂 200 μ L,涡旋混合 60~90 s 后以 12 000 r/min 低温高速离心 10 min,取上清液,过滤后进样测定。结果显示:LCM 和内标溶液的保留时间分别为 2.468 min 和 5.475 min。LCM 在

1.00~40.00 μ g/mL 浓度范围内,浓度(X)与峰面积(Y)的线性关系良好($Y=0.0494X+0.0222$, $r=0.9998$),检测限为 0.50 μ g/mL($S/N=4$),定量限为 1.00 μ g/mL($S/N=12$)。日内精密密度 1.88%~3.29%,日间精密密度 2.33%~5.68%,准确度 88.75%~105.29%,提取回收率为 96.58%~101.76%,LCM 血浆样品经处理后的室温稳定性、长期稳定性和冻融冻存稳定性均较好($\text{bias}<15\%$)。

1.3.3 样本采集和浓度测定 所有患儿均于检测当日空腹抽取 1~2 mL 静脉血,立即以 3 500 r/min 低温(4 $^{\circ}$ C)离心 5 min,精密吸取血清 100 μ L,按“1.3.2”项下方法处理,并根据线性回归方程计算 LCM 稳态血药浓度。

1.4 资料分类整理

LCM 用于成人、青少年及 ≥ 4 岁儿童^[11]部分发作性癫痫的治疗,故本研究采集 4~14 岁患儿的年龄、性别、体质量、服药剂量、发作类型、发作频次、LCM 稳态血药浓度等资料。根据患儿合并用药情况,将患儿临床资料分为 6 组:LCM 单药组(A 组)、LCM+丙戊酸钠组(B 组)、LCM+奥卡西平或 LCM+丙戊酸钠+奥卡西平组(C 组)、LCM+左乙拉西坦或 LCM+丙戊酸钠+左乙拉西坦组(D 组)、LCM+拉莫三嗪或 LCM+丙戊酸钠+拉莫三嗪组(E 组)、LCM+其他 ASM 组(F 组)。对 6 组患儿的 LCM 给药剂量和稳态血药浓度进行 Pearson 相关分析和方差分析。

根据中华医学会首届全国癫痫学术会议制定的四级疗效评价标准(完全控制、显效、好转和无效),评价患儿末次随访时癫痫发作频率和脑电图变化。与基线期发作频率比较,将疗效百分比作为临床疗效指标^[9]。完全控制:无发作;显效:发作频率减少 $\geq 75\%$;好转:发作频率减少 50%~ $<75\%$;无效:发作频率减少 $<50\%$ 。有效率=好转率+显效率+完全控制率。同时将患儿分为有效组和无效组。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LCM 血药浓度的影响因素

新疆地区癫痫患儿的 LCM 浓度剂量比(CDR)无性别和民族差异($P>0.05$);4~6 岁组给药剂量高于 7~14 岁组,而 CDR 低于 7~14 岁组($P<0.01$);LCM 单药组给药剂量和血药浓度低于 LCM+其他 ASM 组($P<0.05$)。进一步分析 LCM 合并不同药物对 LCM 血药浓度的影响发现,LCM 合并丙戊酸钠或左乙拉西坦患儿的血药浓度均高于 LCM 合并奥卡西平的患儿和 LCM 单药治疗的患儿(P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 LCM 血药浓度的影响因素

