

癫痫患儿奥卡西平活性代谢产物血药浓度监测结果回顾分析

汪洋, 宋新文, 许琼, 彭静, 刘焯(武汉市儿童医院, 武汉 430016)

摘要: 目的 探讨癫痫患儿奥卡西平活性代谢产物(10-羟基卡马西平)血药浓度与临床疗效、给药剂量、联合用药、性别、年龄和体质量的相关性。方法 回顾性查阅我院临床药学室 310 例次癫痫患儿 10-羟基卡马西平血药浓度监测记录, 将浓度值、性别、年龄等资料录入数据库, 利用 SPSS 13.0 软件进行分析处理。结果 癫痫患儿 10-羟基卡马西平抗癫痫有效血药浓度范围较宽; 其血药浓度值与给药剂量、患者性别、年龄和体质量相关。结论 奥卡西平在患儿体内的代谢过程存在一定的个体差异性, 应根据每位患儿自身的具体情况并结合血药浓度监测结果来制订个体化给药方案。

关键词: 癫痫; 儿童; 奥卡西平; 10-羟基卡马西平; 治疗药物监测

中图分类号: R971.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2012)05-0461-05

Retrospective Analysis on Results of Serum Oxcarbazepine Active Metabolite Concentration Monitoring on Children with Epilepsy

WANG Yang, SONG Xinwen, XU Qiong, PENG Jing, LIU Xin(*The Children's Hospital of Wuhan, Wuhan 430016, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the correlations of oxcarbazepine active metabolite (10-hydroxycarbazepine, MHD) serum concentration in epileptic children with clinical therapeutic effect, dosage, drugs combination, sex, age and body weight. **METHODS** 310 monitoring records of serum MHD concentration in children with epilepsy were researched retrospectively and data as concentrations, sex, age etc were put into data base, which were analyzed and treated by SPSS (13.0) software. **RESULTS** A wide range of MHD serum concentrations was observed to be clinically effective in seizure treatment on children with epilepsy. And the serum MHD concentrations were closely correlated with dosages, gender, age, and body weight of patients. **CONCLUSION** The individual difference in the metabolic processes of oxcarbazepine within individual patient was obvious, so it's necessary to make individualized remedy according to patients' specific condition and monitoring result. **KEY WORDS:** epilepsy; children; oxcarbazepine; 10-hydroxycarbazepine; therapeutic drug monitoring

奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)是 2000 年 1 月被美国食品与药品监督管理局(FDA)批准上市的一种新型广谱抗癫痫药物, 2003 年底正式进入

我国临床使用。该药是卡马西平的 10-酮基衍生物, 其药理作用也与卡马西平(Carbamazepine, CBZ)近似, 主要适用于单纯及复杂部分性癫痫发

作者简介: 汪洋, 男, 药师 Tel: (027)82433462 E-mail: cattop3211@qq.com

作的治疗,也可用于继发性强直阵挛发作的单药治疗以及难治性癫痫的加用治疗^[1]。国内学者^[2]Meta研究显示,虽然 OXC 相对于卡马西平在疗效方面并没有显著性优势,但其 ADR 的发生率和因严重 ADR 的退出率均显著低于卡马西平。同时由于其独特的代谢途径所致的自身诱导及肝药酶诱导作用小等优点,目前在国内外儿科临床上广泛使用,有替代卡马西平成为儿童抗癫痫一线药物的趋势。由于 OXC 口服吸收后迅速且完全地代谢为主要抗癫痫活性产物 10-羟基卡马西平(10-hydroxycarbazepine, MHD)^[3],因此学界关于 OXC 药动学药效学的研究,通常是以患者血清中 MHD 浓度作为考察指标。目前,国内对于 OXC 的研究多是临床疗效观察、不良反应评价以及 MHD 血药浓度监测技术等探讨,由于实际工作中常规开展 MHD 血药浓度监测的单位甚少,因此对于其药动学特点,尤其是通过大样本监测数据来考察儿童患者群体药动学特征的研究报道较少。笔者通过对我院近 4 年来 MHD 血药浓度监测结果的回顾性分析,了解其血药浓度与临床疗效、OXC 给药剂量、联合用药、性别、年龄以及体质量的相关性,初步探讨 OXC 的个体代谢变化规律,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2007 年 10 月至 2011 年 6 月在我院临床药理学室监测 MHD 血药浓度的患儿登记资料,共测定 310 例次(共有患儿 209 例,其中测定 2 次及以上的有 65 例)。涉及的患儿均符合国际抗癫痫联盟(ILAE)最新的癫痫发作类型及对癫痫诊断的建议^[4]。其中门诊 289 例次,住院 21 例次;男性 222 例次,女性 88 例次;年龄 0.5~14 岁,平均(7.24±3.20)岁;体质量 8~73 kg,平均(26.91±11.74) kg。

