

- 根素的增溶作用[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19):1996-1999.
- [7] 于爱华, 翟光喜, 崔晶等. 葛根素固体自微乳的研制[J]. 中药材, 2006, 29(8):843-838.
- [8] 陈茵, 钟延强, 鲁莹. 葛根素微乳的制备[J]. 药学实践杂志, 2008, 26(3):200-203.
- [9] 于爱华, 翟光喜, 崔晶等. 葛根素微乳的制备及质量评价[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(7):471-473.
- [10] 岳鹏飞, 袁海龙, 杨明等. 葛根素亚微乳的制备及表征[J]. 药学报, 2007, 42(6):649-655.
- [11] 王陆军, 邱瑞柱, 李建宇等. 葛根素肠溶纳米粒的制备及体外释放度研究[J]. 解放军药学报, 2009, 25(6):514-517.
- [12] 王娜娜, 秦成芬, 王海刚等. 葛根素壳聚糖纳米粒的制备[J]. 食品与药品, 2006, 8(12A):32-34.
- [13] 鲁传华, 吴鸿飞, 周安等. 葛根素纳米粒在小鼠体内的药理学[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(23):1977-1980.
- [14] 李军, 任芬, 蒋碧蓉. 注射用葛根素纳米乳的制备及质量评价[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8):1980-1982.
- [15] 顾一珠, 周文, 翟光喜. 葛根素脂质体的研制及其大鼠口服吸收[J]. 中药材, 2007, 30(8):970-973.
- [16] 王海刚, 翟光喜, 吕青志等. 壳聚糖包覆葛根素脂质体的制备及理化性质考察[J]. 中药材, 2007, 30(1):89-92.
- [17] 李晨睿, 蒋学华, 袁牧. 口服葛根素固体脂质纳米粒的制备[J]. 西药学杂志, 2007, 22(4):378-380.
- [18] 宋金春, 陈佳丽, 黄岭. 葛根素环糊精包合物脂质体的制备及体外性质研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(23):1792-1797.
- [19] 邓赞, 徐金库, 李新松. 葛根素脂质体滴眼液的制备及其药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(3):301-304.
- [20] 董祥玉, 任勇, 马学琴等. 葛根素 β -环糊精包合物的初步研究. 中国新药杂志, 2006, 15(7):528-532.
- [21] 吴纯洁, 齐红艺, 黄春燕. 羟丙基- β -环糊精对葛根素溶解性与角膜渗透性的影响[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(20):1565-1568.
- [22] 何燕, 倪庆纯, 聂金媛等. 处方工艺对葛根素羟丙甲纤维素缓释骨架片体外释药机制的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(8):634-637.
- [23] 廖正根, 赖瑛, 梁新丽等. 葛根素胃漂浮片处方工艺研究[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(2):111-115.
- [24] 钱颖, 崔京浩, 缪文俊等. 葛根素胃漂浮型缓释微丸的制备与体外释放[J]. 中成药, 2009, 31(1):55-57.
- [25] 李彩君, 王燕玲, 黄颖然. 薄荷醇对葛根素体外渗透动力学的影响[J]. 中国医药导报, 2007, 4(18):184-185.
- [26] 廖正根, 赖瑛, 梁新丽等. 复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性的影响[J]. 中草药, 2009, 40(7):1099-1103.
- [27] 赖瑛, 廖正根, 梁新丽等. 吸收促进剂对葛根素肠吸收的研究[J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(4):30-32.

