

特殊人群患者左乙拉西坦药动学特点及其药物浓度监测进展^Δ

刘燕^{1*}, 肖勇², 华芳¹, 谢毕阳³, 虞佳^{1#} (1. 南昌市第一医院药剂科, 南昌 330008; 2. 南昌大学第二附属医院头颈外科, 南昌 330006; 3. 南昌大学药学院, 南昌 330046)

中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)08-1020-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.026



摘要 左乙拉西坦为第2代广谱抗癫痫药,在治疗多种不同类型癫痫时具有良好的临床疗效,该药在特殊人群(如儿童、老年人、妊娠期妇女和肾功能损伤患者等)中使用观察到较大的药动学变异,因此,在此类患者中进行治疗药物监测有助于将左乙拉西坦浓度维持在参考范围内,提高治疗安全性和有效性。该文对特殊人群患者应用左乙拉西坦的药动学及血药浓度监测相关研究进展进行综述,为临床特殊人群个体化用药提供参考。

关键词 左乙拉西坦; 特殊患者; 药动学; 治疗药物监测

Pharmacokinetics Characteristics of Levetiracetam and Its Therapeutic Drug Monitoring in Patients of Special Population^Δ

LIU Yan¹, XIAO Yong², HUA Fang¹, XIE Biyang³, YU Jia¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Nanchang, Nanchang 330008, China; 2. Dept. of Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3. School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330046, China)

ABSTRACT Levetiracetam is a second-generation broad-spectrum antiepileptic drug that shows significant clinical efficacy in the treatment of various types of epilepsy, while significant pharmacokinetic variations have been observed when the drug is used in special populations (such as children, the elderly, pregnant women and patients with impaired renal function). Therefore, conducting therapeutic drug monitoring in such patients is helpful in maintaining the levetiracetam concentration within reference ranges, as well as improving its safety and efficacy. This article reviews relevant research progress on pharmacokinetics and blood concentrations monitoring of levetiracetam in special population, so as to provide reference for individualized medication in clinical special populations.

KEYWORDS Levetiracetam; Special patients; Pharmacokinetic; Therapeutic drug monitoring

左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)是第2代广谱抗癫痫药,属于吡咯烷酮衍生物,为吡拉西坦类似物,其抗癫痫作用机制与传统抗癫痫药不同,主要作用靶点为脑内的突触囊泡蛋白SV2A,并可通过阻断钙离子通道、调节 γ -氨基丁酸能神经抑制功能等多途径发挥抗癫痫作用^[1]。LEV抗癫痫作用的确切机制尚不明确,可能是通过作用于突触小泡上的SV2A蛋白,选择性影响背海马区神经递质的释放,使失去平衡的兴奋性和抑制性神经递质恢复正常^[1]。相比于其他抗癫痫药,LEV具有相对较好的安全性和耐受性,该药的不良反应大多为轻中度中枢神经系统反应,较多发生在治疗的初始阶段,且无明显的剂量相关性,常见有嗜睡、疲劳、头晕、四肢乏力、焦虑、躁动和行为改变等。适应证方面,LEV片剂最初于1999年被美

国食品药品监督管理局正式批准用于成人癫痫部分性发作的辅助治疗,后于2007年3月在我国正式被批准上市。2012年,美国食品药品监督管理局将LEV适应年龄放宽,批准LEV片剂及口服液用于年龄 ≥ 1 个月的儿童与成人癫痫部分性发作的辅助治疗。随着研究进展,LEV静脉制剂于2017年在我国获批用于癫痫持续状态控制治疗,于2019年进一步获批用于癫痫全面性强直阵挛发作的治疗^[2]。除此之外,LEV其他的适应证还包括预防术后癫痫、偏头痛治疗及用于神经保护等。

癫痫患者通常需要长期服用抗癫痫药,对抗癫痫药进行治疗药物监测(TDM)的目的是优化给药方案,获得更好的疗效并降低药物毒性,同时监测和评估患者治疗依从性。2011版《AGNP精神科治疗药物监测共识指南》中对LEV进行TDM的推荐等级为2级^[3],随后在2017版指南更新时调整为4级^[4]。由于LEV随患者生理、病理特点变化会发生较大药动学变异,目前LEV的TDM项目主要被推荐用于特殊人群,如儿童、老年人、妊娠期妇女、肾功能不全患者、危重症患者

^Δ 基金项目:江西省药品监督管理局科研项目(No. 2021KY17)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理学和药动学。E-mail: 626329534@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学与个体化用药。E-mail: 254614821@qq.com