1.2 给药方法

涉及患儿按医嘱服用 OXC(曲莱,北京诺华,剂型规格:片剂,150 mg·片⁻¹)。服用剂量根据药品说明书或结合血药浓度值调整而定,日给药剂量为 75~1 350 mg·d⁻¹,分 2~3 次口服;按体质量计算日给药剂量为 4.69~47.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,平均(21.07±8.71) mg·kg⁻¹·d⁻¹。

1.3 样本采集及血药浓度测定

患儿近期连续规律服用 OXC,待血药浓度达稳态(约 3~5 d)后,于末次晚服药后次日晨采静脉

血 3 mL,离心取血清,采用高效液相色谱法^[5]测定 MHD 稳态谷浓度。

1.4 疗效评价标准

由专人教育患儿家长绘制疗效观察表,详细记录用药前后或调整给药剂量前后 3 个月内患儿癫痫发作的频率,由临床药师收集分析以评价疗效,分为有效控制:发作频率减少 75%以上;疗效不足:发作频率减少 51%~75%;无效:发作频率减少 50%以下^[6]。

1.5 不良反应观察

门诊患者由临床药师在每次进行血药浓度监测前详细询问用药过程中是否有不良反应出现并记录;住院患者由医师或临床药师观察用药期间不良反应并记录,出院后定期随访观察。

1.6 统计学处理

数据应用 SPSS 13.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据均取对数正态化处理,组间比较采用 *t* 检验、四格表 χ^2 检验、方差分析。考察两组数据间线性关系,采用回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MHD 血药浓度与临床疗效的关系

MHD 控制癫痫发作的有效血药浓度尚未确定,《中国药典·临床用药须知》2005 年版推荐值为 10~35 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[1]。310 例次监测 MHD 血药浓度范围为 1.5~35.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,平均(13.80±5.71) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (变异系数 CV=41.38%)。其中测得在推荐值范围内有 233 例次(占 75.2%),低于推荐值有 76 例次(占 24.5%),高于推荐值有 1 例次(占 0.3%),各组临床疗效评价见表 1。由于浓度高于推荐值组病例数太少,未作统计学处理,仅对浓度低于推荐值组与推荐值内组进行疗效比较,经 χ^2 检验,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 MHD 血药浓度与疗效的关系($n=310$)

Tab 1 Relationship between serum MHD concentration and efficacy($n=310$)

血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	<i>n</i>	有效控制	疗效不足	无效	有效率/%
<10	76	44	15	17	77.6
10~35	233	146	41	46	80.3 ¹⁾
>35	1	0	1	0	100.0

注:与血药浓度<10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组比较,¹⁾ $P=0.622(\chi^2=0.243)$

Note: Compared with serum MHD concentration below 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group,¹⁾ $P=0.622(\chi^2=0.243)$