[收稿日期]2010-09-17

拉莫三嗪治疗药物监测进展

汪永忠, 李颖, 高家荣, 夏伦祝 (安徽省中医院, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 目的: 综述抗癫痫药物拉莫三嗪在临床治疗中药物浓度监测的进展。方法: 查阅近期国内外相关文献, 对有代表性的文献进行分析、归纳、总结。结果: 拉莫三嗪的药动学特征已证实治疗药物监测在临床药物治疗中的必要性; 高效液相色谱是拉莫三嗪进行治疗药物监测的有效手段; 有效浓度范围尚未确立; 群体药动学研究尚需进一步完善。结论: 临床工作中应注意对拉莫三嗪的监测, 使拉莫三嗪的应用安全有效。

[关键词] 治疗药物监测; 拉莫三嗪; 综述

[中图分类号] R971.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2011)15-1297-04

拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)是苯三嗪类的新一代广谱抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs), 化学名称为6-(2,3-二氯苯基)-4,2,4-三嗪-3,5-二胺, 其分子式: $C_9H_7N_5Cl_2$ 。它通过阻断电压依从性 Na^+ 通道和抑制谷氨酸释放产生膜稳定作用。1990 年在外国上市, 1994 年在我国上市。与经典的抗癫痫药相比, LTG 具有良好的耐受性, 不会产生明显的酶诱导和抑制作用。常见不良反应是皮疹, 头痛头晕, 恶心呕吐, 嗜睡及共济失调等。用于治疗成人及 12 岁以上儿童癫痫部分发作或全身性强直阵挛性发作的单药或添加治疗; 用于 2~12 岁儿童部分发作或全身性强直阵挛性发作的添加治疗; 亦对 Lennox-Gastaut 综合征有效。由于服用 LTG 个体差异较大, 药物相互作用的影响, 毒性反应与血药浓度密切相关。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是通过测定血中药物浓度并利用药动学、药效学原理和公式, 调整药物剂量, 使给药方案个体化。这不仅提高药物治疗效果, 也可避免或减少可能产生的药物不良反应, 提高癫痫患者生活质量^[1]。为了更有效地控制癫痫发作, 合理用药, 本文针对 LTG 的 TDM 进展做一总结。

1 LTG 的体内药动学(pharmacokinetics, PK)

LTG 在肠道内吸收迅速、完全, 没有明显的首过代谢, 生物利用度达 98%。口服给药后约 2.5 h 达到血浆峰浓度。表观分布容积为 0.92~1.22 $L \cdot kg^{-1}$ 。血浆蛋白结合率约为 55%。进食后的达峰时间稍延迟, 但吸收的程度不受影响。但有研究表明食物可影响 LTG 的生物利用度。Sharma 等^[2]以 9 名印度健康志愿者为研究对象, 进行随机、开放、三周期、单剂量交叉试验, 研究饮食对 LTG 生物利用度影响。结果与空腹服药相比, 饮食明显降低 LTG 的吸收速率和程度 ($P < 0.05$)。因此建议 LTG 空腹服用为宜。

1.1 国内 LTG 的 PK 研究 有关 LTG 在国内的 PK 研究显示 LTG 在中国人体内 PK 均属一级动力学二房室模型, 药动学参数略有差异。欧阳冬生等^[3]对国产 LTG 片的人体 PK 和相对生物利用度进行研究, 发现中国健康志愿者 LTG 的平均 $t_{1/2}$ 约为 38 h, 比国外文献^[4]报道(平均半衰期 15~30 h)的半衰期长; 推测与受试者的遗传背景 and 所处的环境差异有关。宋志彬等^[5]对中国青年健康志愿者, 清晨空腹顿服 LTG 100 mg 后采血进行 PK 研究。健康志愿者口服 LTG 后均于 1

[作者简介] 汪永忠, 男, 硕士, 副主任药师, 电话: 0551-2838557, E-mail: wzyhmail@163.com

h 左右达到血药浓度峰值,较以往报道^[4]的欧洲人 2~3 h 达峰时间短。刘晓滨等^[6]探索 LTG 在海洛因依赖者脱毒后其 PK 特点结果 LTG 的 PK 在脱毒后的志愿者中仍属一级药理学二房室模型,各 PK 参数与正常对照组无显著性差异。脱毒后志愿者口服 LTG 后均于 2 h 内达到峰值,与正常对照组无显著性差异,但较以往报告^[4]的正常欧洲人 2~3 h 达峰时间短,达峰时间较快。认为 LTG 是 $pK_a = 5.5$ 的弱酸性药物,饮食结构等多种原因导致中国人胃酸分泌增多,在酸性环境下加快吸收,使峰值出现提前。