等,以维持稳定 LEV 浓度水平,避免治疗失败和加强患者抗癫痫治疗依从性^[5]。故本文旨在对特殊人群患者应用 LEV 的药动学特征相关研究进展进行综述,为临床特殊人群个体化用药提供参考。

1 LEV 的药动学特点

临床上 LEV 以口服给药为主,在 500~5 000 mg/d 的剂量范围内,LEV 具有线性药动学特征,口服给药吸收迅速而完全,且不受食物的影响,生物利用度接近 100%。口服约 1 h 后达血浆浓度峰值,血浆蛋白结合率<10%,分布容积为 0.5~0.7 L/kg。LEV 在健康成人体内消除半衰期($t_{1/2}$)为 6~8 h,主要经乙酰胺水解酶系水解代谢,约 66%以原型药经肾排泄,表观清除率为 0.96~1.08 mL/(min·kg)^[6-7]。

2 LEV 的药物浓度监测

2.1 药物浓度监测方法

对于已建立检测方法或具备试剂盒条件的医疗机构,LEV 的 TDM 已被纳入常规监测项目,通常以采集稳态谷浓度为主,即在患者服药 2~3 d 后,于次日清晨服药前采集 3~4 mL 血液作为 TDM 样本常规检测^[8]。LEV 检测方法主要包括气相色谱法(GC)、高效液相色谱-紫外检测法(HPLC-UV)、液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)^[9]。其中 HPLC-UV 在实验室常规分析中较为普及,但该方法具有前处理复杂、分析时间长、血浆样品用量大、不适用于大批量检测的局限性^[10]。LC-MS/MS 具备较高的检测特异性和灵敏度,已成为大多数体内药物浓度检测的“金标准”,并可用于院外干血斑样本中 LEV 浓度分析^[11]。此外,2018 年,美国 ARK Diagnostics 公司开发出一种用于定量测定人体内 LEV 血药浓度的免疫分析方法,使临床自动化检测成为可能,该方法经验证与 HPLC 法测定的 LEV 浓度一致性良好,转换关系为 $C_{HPLC} = -0.29 + 1.01C_{ARK}$ ($r^2 = 0.88, P < 0.001$)^[12]。

2.2 血药浓度监测范围

国际抗癫痫联盟建议,对于 1 日 1~3 g 的给药剂量,LEV 谷浓度参考范围为 12~46 mg/L,但该治疗指数较宽,且范围源于群体数据的中位值分布,临床适用性存在一定争议^[13]。一方面,多项观察性研究显示,部分患者血药浓度低于该范围仍可维持良好的疗效与安全性,提示该治疗窗的边界可能受个体耐受性、癫痫类型、联合用药、共病状态等因素影响^[14-16]。另一方面,部分研究者主张需基于研究群体分布特征或临床观察终点调整目标浓度区间。如 Shi 等^[17] 根据研究中国癫痫患者 TDM 结果分布推荐 LEV 参考范围为 6~20 mg/L。Stepanova 等^[18] 研究则发现,单药治疗癫痫时以 20~40 mg/L 作为 LEV 目标浓度范围,绝大多数癫痫能够得到较好控制并能减少不良事件发生。值得注意的是,儿童患者的参考区间因生长发育特征、采血时间、统计方法等不同而各有差异,其有效浓度范围通常分布于 2~30 mg/L^[19-20]。

3 特殊人群的 LEV 药动学特点和及其药物浓度监测

3.1 儿童患者

新生儿和儿童群体 LEV 体内代谢过程与成人有显著差异。LEV 的药品说明书建议,体重≤50 kg 的儿童和青少年,起始治疗剂量为 10 mg/kg,1 日 2 次服药;体重>50 kg 时,剂量与成人一致,最大剂量为 30 mg/kg。Toublanc 等^[21] 研究建议,