2.2 给药剂量对 MHD 血药浓度的影响

为消除联用其他抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)对 OXC 代谢的干扰,故只考察 273 例次单独服用 OXC 的患儿 MHD 血药浓度随给药剂量变化的情况。OXC 儿童常用量^[1]为 8~45 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 根据是否达到或超过常规剂量分类见表 2。经方差分析, 各组间有显著性差异($P<0.05$)。进一步以 MHD 血药浓度值(C)为因变量, 给药剂量(D)为自变量, 采用 SPSS 13.0 软件作线性回归分析, 发现 MHD 血药浓度值与给药剂量呈正相关, 方程为 $C=0.395D+5.341$ ($R=0.611$, $P=0.000$)。OXC 给药剂量对 MHD 血药浓度的散点图见图 1, C/D 值为 0.70 ± 0.28 (变异系数 $CV=40.00\%$)。

表 2 不同给药剂量组患儿 MHD 血药浓度值($n=273$)

Tab 2 Serum MHD concentration of different dosage groups ($n=273$)

给药剂量/ mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	n	血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	F	P
<8	11	5.55±2.89		
8~45	259	13.76±5.25 ¹⁾²⁾	14.586	0.000
>45	3	18.31±4.92 ¹⁾		

注: 与给药剂量<8 mg·kg⁻¹·d⁻¹组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与给药剂量>45 mg·kg⁻¹·d⁻¹组比较, ²⁾ $P>0.05$

Note: Compared with dosage below 8 mg·kg⁻¹·d⁻¹ group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with dosage over 45 mg·kg⁻¹·d⁻¹ group, ²⁾ $P>0.05$

2.3 联合用药对患儿 MHD 血药浓度的影响

为消除 OXC 给药剂量对 MHD 血药浓度的干扰,下文分析均采用 OXC 单位剂量血药浓度的对数值($\lg C/D$)为统计量, 其中 C 为 MHD 血药浓度值($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), D 为 OXC 给药剂量($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。根据患儿是否 OXC 联用其他 AEDs(如: 丙戊酸 VPA、左乙拉西坦 LEV)进行分组, 其单位剂量血药浓度的对数值见表 3。经方差分析, 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

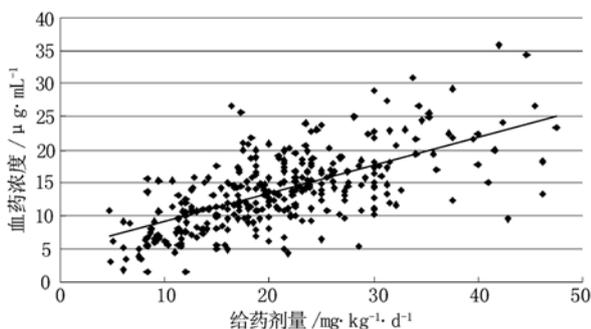


图 1 OXC 剂量-MHD 血药浓度散点图

Fig 1 The scatter plot of OXC dosages and serum MHD concentrations

表 3 OXC 单用和联用组患儿单位剂量血药浓度的对数值 ($n=305$)

Tab 3 The $\lg C/D$ of drug single-using and drug combination groups($n=305$)

联用情况	n	$\lg C/D$	F	P
OXC+VPA	22	-0.159±0.131		
OXC+LEV	10	-0.219±0.114 ¹⁾	0.497	0.609
OXC	273	-0.187±0.171 ¹⁾²⁾		

注: 与 OXC+VPA 组比较, ¹⁾ $P>0.05$; 与 OXC+LEV 组比较, ²⁾ $P>0.05$
Note: Compared with OXC+VPA group, ¹⁾ $P>0.05$; compared with OXC+LEV group, ²⁾ $P>0.05$

2.4 性别差异对 MHD 血药浓度的影响

273 例次单用 OXC 的患儿, 根据性别不同分组, 其单位剂量血药浓度的对数值见表 4。经 t 检验, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 不同性别患儿 OXC 单位剂量血药浓度对数值 ($n=273$)

Tab 4 The $\lg C/D$ of different gender groups($n=273$)

