

新疆维吾尔族、汉族癫痫患儿拉考沙胺血药浓度、临床疗效和安全性的差异性研究

赵婷¹, 于静², 张惠兰¹, 孙岩², 冯杰¹, 王婷婷¹, 于鲁海¹, 李红健^{1*} (1.新疆维吾尔自治区人民医院药学部, 新疆维吾尔自治区临床药学研究所, 乌鲁木齐 830001; 2.新疆维吾尔自治区儿童医院/北京儿童医院新疆医院神经内科, 乌鲁木齐 830001)

摘要: 目的 探讨新疆维吾尔族、汉族癫痫患儿拉考沙胺(lacosamide, LCM)血药浓度与临床疗效的相关性和差异性。方法 采用超高效液相色谱法测定 100 例维吾尔族癫痫患儿和 194 例汉族癫痫患儿的血药浓度, 观察其疗效和不良反应, 运用 Logistic 回归和受试者操作特征曲线分析患儿血药浓度和疗效的相关性。结果 维吾尔族患儿的 LCM 癫痫治疗有效率显著低于汉族患儿(65.00%和 78.68%, $P<0.05$)。维吾尔族患儿的 LCM 血药浓度显著高于汉族患儿 $[(7.13\pm 2.88)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $(6.27\pm 2.53)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]。维吾尔族、汉族有效组患儿接受 LCM 单一治疗的比例显著高于无效组, 接受 LCM 合并细胞色素 P450 酶诱导剂治疗的比例显著低于无效组($P<0.05$)。维吾尔族、汉族癫痫患儿的不良反应发生率分别为 29.00% 和 36.60%, 发生不良反应的维吾尔族患儿的 LCM 血药浓度显著高于未发生不良反应组患儿 $[(8.20\pm 3.60)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $(6.70\pm 2.43)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]。结论 临床使用 LCM 治疗不同民族癫痫患儿的过程中, 有必要监测 LCM 稳态谷浓度, 以提高疗效和降低不良反应发生率。

关键词: 维吾尔族; 汉族; 拉考沙胺; 血药浓度; 疗效

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)12-1545-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.006

引用本文: 赵婷, 于静, 张惠兰, 等. 新疆维吾尔族、汉族癫痫患儿拉考沙胺血药浓度、临床疗效和安全性的差异性研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1545-1550.

Study on the Differences in Plasma Concentration, Efficacy and Safety of Lacosamide in Xinjiang Uygur and Han Nationality Pediatric Patients with Epilepsy

ZHAO Ting¹, YU Jing², ZHANG Huilan¹, SUN Yan², FEN Jie¹, WANG Tingting¹, YU Luhai¹, LI Hongjian^{1*} (1.Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; 2.Department of Neurology, Xinjiang Hospital of Beijing Children/Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the correlation and difference between the lacosamide(LCM) plasma concentration and efficacy in children with epilepsy in Xinjiang Uygur and Han nationality pediatric patients. **METHODS** The plasma concentration of 100 and 194 children with epilepsy in Uygur and Han nationality pediatric patients were determined by ultra-high performance liquid chromatography, and their curative effects and adverse reactions were observed. Logistic regression and receiver operating characteristic curve were used to analyze the correlation between plasma concentration and curative effect in pediatric patients. **RESULTS** The effective rate of LCM treatment in Uygur nationality pediatric patients was significantly lower than that in Han(65.00% and 78.68%, $P<0.05$). The plasma concentration of LCM in Uygur nationality pediatric patients were significantly higher than those in Han $[(7.13\pm 2.88)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and $(6.27\pm 2.53)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]. The proportion of children receiving LCM monotherapy in the Uyghur and Han effective groups was significantly higher than that in the ineffective group and the proportion of children receiving LCM combined with cytochrome P450 enzyme inducers was significantly lower than that in the ineffective group($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in Uygur and Han nationality pediatric patients were 29.00% and 36.60%, respectively. The LCM plasma concentration of Uygur pediatric patients with adverse reactions was significantly higher than that of children without adverse reactions $[(8.20\pm 3.60)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and $(6.70\pm 2.43)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]. **CONCLUSION** During the clinical use of LCM to treat children with epilepsy of different ethnic groups, it is necessary to monitor the steady-state trough concentration of LCM to improve the efficacy and reduce the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS: Uygur nationality; Han nationality; lacosamide; plasma concentration; efficacy

