

## HPLC 测定人血浆中吡仑帕奈的浓度及其儿科临床应用

王君燕, 王慧娟, 张慧芬, 何铠锋, 缪静\* (浙江大学医学院附属儿童医院药剂科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052)

**摘要:** 目的 建立 HPLC 测定人血浆中吡仑帕奈浓度的方法并考察其临床应用。方法 采用 Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub> (4.6 mm×150 mm, 5 μm) 色谱柱, 流动相为 0.05% 磷酸(pH 3.5)-乙腈(56 : 44), 流速为 1 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温为 30 °C, 检测波长为 290 nm。测定癫痫患儿的吡仑帕奈浓度并考察影响血药浓度的风险因素。结果 吡仑帕奈在 75~2 500 μg·L<sup>-1</sup> 内线性良好, 定量限为 75 μg·L<sup>-1</sup>, 准确度不超过标示值的±10%, 精密度的变异系数均≤5%, 回收率为 97.6%~101.0%, 在实验涉及的各种条件下稳定性良好。利用该方法测定了 51 例癫痫患儿的吡仑帕奈血浆谷浓度, 所得浓度结果为 91.6~1 681.9 μg·L<sup>-1</sup>; 年龄影响吡仑帕奈浓度, <5 岁患者的吡仑帕奈谷浓度显著低于 5~12 岁患者, 但与≥12 岁患者无显著差异。结论 该方法操作简便, 具有较高的准确性和灵敏度, 能满足吡仑帕奈治疗药物监测的分析要求, 年龄对吡仑帕奈的谷浓度存在显著影响。

**关键词:** 吡仑帕奈; 高效液相色谱法; 血药浓度; 临床应用

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)12-1580-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.011

引用本文: 王君燕, 王慧娟, 张慧芬, 等. HPLC 测定人血浆中吡仑帕奈的浓度及其儿科临床应用[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1580-1584.

### Determination of Perampanel Concentration in Human Plasma by HPLC and Its Clinical Application in Pediatrics

WANG Junyan, WANG Huijuan, ZHANG Huifen, HE Kaifeng, MIAO Jing\* (Department of Pharmacy, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish an HPLC method for the determination of perampanel concentration in human plasma. **METHODS** The plasma samples were separated on an Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub> (4.6 mm×150 mm, 5 μm) column using a mobile phase of 0.05 % orthophosphoric acid(pH 3.5)-acetonitrile(56 : 44) at a flow rate of 1 mL·min<sup>-1</sup>. The column temperature was 30 °C, and detection wavelength was 290 nm. Perampanel concentration in children with epilepsy and investigation of risk factors affecting blood concentration was determined. **RESULTS** The linear range of perampanel was 75~2 500 μg·L<sup>-1</sup>, and the limit of quantitation was 75 μg·L<sup>-1</sup>. The accuracy didn't exceed ±10% of the marked value, the precision was less than 5%, and the recovery was 97.6%~101.0%. The samples were stable at the different conditions detected. A total 51 plasma samples of children diagnosed with epilepsy were measured by the established method, and the trough concentrations of perampanel were 91.6~1 681.9 μg·L<sup>-1</sup>. Age influenced the perampanel concentrations, the concentrations of patients younger than 5 years old was significantly lower than that aged 5~12 years, but no significant difference was found when compared with that aged older than 12 years and younger than 5 years. **CONCLUSION** The method is simple, accurate, sensitive and can be used for the therapeutic drug monitoring of perampanel in clinic. The age of patients has a significant impact on the trough concentrations of perampanel.

**KEYWORDS:** perampanel; HPLC; plasma concentration; clinical application

吡仑帕奈为第 3 代新型广谱抗癫痫药, 于 2012 年获得美国食品药品监督管理局批准上市。2019 年吡仑帕奈在中国获批上市, 用于成人和≥12 岁儿童癫痫部分性发作(伴有或不伴有继发全面性发作)

患者的加用治疗, 并于 2021 年获批>4 岁儿童癫痫部分性发作患者的治疗。吡仑帕奈为非竞争性突触后 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2021ZYY04, 2021ZYY15); 浙江省新一轮卫生高层次人才培养工程(2021 年度医培新秀)