性别分组	n	$\lg C/D$	t	P
女	77	-0.138±0.161		
男	196	-0.206±0.171	3.009	0.003

2.5 患儿年龄对 MHD 血药浓度的影响

273 例次单用 OXC 的患儿根据年龄, 按婴幼儿、学龄前和学龄儿童分组, OXC 单位剂量血药浓度的对数值见表 5。经方差分析, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步以单位剂量血药浓度的对数值($\lg C/D$)为因变量, 患儿年龄(Y)为自变量, 采用 SPSS 13.0 软件作线性回归分析, 发现单位剂量血药浓度的对数值与年龄呈正相关, 方程为 $\lg C/D=0.022Y-0.345$ ($R=0.411$, $P=0.000$)。

表 5 不同年龄组患儿 OXC 单位剂量血药浓度对数值 ($n=273$)

Tab 5 The $\lg C/D$ of different age groups($n=273$)

分组	年龄/岁	n	$\lg C/D$	F	P
婴幼儿组	0.5~3	37	-0.335±0.181		
学龄前组	~7	104	-0.205±0.159 ¹⁾²⁾	25.040	0.000
学龄组	~14	132	-0.132±0.149 ¹⁾		

注: 与婴幼儿组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与学龄组比较, ²⁾ $P<0.05$

Note: Compared with age below 3 years group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with age over 7 years group, ²⁾ $P<0.05$

2.6 患儿体质量与 MHD 血药浓度的关系

273 例次单用 OXC 的患儿根据婴幼儿、学龄

前和学龄儿童的常规体质量^[7]分组, 统计 OXC 单位剂量血药浓度的对数值见表 6。经方差分析, 组间有显著性差异($P<0.05$)。进一步以单位剂量血药浓度的对数值($\lg C/D$)为因变量, 患儿体质量(W)为自变量, 采用 SPSS 13.0 软件作线性回归分析, 发现单位剂量血药浓度的对数值与体质量呈正相关, 方程为: $\lg C/D=0.007W-0.375(R=0.481, P=0.000)$ 。

表 6 不同体质量组患儿 OXC 单位剂量血药浓度对数值 ($n=273$)

Tab 6 The $\lg C/D$ of different body weight groups($n=273$)

体质量组/kg	n	$\lg C/D$	F	P
8~15	43	-0.338 ± 0.174		
~25	110	$-0.211\pm 0.152^{1) 2)}$	37.786	0.000
~73	120	$-0.111\pm 0.142^{1)}$		

注: 与体质量 8~15 kg 组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与体质量>25 kg 组比较, ²⁾ $P<0.05$

Note: Compared with body weight between 8~15 kg group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with body weight over 25 kg group, ²⁾ $P<0.05$

2.7 药物不良反应

观察中除 1 例患儿发生药物热合并皮疹^[8], 1 例单纯发生皮疹退出治疗外, 其余患儿均未出现严重不良反应。记录到的轻微不良反应依次为困倦嗜睡 7 例, 头痛 4 例, 食欲减退 1 例, 反应迟钝 1 例。以上不良反应多在服药 1~2 个月内出现, 多可耐受或经减量后反应消失。

3 讨论

3.1 MHD 血药浓度对临床疗效的影响

目前学界对于 MHD 控制癫痫发作的有效血药浓度范围尚存在争议, 《中国药典·临床用药须知》2005 年版建议将浓度控制在 $10\sim 35 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[1]。但是从结果可知, MHD 血药浓度低于 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组患儿的癫痫控制率与 $10\sim 35 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组不存在显著性差异($P>0.05$), 这说明将 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为治疗窗的下限有可能偏高, 部分患儿在低血药浓度条件下疗效同样确切。国外推荐的 MHD 控制癫痫发作的有效血药浓度范围较宽, 为 $3\sim 35 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 同时认为, 当 MHD 血药浓度超过 $35 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时更容易出现不良反应^[3]。国内 MHD 有效血药浓度范围的最终确定, 还有待于今后更多大样本的临床疗效观察结合血药浓度监测数据的分析。因此, 目前开展 MHD 血药浓度监测来寻求个体所需的最适有效浓度并预