基金项目: 中国抗癫痫协会-CAAE 癫痫科研基金-UCB 基金(CU-2022-032); 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C154)

作者简介: 赵婷, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 445839342@qq.com *通信作者: 李红健, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: leehongjian2006@163.com

目前治疗癫痫的首要方法是长期服用抗癫痫药物(antiseizure medications, ASMs)^[1]。拉考沙胺(lacosamide, LCM)是新型 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体甘氨酸位点拮抗剂, 作为一种单药疗法和辅助疗法, 用于成人、青少年和 ≥ 4 岁儿童癫痫患者部分发作性癫痫的治疗^[2]。临床研究表明, LCM 具有良好的短期和长期疗效、耐受性和药动学特征^[3-6]。

新疆少数民族中以维吾尔族人口居多^[7-8]。维吾尔族拥有西部欧亚特定的单倍群 DNA 的比例是 42.6%, 而汉族人中未发现^[9]。《国际治疗药物监测抗癫痫药物治疗监测指南》认为在特殊人群(儿童、老年人、孕妇)服用 ASMs 时有必要对所有药物进行治疗药物监测^[10]。此外, 儿童各器官和生理功能正在发育, 药物在体内消除速率较快^[11], 故儿科临床医生为了及时调整 ASMs 的给药剂量, 有必要定期监测 ASMs 的血药浓度。因此, 本研究首次研究新疆维吾尔族、汉族患儿 LCM 血药浓度与疗效和不良反应间的相关性, 为癫痫患儿合理使用 LCM 提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 病例选择

回顾性收集 2019 年 1 月—2022 年 3 月期间就诊于新疆维吾尔自治区人民医院并规律服用 LCM 的维吾尔族患儿 100 例, 汉族患儿 194 例。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会的批准(伦理批号: KY2019120614)。

纳入标准: ①4~14 岁; ②符合国际抗癫痫联盟最新的癫痫诊断标准^[12]; ③严格遵医嘱服用 LCM; ④研究期间肝、肾功能正常。排除标准: ①研究资料缺失者; ②采血时间点不符合者; ③末次服药时间不明确者。

1.2 药品、试剂与仪器

LCM(Aesica Pharmaceuticals GmbH 公司, 规格: 每片 50 mg; 国药准字/注册证号: H20180062); LCM 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, 中国食品药品检定研究院, 批号: 100783-200401; 纯度 $\geq 98\%$, 仅供国家药品标准检验用); 甲醇、甲酸均购自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, 批号: 310143)。

H-CLASS 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); 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)。

1.3 给药方法

所有患儿服用 LCM 的推荐起始剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 1 周后增至 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 基于疗效和耐受性, 可每周增加维持剂量, 每次增加 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。逐步调整剂量直到获得疗效。以患儿服用维持剂量治疗至少 2 周后的稳态血药浓度作为考察指标。

1.4 LCM 血药浓度测定^[13]

1.4.1 色谱条件 色谱柱: Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱(2.1 mm $\times$ 50.0 mm, 1.7 μm); 流动相: 乙腈(A): 乙酸铵溶液(10 mmol $\cdot\text{L}^{-1}$, 甲酸调 pH 至 4.1)(B)=20: 80; 检测波长: 240 nm; 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$; 流速: 0.2 mL $\cdot\text{min}^{-1}$; 进样量: 2 μL 。

1.4.2 方法学考察 LCM 和内标溶液的保留时间分别为 2.468 和 5.475 min。LCM 在 1.0~40.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内与峰面积 *Y* 的线性关系良好($Y=0.0494X+0.0222$, $r=0.9998$), 检测限为 0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($S/N=4$), 定量下限为 1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($S/N=12$)。日内精密度为 1.88%~3.29%, 日间精密度为 2.33%~5.68%, 准确度为 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。