作者简介: 王君燕, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: wangjy12@zju.edu.cn \*通信作者: 缪静, 女, 博士, 主任药师 E-mail: miaojing@zju.edu.cn

acid, AMPA)受体拮抗剂,通过抑制兴奋性神经递质谷氨酸的活性,降低神经元过度兴奋,从而实现抗癫痫作用<sup>[1-2]</sup>。

吡仑帕奈进入体内后主要由细胞色素 P450 代谢酶 CYP3A4 和 CYP3A5 介导代谢<sup>[3]</sup>,当与具有代谢酶诱导作用的抗癫痫药(如卡马西平)合用时,易发生药物相互作用,导致吡仑帕奈的血药浓度降低<sup>[4]</sup>。国外的研究表明,吡仑帕奈的血药浓度还受到患者年龄的影响,<12 岁患者的血药浓度低于≥12 岁患者<sup>[5]</sup>。因此,开展吡仑帕奈的治疗药物监测,使其血药浓度维持在一定范围内,有利于保障儿童癫痫患者用药的合理性和安全性。本研究旨在建立吡仑帕奈 HPLC 检测方法,测定患者吡仑帕奈的血药浓度,为吡仑帕奈的安全用药和个体化治疗提供支持。

## 1 仪器与试剂

1260 Infinity 高效液相色谱仪(美国 Agilent); MS105DU 电子天平(瑞士 Mettler Toledo); PB-21 酸度计(美国 Sartorius); KQ-300E 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); MS 3 digital 涡旋振荡器(IKA); HC-2518 高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司)。

吡仑帕奈(批号: G1520085; 纯度≥98%)、左乙拉西坦(批号: B1528010; 纯度≥98%)、托吡酯(批号: K1320078; 纯度: 98%)对照品购自阿拉丁生化科技股份有限公司; 丙戊酸钠(批号: 100963-202004; 纯度: 99.5%)、卡马西平(批号: 100142-201105; 纯度: 99.7%)、拉莫三嗪(批号: 100775-201902; 纯度: 99.7%)、硝西泮(批号: 171217-201403; 纯度: 99.9%)、氯硝西泮(批号: 171227-201103; 纯度: 99.9%)对照品均购自中国食品药品检定研究院; 奥卡西平(批号: 20190617; 纯度: 98%)对照品购自南京康满林化工实业有限公司; 甲醇、乙腈、85%磷酸为色谱纯,均购自 Merck 公司; 纯净水购自杭州娃哈哈集团有限公司。

## 2 方法

### 2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub>(4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相: 0.05%磷酸(pH 3.5)-乙腈(56:44); 柱温: 30 °C; 流速: 1 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长: 290 nm; 进样量: 40 μL。

### 2.2 吡仑帕奈储备液的配制

精密称取吡仑帕奈对照品 10 mg, 置于 10 mL

量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,配制成 1 mg·mL<sup>-1</sup> 储备液, -20 °C 保存备用。

### 2.3 血浆样品前处理

精密吸取血浆样品 200 μL, 置于 1.5 mL 离心管中,加入乙腈 300 μL,涡旋振荡 1 min, 12 000 ×g 离心 10 min, 取上清液于进样瓶中,按“2.1”项下条件进样分析。

### 2.4 方法学考察

参考中国药典 2020 年版中第四部 9012 生物样品定量分析方法验证指导原则<sup>[6]</sup>,对所建立分析方法的专属性、线性范围、定量限、准确度、精密度、回收率和稳定性进行验证。

### 2.5 临床应用

癫痫患者服用吡仑帕奈达稳态(10 d)后,于服药前抽取静脉血,置于含 EDTA 抗凝的采血管中,950 ×g 离心 5 min,分离血浆进行血药浓度检测。同时,通过查询病历系统记录患者的性别、年龄、体质量和服药剂量。本研究由浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会批准(2021-IRB-149)。

### 2.6 统计学分析

采用 IBM SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件对数据进行统计分析和绘图,连续变量以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验对不同年龄段患者之间吡仑帕奈的日剂量、谷浓度  $C_0$  和谷浓度与剂量比值  $C_0/D$  进行比较,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 专属性试验

取 200 μL 人空白血浆,按“2.3”项下方法处理后进行分析,结果在主峰位置(保留时间 9.3 min)无干扰,见图 1。同时考察了合并用药(丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯、左乙拉西坦、硝西泮和氯硝西泮)对目标主峰的干扰,结果显示在主峰位置均无干扰。