1.2 LTG 的代谢与药物相互作用 LTG 经肝脏代谢,有多种代谢途径,主要通过 UDP-葡萄糖醛酸转移酶与葡萄糖醛酸结合进行代谢,主要代谢产物为 *N*-2 和 *N*-5 葡萄糖醛酸结合物,但无药理学活性。尿中排出的原形药不足 10%。粪便中所排除的与药物有关的物质仅约为 2%。血液透析可少量清除本药。

与经典的 AEDs 不同,LTG 不经氧化代谢,也没有明显的肝药酶诱导和抑制作用,因而对其他合用药物的代谢无明显影响。但 LTG 的代谢明显受到合用药物的影响。当与酶诱导剂如卡马西平和苯妥英合用时,平均 $t_{1/2}$ 缩短到 14 h 左右,当单独与丙戊酸钠合用时,平均 $t_{1/2}$ 增加到近 70 h^[7]。Andrew 等^[8]研究了 LTG 葡萄糖醛酸结合产物体外特征和 LTG 与丙戊酸相互作用。肝微粒体内 LTG 葡萄糖醛酸结合产物消除符合米-曼动力学特征。LTG 与丙戊酸相互作用因丙戊酸通过对 UGT2B7 的抑制。当同时合用酶诱导剂和酶抑制剂时,其相互作用比较复杂, $t_{1/2}$ 可能增高、降低或与单药时相近,因此有必要进行血药浓度监测。

David 等^[9]研究 AEDs 联合应用,包括所有新型 AEDs 对 LTG 清除率 (apparent oral clearance, CL) 的影响。该研究对在哥伦比亚综合癫痫中心接受 LTG 作为单一治疗或辅助治疗门诊患者的 570 份门诊病历进行回顾分析,患者年龄 ≥ 12 岁。比较 LTG 单一用药与不同联合应用时的平均 CL 是否不同。结果:与苯妥英钠、卡马西平和丙戊酸钠联合应用是 LTG 血清浓度的主要 AED 预测因素,与非氨酯、奥卡西平及苯巴比妥联合用药几率很小但对 LTG 清除率影响显著。联合应用苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥未联合应用患者的 LTG 的 CL 明显高,服用丙戊酸钠的 LTG 则明显降低。丙戊酸钠和苯妥英钠联合应用患者的平均 CL $22 \text{ mL} \cdot (\text{kg} \cdot \text{h})^{-1}$,明显低于 LTG 单一治疗,然而,丙戊酸钠和卡马西平联合应用患者的平均 CL $33.3 \text{ mL} \cdot (\text{kg}^{-1} \cdot \text{h})^{-1}$ 并不低。其他 AEDs 均不影响 LTG。苯妥英钠可使 LTG 的 CL 提高近 125%,卡马西平可使 LTG 的 CL 提高近 30%~50%。然而,丙戊酸钠可使 LTG 的 CL 降低约 60%。新型 AEDs,除奥卡西平外,对 LTG 的 CL 未产生主要影响。Arne 等^[10]以 296 例 2~19 岁儿童及青少年为研究对象,收集 744 例次 TDM 数据,调查年龄、合并用药对 LTG 血药浓度影响,结果性别对 LTG 浓度无影响;年龄是 LTG 的 PK 变化的重要因素。LTG 浓度/剂量比值随年龄增长而下降,同一浓度水平年龄较大患者需服用较高剂量。丙戊酸与左拉西坦提高 LTG 浓度/剂量值;而卡马西平、氟西汀、氯硝西洋、雌二醇等降低 LTG 浓度/剂量值。