所有患儿均于检测当日空腹抽取 1~2 mL 静脉血置于 EDTA 抗凝采血管中, 立即在 3 500 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 转速下低温(4 $^{\circ}\text{C}$)离心 5 min, 精密吸取血浆 100 μL , 加入蛋白沉淀剂 200 μL , 涡旋混合 60~90 s 后 1 341 $\times g$ 低温高速离心 10 min, 取上清液, 过滤后进样测定, 并根据内标法计算 LCM 稳态谷浓度。

1.5 疗效和安全性评估

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评价患儿末次随访时癫痫发作频率。与基线期发作频率比较, 完全控制: 无发作; 有效: 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 $<50\%$ 。总有效率=(控制+有效+好转)/总例数 $\times 100\%$ 。根据该标准将患儿分为有效组(完全控制+有效+好转组)和无效组。

收集所有入组患儿的年龄、性别、族别、体质量、服药剂量、发作类型、月发作频次、合并用药和 LCM 稳态谷浓度等信息。根据患儿合并用

药情况,将维吾尔族、汉族患儿分为3组,第1组:LCM单药;第2组:LCM合并细胞色素P450酶诱导剂(苯妥英、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪);第3组:LCM合并钠通道阻滞剂(丙戊酸钠、左乙拉西坦和托吡酯)。分别对3组患儿的LCM给药剂量和血药浓度进行相关性和差异性分析。

收集服用LCM后发生不同程度不良反应的患儿临床资料,随访并记录其年龄、性别、临床诊断、过敏史、LCM用法用量和服药时长,血药浓度以及不良反应发生的时间、临床表现、治疗及转归情况等信息,并对相关结果进行统计学分析。

1.6 统计学处理

应用SPSS软件(version 17.0, SPSS Inc.)对数据进行统计学分析。计量资料进行 t 检验和方差分析,计数资料进行 χ^2 检验和方差分析。以临床疗效为因变量,LCM血药浓度为自变量,进行Logistic回归分析和受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析。除有特殊说明外,所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入294例癫痫患儿,其中维吾尔族患儿100例,汉族患儿194例。患儿一般资料见表1。

其中,维吾尔族患儿的体质量指数和LCM血药浓度 $[(18.75 \pm 4.46) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 和 $(7.13 \pm 2.88) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}]$ 显著高于汉族患儿 $[(17.54 \pm 3.61) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 和 $(6.27 \pm 2.53) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$]。

在癫痫类型中,维吾尔族患儿中全面和部分性混合发作的比例显著高于汉族患儿(36.00%和20.62%, $P < 0.05$),部分性发作的比例显著低于汉族患儿(37.00%和55.67%, $P < 0.05$)。

此外,在合并用药中,维吾尔族患儿使用LCM单药治疗的比例显著低于汉族患儿(14.47%和33.47%, $P < 0.05$);维吾尔族患儿中LCM合并钠通道阻滞剂治疗的比例显著高于汉族患儿(61.84%和45.34%, $P < 0.05$)。

2.2 临床疗效评估

维吾尔族患儿的LCM癫痫治疗有效率显著低于汉族患儿(65.00%和78.68%, $P < 0.05$)。结果见表2。维吾尔族有效组患儿的LCM给药剂量显著高于无效组 $[(8.30 \pm 2.62) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}]$ 和 $(7.35 \pm$

表1 患儿一般临床资料($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 General clinical data of pediatric patients($\bar{x} \pm s$)

项目	维吾尔族患儿 ($n=100$)	汉族患儿 ($n=194$)
年龄/岁	8.55 $\pm$ 3.60	7.79 $\pm$ 2.96
性别/ $n(\%)$		
男	56(56.00)	116(59.79)
女	44(44.00)	78(40.21)
体质量指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	18.75 $\pm$ 4.46 ¹⁾	17.54 $\pm$ 3.61
病史/年	3.74 $\pm$ 3.16 ¹⁾	2.63 $\pm$ 2.02
给药时长/年	0.61 $\pm$ 0.46	0.60 $\pm$ 0.42
癫痫类型/ $n(\%)$		
全面性发作	15(15.00)	26(13.40)
部分性发作	37(37.00) ¹⁾	108(55.67)
全面和部分性混合发作	36(36.00) ¹⁾	40(20.62)
未知原因发作	12(12.00)	20(10.31)
给药剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	7.96 $\pm$ 2.45	7.88 $\pm$ 2.29
LCM血药浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	7.13 $\pm$ 2.88 ¹⁾	6.27 $\pm$ 2.53
浓度剂量比/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} / \text{kg} \cdot \text{mg}^{-1})$	0.95 $\pm$ 0.45	0.85 $\pm$ 0.46
合并用药/ $n(\%)$		
单药	22(14.47) ¹⁾	79(33.47)
合并细胞色素P450酶诱导剂	36(23.68)	50(21.19)
合并钠通道阻滞剂	94(61.84) ¹⁾	107(45.34)