因素	分组	例数	给药剂量/ [mg/(kg·d)]	血药浓度/ (μg/mL)	CDR
民族	汉族	194	7.93±2.26	6.82±3.07	0.91±0.43
	维吾尔族	79	8.05±2.26	6.79±2.98	0.86±0.42
	哈萨克族	21	7.05±2.38	7.59±3.00	1.14±0.53
	回族	19	7.42±1.99	6.60±3.42	0.88±0.36
	<i>F</i>		1.698	0.473	2.305
	<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05
性别	男	182	8.05±2.15	6.88±2.95	0.89±0.42
	女	131	7.70±2.41	6.80±3.21	0.93±0.45
	<i>t</i>		1.307	0.224	-0.810
	<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05
年龄	4~6 岁	118	9.16±2.04	7.03±2.91	0.80±0.38
	7~14 岁	195	7.14±2.04	6.74±3.14	0.97±0.45
	<i>t</i>		8.441	0.819	-3.568
	<i>P</i>		<0.01	>0.05	<0.01
用药方案	A 组	103	7.87±2.23	6.32±2.67	0.83±0.36
	B 组	49	8.42±2.06	7.46±3.20	0.91±0.39
	C 组	57	7.11±2.32	6.13±2.57	0.93±0.46
	D 组	73	8.11±2.32	7.70±3.51	1.01±0.51
	E 组	23	7.72±2.35	6.41±3.16	0.92±0.55
	F 组	8	8.68±1.42	8.92±2.85	1.05±0.33
	<i>F</i>		2.289	3.748	1.653
	<i>P</i>		<0.05	<0.01	>0.05

2.2 LCM 血药浓度与给药剂量的相关性

LCM 血药浓度(*C*)和给药剂量(*D*)的线性回归方程为 $C=0.3367D+4.186(r=0.249,P=0.001)$,表明 LCM 给药剂量与血药浓度的相关性较弱。见图 1。

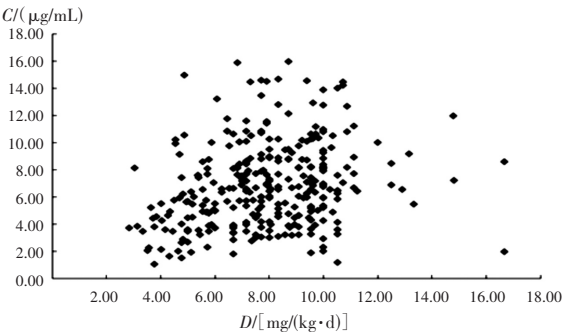


图 1 LCM 给药剂量与血药浓度的相关性

2.3 LCM 血药浓度参考范围的初步建立

应用 SPSS 软件对 LCM 治疗有效组患儿的稳态血药浓度进行百分位数法($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)统计分析,结果显示 LCM 稳态血药浓度参考范围为 2.02~14.47 μg/mL。见表 3。

表 3 建立 LCM 血药浓度参考范围的相关参数

参数	有效组	无效组
例数	234	79
给药剂量/[mg/(kg·d)]	8.00±2.25	7.60±2.27
血药浓度/(μg/mL)	6.73±3.00	7.20±3.19
CDR	0.88±0.42	1.00±0.46

3 讨论

据调查,我国癫痫终身患病率为 7.0%,活动性癫痫患病率为 4.6%,其中大部分是儿童时期起病^[12]。目前临床治疗癫痫的首选方法是长期服用 ASM^[1],必要时需住院治疗,这不仅降低患儿生活质量,也给患儿家庭和社会造成了严重的经济负担。随着对癫痫发作的神经生物化学机制认识的加深,近年来出现了一些新型 ASM 如 LCM、吡仑帕奈、左乙拉西坦和奥卡西平等。目前 LCM 已在我院用于癫痫儿童的抗癫痫治疗,大多数医师刚刚开始接触这种新的 ASM。