防不良反应的发生, 同时进行研究资料的收集都是很有必要的。从结果可知, 310 例次患儿按常规剂量服用 OXC 后, MHD 的平均血药浓度仅为 $13.80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 只有 1 例患儿血药浓度超过中毒浓度 $35 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 说明 OXC 有较好的安全性和剂量耐受性。这是因为 OXC 作为前体药物进入体内后代谢转化为 MHD 存在一个限速过程, 相对于 CBZ 安全性更好^[9]。从结果可知, OXC 的不良反应较少较轻, 与文献报道^[10]一致。

3.2 MHD 血药浓度的影响因素

本研究主要从 3 个方面考察患儿 MHD 血药浓度的影响因素, 包括: 给药剂量、联合用药情况以及患儿的个体差异。从结果可知, OXC 给药剂量越大, MHD 血药浓度越高, 呈正相关, 且关联度较高($R=0.611$), 与国外报道^[11]一致。同时, C/D 值变异系数较小($CV=40.00\%$), $C-D$ 散点图也显示离散性较小, 这有利于临床给药剂量的调整。从结果可知, 单用 OXC 患儿组与 OXC+VPA 以及 OXC+LEV 组 OXC 单位剂量血药浓度对数值之间不存在显著性差异($P>0.05$)。由此证实, OXC 与其他常用 AEDs 相互作用小的特点。这是由于 OXC 的主要代谢途径^[11]先是通过肝细胞溶质芳基酮还原酶(cytosolic arylketone reductases)还原为 MHD, 然后与葡萄糖醛酸结合排泄, 不需要通过 CYP450 酶系氧化, 对肝药酶诱导作用小, 与大多数需要通过 CYP450 酶系氧化代谢的其他 AEDs 之间相互作用自然较少。而 VPA 主要是依靠 CYP450 酶氧化, 线粒体 β -氧化以及尿苷酸二磷酸葡萄糖醛酸酶(UGT)酸化这 3 条途径代谢^[12], 因此理论上 VPA 对 OXC 的代谢影响较小^[13]。国外的临床对照试验也显示, VPA 对于 OXC 的药动学行为几无影响^[14]。同样, LEV 也主要是通过乙酰胺水解酶系水解代谢^[15], 因此基本不影响 OXC 代谢, 与本研究数据分析结论相符。

患儿个体差异主要考察性别、年龄和体质量对 MHD 代谢的影响。从结果可知, 男性 OXC 单位剂量血药浓度对数值($\lg C/D$)显著低于女性($P<0.05$), 这说明 OXC 的代谢可能存在一定的性别差异, 男性代谢消除要快于女性。出现这一结果, 一方面可能是由于统计中女性病例数远少于

男性而出现的抽样偏倚(不同性别组比较: 男性年龄略小于女性, $P=0.021$; 男性体质量略小于女性, $P=0.107$); 另一方面不排除催化 OXC 转化为 MHD 所需的肝细胞溶质芳基酮还原酶活性可能存在性别差异, 男性受雄激素影响可能导致该酶的活性更强, 从而加快 OXC 的代谢转化和 MHD 的消除, 国外动物试验^[16]也支持肝细胞溶质和微粒体中酮基还原酶活性存在一定性别差异的推论。但具体影响人体 OXC 代谢转化的芳基酮还原酶是否也存在性别差异还有待于今后更深入的基础性研究和更大样本量的病例统计分析。从结果可知, 不同年龄, 不同体质量组患儿的 IgC/D 值有显著性差异 ($P<0.05$), 且 IgC/D 与年龄和体质量均有一定的正相关性。这就是说年龄和体质量越大的患儿, 服用相同剂量的 OXC 所产生稳态 MHD 谷浓度越高。提示 MHD 的药动学行为有年龄和体质量的依赖性, 其清除率随年龄和体质量的增加有下降的趋势, 因此, 为达到同等的血药浓度水平, 年幼较年长的儿童需要投入更大的千克体质量药量, 该结论与国外多项研究报道^[3,11,17-18]一致。OXC 片剂(曲莱)说明书中由于缺乏研究证据, 未对 5 岁以下儿童用量作出详细规定, 而从本研究结果可知, 5 岁以下儿童 MHD 消除代谢更快, 可能需要相对更高的 OXC 剂量。