注:与汉族患儿比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with Han nationality pediatric patients, ¹⁾ $P < 0.05$.

2.01) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $P < 0.05$]。汉族无效组患儿在全面和部分性混合发作中的患儿比例明显高于有效组(28.21%和10.97%, $P < 0.05$)。

在合并用药中,维吾尔族、汉族有效组患儿接受LCM单一治疗的比例均显著高于无效组($P < 0.05$),接受LCM合并细胞色素P450酶诱导剂治疗的患儿比例均显著低于无效组($P < 0.05$)。结果见表2。

2.3 LCM血药浓度与疗效的相关性评价

LCM血药浓度与疗效的ROC曲线分析结果显示,维吾尔族、汉族患儿的LCM血药浓度对于疗效的预判准确性 $[\text{AUC}(95\% \text{CI})=0.522(0.418 \sim 0.625)]$ 和 $[\text{AUC}(95\% \text{CI})=0.489(0.370 \sim 0.607)]$ 均高于给药剂量 $[\text{AUC}(95\% \text{CI})=0.494(0.377 \sim 0.611)]$ 和 $[\text{AUC}(95\% \text{CI})=0.405(0.291 \sim 0.518)]$,其中,维吾尔族患儿的LCM血药浓度预判疗效的准确性高于给药剂量,但其AUC值均不高。结果见图1。

当维吾尔族、汉族癫痫患儿LCM血药浓度分别 $\geq 6.59 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $8.11 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,临床疗效更佳。

表 2 治疗有效和无效组患儿的一般临床资料($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 General clinical data of pediatric patients in the treatment effective and ineffective groups($\bar{x} \pm s$)

项目	维吾尔族患儿(n=100)		汉族患儿(n=194)	
	有效组 (n=65)	无效组 (n=35)	有效组 (n=155)	无效组 (n=39)
年龄/岁	8.29±3.16	8.63±3.66	7.64±2.85	8.38±3.33
性别/n(%)				
男	39(60.00)	17(48.57)	94(60.65)	22(56.41)
女	26(40.00)	18(51.43)	61(39.35)	17(43.59)
体质量指数/kg·m ⁻²	18.34±4.06	19.52±5.10	17.38±3.17	18.15±4.99
病史/年	3.58±2.69	4.05±3.91	2.39±1.84 ¹⁾	3.62±2.38
给药时长/年	0.53±0.34 ¹⁾	0.76±0.61	0.59±0.41	0.65±0.43
癫痫类型/n(%)				
全面性发作	8(12.31)	7(20.00)	36(23.23)	10(25.64)
部分性发作	21(32.31)	8(22.86)	86(55.48) ¹⁾	12(30.77)
全面和部分性混合发作	22(33.85)	14(40.00)	17(10.97) ¹⁾	11(28.21)
未知原因发作	14(21.54)	6(17.14)	16(10.32)	6(15.39)
LCM 给药剂量/ mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	8.30±2.62 ¹⁾	7.35±2.01	8.30±2.62	7.63±2.61
LCM 血药浓度/ μg·mL ⁻¹	7.27±3.04	6.88±2.58	7.27±3.04	6.44±2.61
浓度剂量比/ (μg·mL ⁻¹ /kg·mg ⁻¹)	0.95±0.50	0.96±0.33	0.95±0.50	0.94±0.49
合并用药/n(%)				
单药	18(20.22) ¹⁾	4(7.55)	74(43.53) ¹⁾	5(7.69)
合并细胞色素 P450 酶诱导剂	18(20.22) ¹⁾	18(33.96)	28(16.47) ¹⁾	22(33.85)
合并钠通道阻 滞剂	53(59.55)	31(58.49)	68(40.00) ¹⁾	38(58.46)

注:与无效组比较, ¹⁾P<0.05。

Note: Compared with null group, ¹⁾P<0.05.