1.3 妊娠期 LTG 的 PK 改变 Vaiva 等^[11]报道妊娠诱发的 LTG 的 PK 改变,11 例使用 LTG 治疗癫痫的孕妇,LTG 血药

浓度与剂量比逐渐下降至 65.1% 以下,其中 5 例怀孕期间有癫痫发作。分娩后,LTG 的 PK 迅速恢复至基础水平,并在一些女性中产生了不良反应。建议在孕前、孕中及分娩后对患者进行常规血药浓度监测并适时调整剂量,尤其是对于 LTG 这一抗癫痫药物治疗的女性。Inger 等^[12-13]证实妊娠妇女 LTG 血药浓度明显下降,代谢加快;又对妊娠及服用避孕药对 LTG 血药浓度影响机制进行研究,测定 LTG 血药浓度及主要代谢产物 LTG-葡萄糖苷酸 (2-*N*-GLUC)。孕期药动学的改变及避孕药的影响与 LTG 的 *N*-2-葡萄糖苷酸途径有关。妊娠晚期血样 2-*N*-GLUC/LTG 比值是基线的 154%,尿样比值是基线的 122%。还发现 LTG 与避孕药无明显相互作用。Harden 等^[14]回顾了 1985~2007 年 10 月发表相关文献,对癫痫妇女妊娠期药物治疗管理进行再评价,与其他 AEDs 相比,LTG 与苯妥英的 CL 增加,血药浓度下降,建议孕期加强监测(证据水平 B)。

2 LTG 的治疗窗

有关 LTG 血药浓度与疗效关系仍然存在争议。有效浓度范围尚未完全确立。最初国外推荐 LTG 目标血药浓度为 $1 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[15]。包军等^[16]收集 3~14 岁癫痫患儿 44 例稳态血药浓度,应用逐步回归分析影响 LTG 血药浓度因素,推算有效治疗血药浓度为 $3.09 \sim 5.90 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。王成绪等^[17]对 LTG 的有效血药浓度、剂量与疗效关系进行研究,当 LTG 剂量在 $2 \sim 7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、血药浓度在 $1 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,丙戊酸的剂量在 $4 \sim 28.19 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、血药浓度在 $37.46 \sim 113.79 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,有效控制率在 67.6%~86.4% 之间,因此认为国外推荐的 LTG 有效血药浓度偏低。宋志彬等^[18]研究 LTG 有效浓度对脑电波的影响,推荐有效血药质量浓度范围 $1 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间可使癫痫样放电减少,不影响脑电波的背景活动。廖卫平等^[19]探讨 LTG 单药及不同配方治疗癫痫的有效性及其与血药浓度等相关因素的关系,89% 的有效患者 LTG 血药浓度在 $1 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内,且此范围内疗效与血药浓度呈正相关。血药浓度 $> 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,不良反应发生率增加有显著性,说明其有效血药浓度范围较大,且与疗效和不良反应相关。Walter 等^[20]对 LTG 血药浓度与疗效及与毒性之间相关性进行前瞻性研究,建议 LTG 用于添加治疗时目标血药浓度在 $1 \sim 13 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间。治疗难治性癫痫时,有效血药浓度在 $5 \sim 13 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,出现不良反应缓慢; $13 \sim 14 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时不良反应发生率剧增。王颖慧等^[21]采用 LTG 有效质量浓度范围 $2.5 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对 405 例患儿进行 TDM 监测,结果单药 LTG 服药剂量与血药浓度明显相关 ($r = 0.889, P < 0.05$),但患儿个体差异较大。因此 LTG 单药治疗以及 LTG 与其他抗癫痫药合用需要进行血药浓度监测来寻找最佳治疗浓度。

3 LTG 监测样本

LTG 监测样本类型有血液、唾液和乳汁。血液是 TDM 工作中常用的药物浓度监测标本,但血液采集有创伤、易感染。而唾液采集无痛、经济、简便,尤其适用于儿童患者,而且唾液中蛋白含量极少,唾液浓度可以代表与药效直接相关的游离浓度,使之成为 TDM 的研究热点。有研究表明^[22]癫痫患者可以自行采集唾液后邮寄至实验室,此过程方便,Ryan 等^[23]收集了 31 例癫痫患者(年龄 2~60 岁)的唾液与血样,通过两个实验室测定,研究 LTG 唾液与血液浓度的相关