### 3.2 线性范围和定量限考察

于空白血浆中加入适量对照品储备液,配制成含吡仑帕奈 75, 150, 300, 500, 1 000 和 2 500 μg·L<sup>-1</sup> 的血浆样品,每个浓度点取 6 份样品,按“2.3”项下方法处理后进样检测,以峰面积为纵坐标(*Y*),浓度为横坐标(*X*),进行回归分析,计算得线性回归方程  $Y=0.03119X-0.7988$ 。结果表明,吡仑帕奈在 75~2 500 μg·L<sup>-1</sup> 内线性良好,相关系数为 0.999 4,同时,以信噪比为 10 的浓度确定其定量限为 75 μg·L<sup>-1</sup>( $n=6$ , RSD=2.51%)。

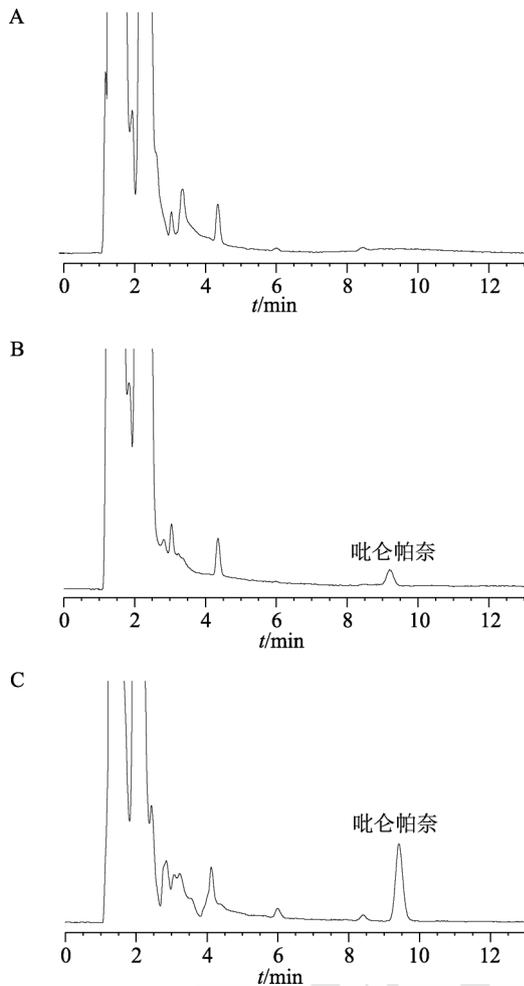


图1 吡仑帕奈色谱图  
A-空白血浆；B-空白血浆加对照品(75 µg·L<sup>-1</sup>)；C-患者血浆样本。  
Fig. 1 HPLC chromatograms of perampanel  
A-blank plasma; B-blank spiked with standard solution(75 µg·L<sup>-1</sup>); C-patient plasma sample.

### 3.3 准确度和精密度试验

于空白血浆中加入适量对照品储备液，配制成含吡仑帕奈 75 µg·L<sup>-1</sup> 的定量限和 200, 600, 1 500 µg·L<sup>-1</sup> 的高、中、低 3 个水平的质控样品，每个浓度点取 6 份样品，为 1 个分析批，按“2.3”项下方法处理后进样检测，分析批内准确度和日内精密度。于不同天配制 3 个分析批的样品，检测并分析批间准确度和日间精密度。结果表明，方法的准确度均不超过标示值的±10%，日内和日间精密度的变异系数均≤5%，符合生物样品定量分析的要求。结果见表 1。

### 3.4 回收率试验

于空白血浆中加入适量对照品储备液，配制成含吡仑帕奈 75 µg·L<sup>-1</sup> 定量限和 200, 600, 1 500 µg·L<sup>-1</sup> 高、中、低 3 个水平的质控样品，每个浓度点取 6 份样品，按“2.3”项下方法处理后

进样检测，得到峰面积 1。再将空白血浆按“2.3”项下方法处理后，加入适量吡仑帕奈工作液配制成定量限和高、中、低 3 个水平的质控样本，每个浓度点取 6 份样品，检测得到峰面积 2。以 2 种样本峰面积的比值计算相对回收率，结果见表 2，所得回收率结果为 97.6%~101.0%。