2.4 LCM 血药浓度与安全性的相关性评价

在 LCM 治疗期间,维吾尔族、汉族患儿的不良反应发生率分别为 29.00%(n=29)和 36.60%(n=71)。维吾尔族、汉族患儿最常见的不良反应均为头晕(n=14, n=27)、嗜睡(n=13, n=26)、恶心呕吐(n=5, n=9)、乏力(n=2, n=5)和抑郁/躁狂(n=1, n=7)。不良反应仅导致 2 例维吾尔族患儿和 3 例汉族患儿停止使用 LCM。无死亡或严重不良反应的报道。

发生不良反应的维吾尔族患儿的 LCM 血药浓度显著高于未发生不良反应组患儿[(8.20±3.60)μg·mL⁻¹和(6.70±2.43)μg·mL⁻¹, P<0.05];汉族患儿的 LCM 血药浓度在发生和未发生不良反应组之间的差异均无统计学意义。结果见表 3。

3 讨论

3.1 临床疗效

近年来,国外多项临床试验已证实了 LCM 在儿童和青少年癫痫患者中的疗效和耐受性^[14-15]。Casas-Fernández 等^[14]报道了一项 130 例癫痫患儿

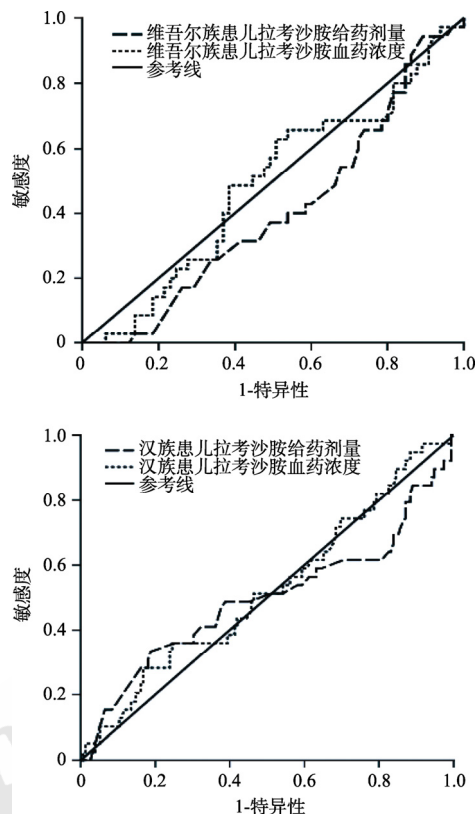


图 1 患儿 LCM 给药剂量和血药浓度的 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve of LCM dose and plasma concentration in pediatric patients

表 3 患儿 LCM 血药浓度与安全性的相关性评价($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Correlation between plasma concentration and safety of lacosamine in pediatric patients($\bar{x} \pm s$)

项目	维吾尔族患儿(n=100)		汉族患儿(n=194)	
	发生不良反 应组(n=29)	未发生不良 反应组 (n=71)	发生不良反 应组 (n=71)	未发生不良 反应组 (n=123)
年龄/岁	8.80±3.42	8.25±3.30	7.94±2.83	8.38±3.33
性别/n(%)				
男	15(51.72)	41(57.75)	42(59.15)	74(60.16)
女	14(48.28)	30(42.25)	29(40.85)	49(39.84)
体质量指数/kg·m ⁻²	18.84±4.50	18.72±4.48	17.16±3.18	17.76±3.83
给药剂量/mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	8.23±3.00	7.86±2.21	7.88±1.76	7.88±2.55
血药浓度/μg·mL ⁻¹	8.20±3.60 ¹⁾	6.70±2.43	6.34±2.32	6.24±2.65
浓度剂量比/ (μg·mL ⁻¹ /kg·mg ⁻¹)	1.08±0.57	0.90±0.38	0.82±0.28	0.87±0.54

注:与未发生不良反应组比较, ¹⁾P<0.05。

Note: Compared with the group without adverse reactions, ¹⁾P<0.05.