性 结果唾液与血液浓度相关性好,两实验室所得 LTG 血清浓度 (X) 和唾液浓度 (Y) 之间方程分别为 $Y = 0.509X + 0.353$ ($n = 20$ $r = 0.905$ $P < 0.001$); $Y = 0.512X + 0.455$ ($n = 28$ $r = 0.940$ $P < 0.01$)。 C_s/C_p 分别为 $(0.41 \pm 0.62) \sim (1.26 \pm 0.19)$ $(0.40 \pm 0.641) \sim (1.19 \pm 0.18)$ 。 Stephen 等^[24] 收集 7 例健康志愿者 20 例儿童和青少年服药后血样与刺激与自然条件下唾液进行测定 结果刺激与自然条件下唾液浓度无差异; 血药浓度与唾液浓度显著相关, LTG 血清浓度 (X) 和唾液浓度 (Y) 之间的相关性如下: $Y = 0.1077X + 2.032$ ($n = 98$ $r = 0.984$ $P < 0.01$); 自然收集和刺激条件下 C_s/C_p 平均值分别为 (0.42 ± 0.07) 和 (0.42 ± 0.06) 。 张坤等^[25] 收集了诊断为原发性或无特殊病因治疗的 39 例症状性癫痫患儿的 53 个血清及唾液浓度样本, 其中男 27 人, 女 12 人, 平均年龄 7.86 岁 ($1 \sim 15$ 岁)。 LTG 血清浓度 (X) 和唾液浓度 (Y) 之间的相关性如下: $Y = 0.5607X - 0.6074$ ($n = 53$ $r = 0.9510$ $P < 0.01$)。 LTG 唾液与血清浓度的比值为 (0.42 ± 0.11) 。 以上研究结果均表明 LTG 血清和唾液之间有显著的相关性, 可以用唾液替代血液对 LTG 进行治疗药物监测, 唾液的采集简便无创尤其适用于儿童患者。

乳汁用作 TDM 标本较少, 但在哺乳期妇女用药研究中有重要价值^[13]。 Newport 等^[26] 针对哺乳期妇女 LTG 用药资料较少, 以 30 例服用 LTG 的妇女及其婴儿做为研究对象, 收集 210 例次乳汁样本、血样及婴儿血样。 结果乳汁浓度与血样浓度比值均值为 0.413。 婴儿血药浓度是母亲体内血药浓度的 18.3%。 提示服药妇女哺乳期哺乳应权衡风险与效益。

4 LTG 血药浓度分析方法

目前国内外对 LTG 血浆浓度的分析文献报道最多分析工具是高效液相色谱 (HPLC)。 陈小陆等^[27] 对烦琐的实验方法进行改进, 提高灵敏度, 建立简单、快速、高效、灵敏的 HPLC 测定人血浆中 LTG 的药物浓度, 结果 LTG $0.2 \sim 40$ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好, LTG 最低检测为 0.05 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。 HPLC 能同时测定多种抗癫痫药物使 TDM 更加方便。 如 Greiner-Sosanko 等^[28] 建立了 HPLV-UV 同时测定 LTG、唑尼沙胺和卡马西平的方法, LTG 在 $1 \sim 30$ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好, 最低检测为 0.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。 高效液相与质谱联用 (HPLC-MS) 在准确测定 LTG 及其代谢物时具有更大的特异性, 测定范围更大, 适合代谢研究^[12]。 Shah 等^[29] 采用固相萃取联合 LC-MS 方法测定血浆 LTG 浓度, 结果线性范围 $0.025 \sim 10$ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 最低检测限达 50 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 每样本运行时间仅 1.4 min。 然而因 LC-MS 仪器昂贵, 没有 HPLC 仪器使用广泛。 使用毛细管电泳 (capillary electrophoresis, CZE) -UV, CZE-MS 的方法亦有报道^[30-31]。 Zheng 等^[31] 采用 CZE-MS 测定 LTG 并与 HPLC-UV 法做比较, 前者出峰时间短, 样本预处理简便, 进样量小, 二者测定结果相关性好。 因此, HPLC 仍是 LTG 进行 TDM 的有效手段。