综上, 在 MHD 有效血药浓度范围尚未确定的情况下, 癫痫患儿 OXC 给药方案的制订应从小剂量开始, 借助血药浓度监测的手段来寻求单个个体所需要有效血药浓度。同时, 在药物剂量的决定和调整过程中, 还应考虑到可能影响 MHD 血药浓度的各种因素, 结合患儿自身代谢情况, 这样才能制订出最佳的 OXC 个体化给药方案。

REFERENCES

- [1] National Pharmacopeia Committee. The Pharmaceutical Chemicals and Biological Products Volume of China Pharmacopoeia Clinical Dispensing Information(中国药典临床用药须知化学药和生物制品卷) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 25-26.
- [2] PENG J, LI H, SONG X W, et al. Oxcarbazepine vs. carbamazepine monotherapy for partial epilepsy seizure: a meta-analysis [J]. China Pharm(中国药房), 2010, 21(36): 3420-3422.
- [3] KRASOWSKI M D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications [J]. Pharm (Basel), 2010, 3(6): 1909-1935.
- [4] LIN Q. Practical pediatrics epilepsy study(实用小儿癫痫病学) [M]. 1st ed. Beijing: Science and technology publishing house, 2004: 207.
- [5] PANG D Z, SONG X W, WANG Y, et al. Determination of monohydroxycarbazepine in serum by HPLC [J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2008, 14(9): 14-16.
- [6] PEI F G, HU Y S. Overview of carbamazepine therapia children with epilepsy [J]. J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志), 2007, 6(3): 77-78.
- [7] LI H, JI C Y, ZONG X N, et al. Height and weight standardized goowth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years [J]. Chin J Pediatr(中华儿科杂志), 2009, 47(7): 487-492.
- [8] SONG X W, LIU X, WANG F L. One case of drug fever combine breakout caused by oxcarbazepine [J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2010, 16(3): 65-66.
- [9] SCHWABE S. Oxcarbazepine: clinical development program [J]. Epilepsia, 1994, 35(5): 51-53.
- [10] CHEN Q, LI E Z, LUO G F, et al. Curative effect and adverse reaction of oxcarbazepine on treating epilepsy in children [J]. J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2009, 24(1): 53-55.
- [11] FLESCH G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine [J]. Clin Drug Investig, 2004, 24 (4): 185-203.
- [12] BAI X R, JIANG D C, WANG Y Q. Gene polymorphism and metabolism of valproic acid [J]. Chin J Drug Depend(中国药物依赖性杂志), 2007, 16(4): 241-244.
- [13] JOHANNESSEN S I, Landmark C J. Antiepileptic drug interactions-principles and clinical implications [J]. Curr Neuropharmacol, 2010, 8(3): 254-267.
- [14] MCKEE P J, BLACKLAW J, FORREST G, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients [J]. Br J Clin Pharmacol, 1994, 37(1): 27-32.
- [15] ZHANG X H, CHEN Z P. Newer Antiepileptic Drug Levetiracetam [J]. Chin J Neuro Oncol(中国神经肿瘤杂志), 2010, 8(2): 120-123.
- [16] IMAMURA Y. Physiological, genetic and pathological factors regulating the reductive metabolism of drugs with a ketone group [J]. Yakugaku Zasshi, 1999, 119(11): 835-849.
- [17] REY E, BULTEAU C, MOTTE J, et al. Oxcarbazepine pharmacokinetics and tolerability in children with inadequately controlled epilepsy [J]. J Clin Pharmacol, 2004, 44(11): 1290-1300.
- [18] VAN HEININGEN P N, EVE M D, OOSTERHUIS B, et al. The influence of age on the pharmacokinetics of the antiepileptic agent oxcarbazepine [J]. Clin Pharmacol Ther, 1991, 50(4): 410-419.

收稿日期: 2011-08-26