短期随访研究,结果表明 LCM 治疗有效率为 62%。Pasha 等^[15]的研究也报道了 79 例癫痫患儿 50%的应答率为 85%。此外, Hmaimess 等^[5]对 58 例平均年龄为 10 岁的患儿进行的 3, 6 和 12 个月随访中发现其癫痫控制率分别为 63.8%, 60.3%和 67.6%。

目前 LCM 已在新疆维吾尔自治区人民医院和新疆维吾尔自治区儿童医院用于儿童的抗癫痫治疗^[16], 本研究结果显示, LCM 单药或添加治疗新疆维吾尔族、汉族癫痫患儿均具有较好的临床疗效, 然而, 维吾尔族患儿的 LCM 癫痫治疗有效率显著低于汉族患儿(65.00%和 78.68%, $P<0.05$)。

在合并用药中, 维吾尔族、汉族有效组患儿接受 LCM 单一治疗的比例均显著高于无效组($P<0.05$), 接受 LCM 合并细胞色素 P450 酶诱导剂治疗的患儿比例均显著低于无效组($P<0.05$)。其原因主要考虑为: ①与成人相比, 儿童体内消除速率快, 半衰期缩短, 此外, 儿童各种器官及生理功能尚处于发育阶段, 用药依从性差; ②选择的病例样本数较少以及可能存在该类药物之间潜在的药物相互作用。

3.2 血药浓度

LCM 在国外已开展大量血清药物浓度(2.5~15, 2.29~15.45, 0.83~12.55 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、脑脊液药物浓度(1.24~14.95 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和唾液中药浓度(0.22~16.20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)相关的研究^[17-19]。本研究中维吾尔族、汉族癫痫患儿的血药浓度分别为(7.13 ± 2.88) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (范围 1.91~15.88 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和(6.27 ± 2.53)(范围 2.27~13.21 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 与上述文献报道的结果相似。同时, 维吾尔族患儿的 LCM 血药浓度显著高于汉族患儿($P<0.05$)。

因此通过深入研究适合中国儿童群体的血药浓度参考范围, 可便于及时调整 LCM 给药剂量, 使儿童 LCM 血药浓度控制在治疗剂量范围内而减少不良反应的发生率。

3.3 LCM 血药浓度与疗效的相关性评价

目前, 尚无与维吾尔族、汉族癫痫患儿 LCM 血药浓度与疗效的相关性和差异性的研究报道。本研究发现维吾尔族、汉族癫痫患儿的 LCM 稳态血药浓度对于疗效的预判准确性(AUC=0.522 和 0.489)均高于给药剂量(AUC=0.494 和 0.405), 但其 AUC 值均不高。其原因主要考虑为: LCM 作为中国新上市的新型 ASM, 在癫痫患儿中的应用仍不广泛, 本研究近 4 年共收集服用 LCM 的癫痫患儿 294 例, 但样本量仍然较少。因此, 对于维吾尔族、汉族癫痫患儿 LCM 稳态血药浓度来预判疗效的准确性需要在今后的研究中扩大样本量继续深入探讨。

同时, 当维吾尔族、汉族癫痫患儿 LCM 血

药浓度分别 $\geq 6.59 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $8.11 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 临床疗效会得以更好地保证。因此, 临床使用 LCM 治疗不同民族癫痫患儿的过程中, 有必要对 LCM 进行血药浓度监测。

3.4 安全性评价

目前多项研究已证实了 LCM 在儿童和青少年癫痫患者中具有较好的安全性和耐受性^[20-22]。本研究报道的 LCM 治疗维吾尔族、汉族患儿的不良反应发生率分别为 29.00%和 36.60%, 与 Verrotti 等^[20]研究中报告的发生率(32.0%)相当。Hmaimess 等^[5]在 58 例平均年龄为 10 岁的患儿中发现患儿最常见的不良事件包括头晕、嗜睡、恶心和呕吐。本研究发现维吾尔族、汉族患儿最常见的不良反应均为头晕、嗜睡、恶心呕吐、乏力和抑郁/躁狂。这些不良反应与之前的开放标签和双盲研究中报道的相似^[21-22]。