5 LTG 群体药动学

群体药动学的研究是设计个体化治疗方案的有效方法。 群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK) 是研究药动学群体参数的原理、计算方法和应用的一门学科。 其基本设想是用大量患者零散的、常规监测的血药浓度数据, 应用专业软件, 计算 PPK 参数值; 然后测定患者 1 或 2 个血药浓

度, 结合患者个体的生物学资料, 用 Bayesian 反馈法, 与药物的 PPK 参数混合运算后得到该个体的 PK 参数, 从而制订或调整给药方案, 指导临床个体化治疗。

Rivas 等^[32] 收集 600 例患者 1 699 例次监测数据, 平均年龄 (41.2 ± 17.1) 岁, 考察了种族、性别、年龄、体质量、剂量及合并用药等因素影响。 应用非线性混合效应模型 (nonlinear mixed effect model, NONMEM) 癫痫患者服用 LTG 的 PPK 模型, CL ($\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$) = $0.028 \times \text{total body weight} \times e^{-0.713 \times \text{VPA}} \times e^{0.663 \times \text{PHT}} \times e^{0.588 \times (\text{PB or PRM})} \times e^{0.467 \times \text{CBZ}} \times e^{0.864 \times \text{IND}}$ 。 Punyawudho 等^[33] 收集 148 例年龄 $59 \sim 92$ 岁服用 LTG 老人治疗药物监测数据, 应用 NONMEM 程序建立 PPK 模型。 结果显示尿素氮与血肌酐比值、体质量及苯妥英的使用明显影响 LTG 的 CL 。 建议临床用药需考虑上述因素调整合适剂量。 国内有关儿童服用 LTG 的 PPK 研究报道中, 张坤等^[34] 回顾性收集服用 LTG 的年龄范围在 $1 \sim 17$ 岁 165 名癫痫患儿的 303 份临床常规监测的稳态浓度数据及临床资料, 应用 NONMEM 程序, 按照一室一级吸收和消除模型, 建立我国癫痫儿童 LTG 的 PPK 模型。 用平均预测误差 (ME)、标准平均预测误差 (SME)、平均方差 (MSE)、平均根方差 (RMSE) 及加权残差 (WRES) 作为模型预测准确度和精密程度的评价指标, 对基础模型和最终模型的预测效能进行比较。 LTG 最终回归模型为: $CL/F = 0.717 \times (1 - 0.664 \times \text{VPA}) \times (1 + 1.18 \times \text{EI}) \times [1.62 \wedge (\text{AGE}/7.02)] \times \text{EXP}[\text{ETA}(1)]$, $V/F = 40.2 \times \text{EXP}[\text{ETA}(2)]$, $K_a = 3.27 \times \text{EXP}[\text{ETA}(3)]$ 。 CL/F 、 V/F 、 K_a 的群体典型值分别为 1.16 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ (0.042 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)、 40.2 L (1.46 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和 $3.27 \cdot \text{h}^{-1}$ 。 经过内部验证和外部验证, 所建立的最终模型有良好的稳定性和预测效能。 何大可等^[35] 回顾性收集 60 例服用 LTG 儿童年龄范围在 $0.92 \sim 17$ 岁 114 个血药浓度数据, 采用 USC* PACK 软件中的最大期望程序, 推算最优的 PPK 参数值, 结果 $K_a = (2.0 \pm 1.7)$ $/\text{h}$; $V_s = (1.1 \pm 0.9)$ $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$; $K_{el} = (0.05 \pm 0.05)$ $/\text{h}$; 血药浓度拟合值与观测值的相关系数 0.99。 建立中国儿童 LTG 的 PPK 模型, 促进个体化用药。