表 1 吡仑帕奈血浆样品准确度和精密度结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Accuracy and precision for the determination of perampanel in human plasma( $\bar{x} \pm s$ )

| 药物浓度/<br>µg·L <sup>-1</sup> | 批内(n=6)                     |           |                | 批间(n=18)                    |           |                |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------|----------------|-----------------------------|-----------|----------------|
|                             | 测得浓度/<br>µg·L <sup>-1</sup> | 准确度/<br>% | 日内精密度<br>RSD/% | 测得浓度/<br>µg·L <sup>-1</sup> | 准确度/<br>% | 日间精密度<br>RSD/% |
| 75                          | 76.0±2.2                    | 101.3±2.9 | 2.8            | 79.2±2.8                    | 105.2±3.8 | 3.6            |
| 200                         | 216.4±3.1                   | 108.2±1.6 | 1.4            | 212.3±4.8                   | 105.7±2.4 | 2.3            |
| 600                         | 637.7±2.1                   | 106.3±0.3 | 0.3            | 617.2±18.2                  | 102.5±3.0 | 2.9            |
| 1 500                       | 1633.5±6.8                  | 108.9±0.4 | 0.4            | 1609.4±43.4                 | 106.9±2.9 | 2.7            |

表 2 血浆样品中吡仑帕奈回收率结果

Tab. 2 Recovery of perampanel from human plasma

| 药物浓度/µg·L <sup>-1</sup> | 相对回收率/%   | RSD/% |
|-------------------------|-----------|-------|
| 75                      | 97.8±2.4  | 2.5   |
| 200                     | 101.0±2.2 | 2.2   |
| 600                     | 100.8±1.4 | 1.3   |
| 1 500                   | 97.6±0.8  | 0.8   |

### 3.5 稳定性试验

于空白血浆中加入适量对照品储备液，配制成含吡仑帕奈 200, 1 500 µg·L<sup>-1</sup> 的高、低 2 个水平的质控样品，分别于室温放置 24 h、4 °C 放置 7 d、-20 °C 放置 14 d 和 3 次冻融循环条件下，按“2.3”项下方法处理后进样检测，考察血浆样品在上述条件下的稳定性。同时，取吡仑帕奈 200, 1 500 µg·L<sup>-1</sup> 的高、低 2 个水平的质控样品，按“2.3”项下方法进行处理后，于进样室内室温放置 24 h，考察处理后样品在进样室内的稳定性。在不同的条件下，吡仑帕奈高、低浓度质控样品的测定值与理论值的平均偏差均在±10%以内，表明吡仑帕奈在各种实验条件下稳定。

### 3.6 临床应用

应用本方法测定了 51 例癫痫患者的吡仑帕奈血浆谷浓度(C<sub>0</sub>)，检测样本数为 62 次。患者的年龄为(7.9±3.7)岁，体质量为(29.5±13.1) kg，其中男性 29 例，女性 22 例。患者所用吡仑帕奈的日剂量为 4.2±2.1(1~10) mg，测得吡仑帕奈的谷浓度为 582.7±390.8(91.6~1 681.9) µg·L<sup>-1</sup>。根据患者的年龄分为<5 岁、5~12 岁和≥12 岁 3 组，分析 3 组患者的吡仑帕奈日剂量、谷浓度 C<sub>0</sub> 和谷浓度与剂量比

值  $C_0/D$  的差异。3 组患者所用吡仑帕奈的日剂量分别为  $(139.8 \pm 35.8) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $(155.4 \pm 52.6) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  和  $(130.2 \pm 40.7) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 三者无显著差异, 见图 2A。年龄  $<5$  岁患者的吡仑帕奈谷浓度显著低于 5~12 岁患者  $[(424.5 \pm 295.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (653.0 \pm 404.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, P=0.044]$ , 但  $\geq 12$  岁患者无显著差异  $[(424.5 \pm 295.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (610.1 \pm 438.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}]$ , 见图 2B。此外, 比较 3 组患者吡仑帕奈的  $C_0/D$  发现, 年龄  $<5$  岁患者的吡仑帕奈  $C_0/D$  低于 5~12 岁  $[(3.0 \pm 1.7) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} / \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ vs } (4.2 \pm 2.2) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} / \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}, P=0.062]$  和  $\geq 12$  岁患者  $[(3.0 \pm 1.7) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} / \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ vs } (4.9 \pm 3.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} / \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}, P=0.068]$ , 但未发现显著性差异, 见图 2C。