在抗癫痫治疗方案中加入 LCM 后, 笔者没有发现任何新出现或恶化的认知不良事件, 这是在儿科人群中选择 ASMs 时的一个重要考虑因素。此外, 发生不良反应的维吾尔族患儿的 LCM 血药浓度显著高于未发生不良反应组患儿[(8.20 ± 3.60) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和(6.70 ± 2.43) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]。

综上, 临床应用 LCM 治疗不同民族癫痫患儿的过程中, 有必要对 LCM 进行血药浓度监测, 并根据血药浓度结果制定个体化治疗方案, 以提高临床疗效和降低不良反应发生率。在后续研究中, 笔者将继续扩大样本量, 深入探讨适合维吾尔族、汉族癫痫患儿的 LCM 血药浓度参考范围。

REFERENCES

- [1] WANG Y H. Interpretation of "expert consensus opinion in treatment of epilepsy(2011)"[J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2012, 33(1): 63-67.
- [2] ZHAO T, LI H J, MA L, et al. Safety, efficacy, and tolerability of lacosamide for the treatment of epilepsy in pediatric patients in Uygur, China[J]. Epilepsy Behav, 2021, 117: 107814.
- [3] 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.
- [4] 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.

- [5] 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): 75-79.
- [6] ZHANG H S, ZHANG E H, LIU W Y, et al. Research progress of lacosamide monotherapy in treatment of epilepsy[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2022, 41(2): 79-84.
- [7] TONG Y F, LI J X. Space distribution pattern and variation for the population of different ethnic groups in Xinjiang[J]. *J Xinjiang Univ Philos Scial Sci Ed*(新疆大学学报: 哲学社会科学版), 2001, 29(3): 28-32.
- [8] ZHAO T, LI H J, ZHANG L H, et al. Prediction study of serum concentration of levetiracetam in children with epilepsy of uygur nationality in Xinjiang based on artificial neural network model[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2021, 38(22): 2875-2880.
- [9] YAO Y G, KONG Q P, WANG C Y, et al. Different matrilineal contributions to genetic structure of ethnic groups in the silk road region in China[J]. *Mol Biol Evol*, 2004, 21(12): 2265-2280.
- [10] WANG Y H, WANG L. Progress in therapeutic drug monitoring of new antiepileptic drugs[J]. *J Pediatric Pharm*(儿科药理学杂志), 2010, 16(3): 51.
- [11] KRASOWSKI M D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications[J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2010, 3(6): 1909-1935.
- [12] 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.
- [13] ZHAO T, YU L H, 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*, 2021, 35(4): e5022.
- [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 adjunctive therapy in children with refractory partial epilepsy[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(4): 509-514.
- [16] ZHAO T, ZHANG H L, LI H J, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of lacosamide in the treatment of children with epilepsy in Xinjiang Uygur and Han[J/OL]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), (2022-03-18). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20220317.1144.002.html>.
- [17] WINKLER J, SCHOEMAKER R, STOCKIS A. Modeling and simulation for the evaluation of dose adaptation rules of intravenous lacosamide in children[J]. *Epilepsy Res*, 2019(149): 13-16.
- [18] FOUNTAIN N, STAELENS L, TYTGAT D, et al. Low lacosamide plasma protein binding in lacosamide-naïve patients (P01.077)[J]. *Neurology*, 2012, 78(Meeting Abstracts 1): P01.077.
- [19] BRANDT C, BIEN C G, HELMER R, et al. Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(4): e34-e39.
- [20] VERROTTI A, LOIACONO G, PIZZOLORUSSO A, et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: Comparison of efficacy and safety[J]. *Seizure*, 2013, 22(3): 210-216.
- [21] 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.
- [22] MCGINNIS E, KESSLER S K. Lacosamide use in children with epilepsy: Retention rate and effect of concomitant sodium channel blockers in a large cohort[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(9): 1416-1425.

收稿日期: 2022-04-14

(本文责编: 陈怡心)