以上所有的研究都是关于 LTG 在癫痫患者中的应用, 针对不同的目标人群, 如不同种族人群、儿童及老人等, 收集稳态谷浓度数据, 拟合出相应的模型, 有助于拓展患者数据库, 利用来源于不同年龄段不同病理生理状态患者数据建立模型, 在此基础上利用 Bayesian 反馈法, 制定或调整患者的个体给药方案, 从而使 LTG 的使用更加合理。 这些研究大都采用了 NONMEM 来计算人群的平均参数值, 如表观血浆 CL 、表观分布容积。 以上的研究中可以看出, 目前 PPK 分析的都是一般生物学特征对药物代谢的影响, 如: 患者性别、年龄、身高、体质量、剂量、肾功能及合并用药等因素, 尚无分析反映遗传特性的变量, 如基因多态性的报道。 然而, 基因多态性却是影响药物代谢的主要因素, 是个体差异重要原因, 使得 PPK 对药物影响因素的分析不够全面。 因此, 为了对导致药物个体差异的因素分析得更全面, 以便推算的个体药动学参数更准确及设计的个体化给药方案更合理, 将基因多态性引入 PPK 的研究中是一发展方向。

6 结语

抗癫痫药物治疗理想状态是在控制发作和药物的不良

反应之间取得平衡,从而使患者的生活质量获得真正的改善。AEDs 的血药浓度监测是近 30 年癫痫治疗的重大进展之一。尽管大部分抗癫痫新药的有效治疗范围并未确立,但 LTG 的药动学特征已证实 TDM 在临床药物治疗中的必要性。临床工作中应注意对 LTG 的监测,保证其临床应用的安全有效。

参考文献:

- [1] St. Louis EK. Minimizing AED adverse effects: Improving quality of life in the interictal state in epilepsy care [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7, 106-114.
- [2] Sharma C, Dubey R, Kumar H, et al. Food reduces the bioavailability of lamotrigine [J]. *Indian J Med Res* 2005, 121: 659-664.
- [3] 欧阳冬生, 陈小平, 黄松林. 拉莫三嗪片人体药代动力学和相对生物利用度 [J]. *中国临床药理杂志* 2003, 19(4): 273-276.
- [4] Ebert U, Thong NQ, Oertel R, et al. Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56(4): 299-304.
- [5] 宋志彬, 廖卫平, 杨少青, 等. 拉莫三嗪临床药物代谢动力学及其药物相互作用研究 [J]. *中华神经科杂志* 2005, 38(8): 517-519.
- [6] 刘晓滨, 宋志彬. 丙戊酸对海洛因依赖者脱毒后拉莫三嗪药代动力学的影响 [J]. *中国行为医学科学* 2007, 16(6): 525-526.
- [7] 卫生部合理用药专家委员会. *中国医师/药师临床用药指南* [M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 1140.
- [8] Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, et al. *In vitro* characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction [J]. *Drug Metab Dispos* 2006, 34: 1055-1062.
- [9] Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, et al. Effect of Antiepileptic Drug Comedication on Lamotrigine Clearance [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(9): 1432-1436.
- [10] Reimers A, Skogvoll E, Sund JK, et al. Lamotrigine in children and adolescents: the impact of age on its serum concentrations and on the extent of drug interactions [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 2007, 63: 687-692.
- [11] Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy [J]. *Epilepsy Research*, 2005, 65: 185-188.
- [12] Ohman I, Beck O, Vitols S, et al. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 1075-1080.
- [13] Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: New insights through analysis of lamotrigine metabolites [J]. *Seizure* 2008, 17: 199-202.
- [14] Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding [J]. *Neurology*, 2009, 73: 142-149.
- [15] Andre MK, Marli SF. Adding valproate to lamotrigine: A study of their pharmacokinetic interaction [J]. *Neurology*, 2000, 55: 588-593.
- [16] 包军, 何英, 苏渊, 等. 影响拉莫三嗪稳态血药浓度的相关因素研究 [J]. *中国儿科杂志* 2001, 39(8): 457-460.
- [17] 王成绪, 宋志彬, 廖卫平, 等. 拉莫三嗪治疗癫痫的剂量与血药浓度 [J]. *中国药房* 2003, 14(9): 546-547.
- [18] 宋志彬, 廖卫平, 易咏红, 等. 拉莫三嗪在有效血药浓度时对脑电波的影响 [J]. *广州医学院学报* 2003, 31(4): 16-18.
- [19] 廖卫平, 宋志彬, 杨少青, 等. 拉莫三嗪治疗癫痫的有效性、剂量、血药浓度及合并用药关系的研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志* 2005, 31(6): 438-441.
- [20] Fröscher W, Keller F, Vogt H, et al. Prospective study on concentration-efficacy and concentration-toxicity: correlations with lamotrigine serum levels [J]. *Epileptic Disord* 2002, 4(1): 49-56.
- [21] 王颖慧, 王丽, 王云秀, 等. 拉莫三嗪血药浓度与疗效的关系 [J]. *儿科药理学杂志* 2010, 16(2): 30-32.
- [22] Jones MD, Ryan M, Miles MV, et al. Stability of salivary concentrations of the newer antiepileptic drugs in the postal system [J]. *Ther Drug Monit* 2005, 27(5): 576-579.
- [23] Ryan M, Grim SA, Miles MV, et al. Correlation of lamotrigine concentrations between serum and saliva [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(12): 1550-1557.
- [24] Malone SA, Eadie MJ, Addison RS, et al. Monitoring salivary lamotrigine concentrations [J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(9): 902-907.
- [25] 张坤, 王丽, 刘颖. 癫痫儿童拉莫三嗪唾液与血清浓度的相关性 [J]. *中国临床药理学与治疗学* 2006, 11(9): 978-982.
- [26] Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, et al. Lamotrigine in Breast milk and nursing infants: determination of exposure [J]. *Pediatrics* 2008, 122(1): 223-231.
- [27] 陈小陆, 任斌, 肖力, 等. HPLC 测定拉莫三嗪血药浓度 [J]. *中国药理学杂志* 2008, 43(3): 232-233.
- [28] Greiner-Sosanko E, Lower DR, Virji MA, et al. Simultaneous determination of lamotrigine, zonisamide, and carbamazepine in human plasma by high-performance liquid chromatography [J]. *Biomol Chromatogr* 2007, 21(3): 225-228.
- [29] Shah HJ, Subbaiah G, Patel DM, et al. Rapid quantification of lamotrigine in human plasma by two LC systems connected with tandem MS [J]. *J Chromatogr Sci*, 2010, 48(5): 375-381.
- [30] Theurillat R, Kuhn M, Thormann W. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine using capillary electrophoresis Evaluation of assay performance and quality assurance over a 4-year period in the routine arena [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 979: 353-368.
- [31] Zheng J, Jann MW, Hon YY, et al. Development of capillary zone electrophoresis-electrospray ionization-mass spectrometry for the determination of lamotrigine in human plasma [J]. *Electrophoresis*, 2004, 25(13): 2033-2043.
- [32] Rivas N, Buelga DS, Elger CE, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy [J]. *Ther Drug Monit* 2008, 30(4): 483-489.
- [33] Punyawudho B, Ramsay RE, Macias FM, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine in elderly patients [J]. *J Clin Pharmacol* 2008, 48(4): 455-463.
- [34] 张坤, 王丽, 卢炜. 癫痫儿童拉莫三嗪的群体药代动力学研究 [J]. *中国当代儿科杂志* 2008, 10(2): 105-109.
- [35] 何大可, 王丽, 秦炯, 等. 癫痫儿童拉莫三嗪群体药代动力学模型的研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)* 2010, 32(2): 135-139.

[收稿日期] 2011-01-06