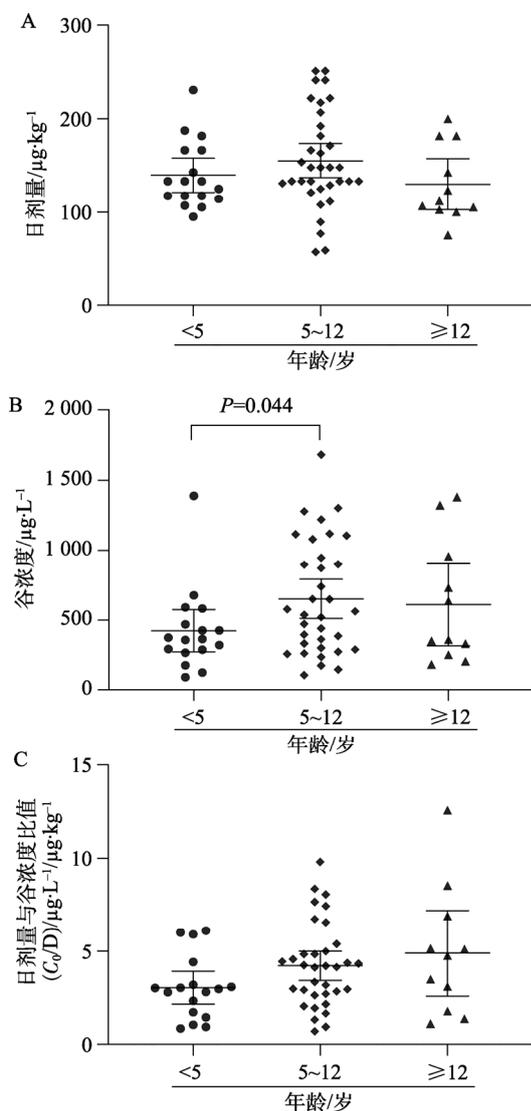


图 2 不同年龄患者的吡仑帕奈日剂量、谷浓度及日剂量与谷浓度比值结果

Fig. 2 Results of the daily dose, trough concentration, and dose adjusted trough concentration of perampanel in patients of different ages

#### 4 讨论

本研究报道了一种简便、快速和准确的 HPLC 方法, 可满足人血浆中吡仑帕奈浓度测定的分析要求。流动相采用磷酸水溶液和乙腈等度洗脱, 与 Sabença 报道<sup>[7]</sup>的梯度洗脱相比, 本方法操作简单, 可使吡仑帕奈得到良好的保留行为、分离度和峰形, 且无内源性干扰。在吡仑帕奈的检测波长的摸索中, 本研究最初参照国外研究报道的检测波长 254 nm<sup>[8]</sup>和 320 nm<sup>[9]</sup>, 发现吡仑帕奈的吸收度较低, 之后对吡仑帕奈对照品进行光谱分析发现其最大吸收波长为 290 nm, 但该波长下溶剂峰信号较强, 容易对主峰造成干扰。本研究通过调整流动相比率和柱温, 最终确定在流动相为 0.05%磷酸(pH 3.5)-乙腈(56 : 44), 柱温为 30 °C 时主峰不受溶剂峰的干扰, 可获得良好的专属性。此外, 与已发表的研究<sup>[7-8]</sup>相比, 本方法的前处理操作更加简便, 且可达到满足临床需求的灵敏度。在前处理方法的摸索中, 本研究采用有机溶剂沉淀蛋白的方法, 相较于液液萃取等前处理方法, 本方法操作简便快捷, 同时比较了其他沉淀试剂和沉淀比例, 如 2 倍体积甲醇、1.5 倍体积甲醇和 2 倍体积乙腈等, 发现 1.5 倍体积乙腈的沉淀效果良好, 可满足检测特异性和灵敏度的要求。

吡仑帕奈作为一种新型的抗癫痫药, 在儿童癫痫的药物治疗中具有良好的效果<sup>[10-11]</sup>, 然而, 目前尚无针对中国癫痫儿童的吡仑帕奈药效学研究, 其有效治疗浓度范围尚无统一定论。研究表明, 患者年龄、性别、合并用药和代谢酶的基因多态性等是影响吡仑帕奈血药浓度的潜在因素, 使吡仑帕奈暴露量存在较大的个体间差异<sup>[5,12]</sup>。本研究利用所建立的 HPLC 方法初步检测了 51 例癫痫患者的吡仑帕奈血药浓度, 测得谷浓度范围为 91.6~1 681.9  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 与国外研究<sup>[12-13]</sup>报道的结果相似。尽管目前尚无公认的吡仑帕奈治疗窗, 但已有研究报道吡仑帕奈的血药浓度与嗜睡、头晕和易怒等不良反应的发生密切相关。Yamamoto 等<sup>[4]</sup>的研究表明, 当浓度  $>600 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  时不良反应发生率增加, 本研究测得的最高浓度达 1 681.9  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 且  $>600 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的浓度约占 35%, 因此, 开展吡仑帕奈治疗药物监测具有一定的必要性, 通过检测吡仑帕奈的血药浓度, 调整给药剂量, 可减少不良反应的发生。同时, 本研究发现吡仑帕奈的血药浓度存在较大的个体差异, 不同患者服用相同