LCM 作为新型 ASM 之一,具有生物利用度高、药物相互作用小、药代动力学良好的特点^[13]。近年来,许多关键的双盲、安慰剂对照临床试验证实了 LCM 对儿童和青少年癫痫的有效性和耐受性^[14-17]。Hmaimess G 等^[13]对 58 例平均年龄为 10 岁的患儿进行 3、6、12 个月随访发现其癫痫控制率分别为 63.8%、60.3% 和 67.6%,LCM 早期应用的儿童实现癫痫完全缓解的可能性较高。Casas-Fernández C 等^[14]报道了一项 130 例癫痫患儿短期随访研究,结果表明 LCM 治疗有效率为 62%。本课题组前期研究^[18]结果也显示,LCM 治疗癫痫患儿的有效率为 69%,治疗难治性癫痫患儿的有效率为 35%。由于我院使用的 LCM 均为片剂,而<3 岁婴幼儿需将 LCM 掰开服用,而我们在检测中发现部分患儿给药剂量达到维持剂量,但血药浓度达不到有效血药浓度参考范围,其原因考虑与患儿个体差异及服药依从性有关。通过对 LCM 进行血药浓度监测可以有效避免用药后血药浓度过低。因此,采用安全、灵敏、快速的血药浓度测定方法定期监测癫痫患儿的 LCM 血药浓度,同时探讨癫痫患儿在服用 LCM 常规治疗剂量下的稳态血药浓度参考范围很有必要。

本研究通过测定 313 例癫痫患儿的 LCM 血药浓度,并分析 LCM 血药浓度的影响因素发现,患儿的 LCM 给药剂量和血药浓度相关性较弱,主要考虑与样本量较小及药物相互作用有关;新疆地区癫痫患儿 LCM 的血药浓度和 CDR 无性别和民族差异($P>0.05$);但 LCM 的血药浓度与患儿年龄显著相关($P<0.05$)。儿童作为特殊人群,组织器官结构和生理功能都处于不断发育过程中,故 ASM 的吸收、分布、代谢过程在不同年龄段均存在差异,年龄可显著影响其血药浓度和临床疗效^[19]。Markoula S 等^[20]发现,与成人相比,6~12 岁儿童和<6 岁儿童的 LCM 血药浓度显著降低(分别降低 21% 和 38%)。Burns M L 等^[21]发现,与 13~17 岁患儿相比,6~12 岁患儿的 LCM-CDR 降低($P<0.05$)。本研究也发现,LCM 血药浓度受年龄影响,4~6 岁年龄组给药剂量高于 7~14 岁年龄组,而 CDR 低于 7~14 岁年龄组($P<0.01$)。本研究进一步分析 LCM 合并不同药物对 LCM 血药浓度的影响发现,LCM 合并丙戊酸钠或左乙拉西坦患儿的血药浓度均高于 LCM 合并奥卡西平的患儿和

LCM 单药治疗的患儿 (P 均 < 0.05)。因此,合并用药对 LCM 血药浓度的影响还需进一步扩大样本量进行深入研究。

LCM 在国外已开展大量血药浓度 ($2.29 \sim 15.45 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.83 \sim 12.55 \mu\text{g/mL}$)、脑脊液药物浓度 ($1.24 \sim 14.95 \mu\text{g/mL}$)、唾液药物浓度 ($0.22 \sim 16.20 \mu\text{g/mL}$)、药代动力学以及疗效相关性研究,并发表了相关研究成果^[22-24]。LCM 作为国内新上市的 ASM,临床缺乏适合中国儿童的药物治疗参数。因此,通过深入研究适合于中国儿童群体的血药浓度参考范围,有利于及时调整 LCM 给药剂量,预防药物蓄积,使儿童 LCM 血药浓度控制在治疗剂量范围内而降低不良反应的发生率。目前国内外尚无成品试剂盒检测 LCM 的血药浓度。本研究初步建立了我院癫痫患儿在常规治疗剂量下 LCM 的稳态血药浓度参考范围为 $2.02 \sim 14.47 \mu\text{g/mL}$ 。

综上所述,临床使用 LCM 控制和治疗儿童癫痫的过程中,有必要对 LCM 进行治疗药物监测,以便及时调整给药剂量,更好地控制癫痫发作。同时在后续研究中,应继续扩大样本量,深入探讨适合新疆不同民族癫痫患儿的 LCM 血药浓度参考范围,为新疆地区癫痫患儿制订个体化给药方案提供参考。

参考文献:

- [1] 王宇卉. 解读“中国抗癫痫药物治疗专家共识 2011”[J]. 世界临床药物, 2012, 33(1): 63-64.
- [2] European Medicines Agency. Vimpat (lacosamide) film-coated tablets. Summary of product characteristics [S]. 2017.
- [3] US Food and Drug Administration. Vimpat (lacosamide) prescribing information [S]. 2013.
- [4] BEN-MENACHEM E, GREBE H P, TERADA K, et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy [J]. Epilepsia, 2019, 60(12): 2437-2447.
- [5] VOSSLER D G, KNAKE S, O'BRIEN T J, et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(10): 1067-1075.
- [6] HMAIMESS G, SABBAGH S, DIRANI M, et al. Efficacy and tolerability of treatment with lacosamide in children: postmarketing experience from the Middle East [J]. Seizure, 2020, 79(4): 75-79.
- [7] BEYDOUN A, D'SOUZA J, HEBERT D, et al. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures [J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(1): 33-42.
- [8] KRASOWSKI M D. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepilepsy medications [J]. Pharmaceutical (Basel), 2010, 3(6): 1909-1935.
- [9] SCHEFFER I E, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.
- [10] ZHAO T, LI H J, WANG T T, et al. Development and validation of an innovative UPLC method to quantify lacosamide, oxcarbazepine and lamotrigine in the serum of children with epilepsy in China [J]. Biomed Chromatogr, 2020, 9(4): e5022.
- [11] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 390-391.
- [12] WANG W Z, WU J Z, WANG D S, et al. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study [J]. Neurology, 2003, 60(9): 1544-1545.
- [13] HMAIMESS G, SABBAGH S, DIRANI M, et al. Efficacy and tolerability of treatment with lacosamide in children: postmarketing experience from the Middle East [J]. Seizure, 2020, 79(4): 75-79.
- [14] CASAS-FERNÁNDEZ C, MARTÍNEZ-BERMEJO A, RUFO-CAMPOS M, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy [J]. Drugs R&D, 2012, 12(4): 187-197.
- [15] PASHA I, KAMATE M, DIDAGI S K. Efficacy and tolerability of lacosamide as an ad-junctive therapy in children with refractory partial epilepsy [J]. Pediatr Neurol, 2014, 51(4): 509-514.
- [16] FARKAS V, STEINBORN B, FLAMINI J R, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures [J]. Neurology, 2019, 93(12): e1212-e1226.
- [17] SVENDSEN T, BRODTKORB E, BAFTIU A, et al. Therapeutic drug monitoring of lacosamide in Norway: focus on pharmacokinetic variability, efficacy and tolerability [J]. Neurochem Res, 2017, 42(7): 2077-2083.
- [18] 于静, 赵婷, 李红健, 等. 拉考沙胺治疗新疆地区儿童癫痫的临床疗效和安全性[J]. 儿科药理学杂志, 2022, 28(5): 32-35.
- [19] CONTIN M, ALBANI F, RIVA R, et al. Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs [J]. Ther Drug Monit, 2013, 35(6): 849-852.
- [20] MARKOULA S, TEOTONIO R, RATNARAJ N, et al. Lacosamide plasma concentrations in adult patients with epilepsy: the influence of gender, age, dose, and concomitant antiepileptic drugs [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(4): 494-498.
- [21] BURNS M L, NIKANOROVA M, BAFTIU A, et al. Pharmacokinetic variability and clinical use of lacosamide in children and adolescents in denmark and Norway [J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(3): 340-347.
- [22] WINKLER J, SCHOEMAKER R, STOCKISC A. Modeling and simulation for the evaluation of dose adaptation rules of intravenous lacosamide in children [J]. Epilepsy research, 2019, 149(10): 13-16.
- [23] FOUNTAIN N B, STAELENS L, TYTGAT D, et al. Low lacosamide plasma protein binding in lacosamide-naïve patients [J]. Neurology, 2012, 78(1): 77.
- [24] BRANDT C, BIEN C G, HELMER R. Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy [J]. Epilepsia, 2018, 59(4): e34-e39.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-04-08 修回日期 2022-06-14)