剂量吡仑帕奈时其浓度相差较大,因此,本研究对不同年龄患者的浓度进行了分析,发现年龄对其有显著影响,其中<5岁患者的浓度显著低于5~12岁患者,而与≥12岁患者无显著差异。这一结果提示,吡仑帕奈在低年龄儿童体内的消除可能更快,其中原因有待进一步研究。此外,本研究比较了3组患者吡仑帕奈的 $C_0/D$ ,发现<5岁患者的吡仑帕奈 $C_0/D$ 低于5~12岁和≥12岁患者,但三者之间无显著性差异。这一结果与已发表的研究不同,Ikemoto等<sup>[5]</sup>的研究表明,<12岁患者吡仑帕奈的 $C_0/D$ 显著低于≥12岁,但该研究未对<12岁不同年龄段患者进行进一步分析。而本研究中3组患者吡仑帕奈的 $C_0/D$ 无显著差异的原因可能是由于本研究的样本量偏小,尤其是≥12岁的患者仅11个浓度点,后续将扩大样本量进行更加深入的研究。

综上所述,本研究建立了一种简便、快速和可靠的吡仑帕奈血药浓度检测方法,可为吡仑帕奈的治疗药物监测提供技术支持,同时,本研究发现年龄显著影响吡仑帕奈的血药浓度,为吡仑帕奈的个体化应用提供了参考。

## REFERENCES

- [1] 褚思嘉, 汤继宏. 第三代新型抗癫痫药吡仑帕奈在癫痫治疗中的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(1): 58-61.
- [2] VILLANUEVA V, MAJID O, NABANGCHANG C, et al. Pharmacokinetics, exposure-cognition, and exposure-efficacy relationships of perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures[J]. *Epilepsy Res*, 2016(127): 126-134.
- [3] SCHULZE-BONHAGE A. Perampanel for epilepsy with partial-onset seizures: A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(8): 1329-1337.
- [4] YAMAMOTO Y, SHIRATANI Y, ASAI S, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2020(83): 181-186.
- [5] IKEMOTO S, HAMANO S I, HIRATA Y, et al. Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: Comparison of patients younger and older than 12 years[J]. *Seizure*, 2019(73): 75-78.
- [6] 中国药典. 四部[S]. 2020: 466-468.
- [7] SABENÇA R, BICKER J, SILVA R, et al. Development and application of an HPLC-DAD technique for human plasma concentration monitoring of perampanel and lamotrigine in drug-resistant epileptic patients[J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2021(1162): 122491.
- [8] OHKUBO S, AKAMINE Y, OHKUBO T, et al. Quantification of the plasma concentrations of perampanel using high-performance liquid chromatography and effects of the CYP3A4\*1G polymorphism in Japanese patients[J]. *J Chromatogr Sci*, 2020, 58(10): 915-921.
- [9] FRANCO V, MARCHISELLI R, FATTORE C, et al. Development and validation of an HPLC-UV assay for the therapeutic monitoring of the new antiepileptic drug perampanel in human plasma[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(6): 744-750.
- [10] DE LISO P, VIGEVANO F, SPECCHIO N, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-An Italian observational multicenter study[J]. *Epilepsy Res*, 2016(127): 93-100.
- [11] FOGARASI A, FLAMINI R, MILH M, et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients(4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 125-137.
- [12] GAUDIO E, GIENAPP A J, WHELESS J. Perampanel pharmacokinetics in children: Correlation of dose with serum concentrations[J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(8): 427-431.
- [13] CONTIN M, PONDRELLI F, MUCCIOLI L, et al. Relationship between plasma concentrations and clinical effects of perampanel: A prospective observational study[J]. *Epilepsy Behav*, 2020(112): 107385.

收稿日期: 2022-04-29

(本文责编: 陈怡心)