对不同体重层次的儿童给药方案进一步细化:体重<20 kg 的儿童,每次口服 10 mg/kg 的溶液剂,1 日 2 次;体重为 20~40 和 40~70 kg 的儿童,每次分别口服 250 和 500 mg 片剂,1 日 2 次。临床实践中,仅采取基于体重计算的给药方案难以充分预测 LEV 药动学变异,特别是对于新生儿。新生儿刚出生时,LEV 清除缓慢,但随后迅速发生变化。Sharpe 等^[22] 前瞻性地探究了 18 例新生儿癫痫患者静脉给予 LEV[5~10 mg/(kg·d)] 持续 1 周的药动学特征,患儿出生第 1 日 LEV 平均清除率为 0.7 mL/(min·kg),第 7 日升至 1.33 mL/(min·kg), $t_{1/2}$ 则从 18.5 h 缩短至 9.1 h(与健康成人相当)。与新生儿不同,婴幼儿及学龄期儿童患者表现出平均更快的 LEV 清除速度,清除率相比成年人增加约 60%。有研究者分析了 12 例 2~46 个月婴幼儿患者的 LEV 药动学数据,所有患儿接受单次口服 20 mg/kg 的 LEV 溶液,LEV 平均 $t_{1/2}$ 为 (5.3±1.3) h,表观清除率为 (1.46±0.42) mL/(min·kg)^[23]。以上参数与 24 例 6~12 岁服用同等剂量 LEV 片剂的儿童患者基本相当[(6.0±1.1) h, (1.43±0.36) mL/(min·kg)]^[24],提示学龄期儿童 LEV 代谢能力趋于稳定。因受器官发育因素的影响,儿童患者的 LEV 药动学变异大,尤其是新生儿患者,其 LEV 药动学特征变化的解释需细化至具体年龄乃至生长天数,因此,基于实时 LEV 浓度监测结果调整药物剂量对儿童患者是非常有必要的。

3.2 老年患者

老年患者的各器官有不同程度的衰退,药物代谢速度减慢, $t_{1/2}$ 可显著延长至 10~11 h^[3]。有研究显示,在刚开始使用 LEV 时,年轻患者(16~31 岁)对 LEV 的耐受性相对较高龄患者(55~88 岁)更好,但两组间 1 年内停药率无显著差异;另外,与年轻患者相比,较高龄患者的口服清除率降低了 40%^[25]。Contin 等^[26] 比较了 LEV 在非老年(30~65 岁)、老年(66~80 岁)和高龄(81~96 岁)癫痫患者中的药动学特征,结果显示,随着年龄的增长,LEV 清除率显著下降,三组年龄段患者中位体重标准化清除率分别为 1.23、0.83 和 0.59 mL/(min·kg),作者建议老年和高龄患者所需 LEV 剂量应分别比非老年患者低 30% 和 50%,以达到相当的 LEV 血浆浓度。同时,在老年患者中应关注给药方案调整速度,一项研究建议在老年患者中使用较慢的滴定速率以预防与 LEV 相关的不良事件^[27]。上述与年龄相关的药动学变化强调了监测特殊人群 LEV 血药浓度及临床治疗反应以优化 LEV 治疗的必要性,特别是在年龄极端的情况下。

3.3 妊娠期患者

由于妊娠期癫痫患者的 LEV 清除率显著升高,49% 的患者在妊娠期间增加了 LEV 剂量^[28]。这可能是由于妊娠期间肾脏血流量增多,肾小球滤过率升高,从而使得 LEV 清除速度加快,血药浓度显著下降^[29]。小样本研究中观察到癫痫女性妊娠期 LEV 血药浓度下降主要出现在妊娠最后 3 个月(降低 47.8%)^[30]。有研究对不同妊娠阶段的 LEV 药动学过程进行评价,Voinescu 等^[31] 在 18 例使用 LEV 的妊娠期癫痫患者中观察到 LEV 巨大的个体间变异性,且此阶段 LEV 清除率显著高于非妊娠阶段,平均清除率的峰值出现在妊娠期前 3 个月,为基线水平的 1.42~2.02 倍。Berlin 等^[32] 的研究纳入了 59 例在妊娠期间接受 LEV 治疗的癫痫患者,结果显示,与妊娠前基

线水平相比,妊娠早期、中期和后期(每3个月为间隔)LEV平均血药浓度分别降低5.76、3.39和4.41 mg/L,其中约30%的LEV水平低于实验室参考范围下限(10 mg/L),而分娩后2~12周的LEV水平则迅速升高,相比于基线高10.17 mg/L。因此,妊娠期癫痫患者在妊娠期间及产后进行LEV血药浓度监测,并根据TDM结果进行剂量调整是必要的。

3.4 肝肾功能异常患者

肾功能损伤患者的LEV清除速度减慢, $t_{1/2}$ 显著延长,此类患者需根据肌酐清除率(Ccr)调整剂量。有研究对30例日本肾功能损伤患者的LEV药动学特征进行探究,结果显示,LEV体内清除率与Ccr成比例下降,在健康对照组、轻度肾功能损害、中度肾功能损害、重度肾功能损害及终末期肾病患者中的表观清除率分别为51.5、30.9、24.6、20.3和10.9 mL/(min·1.73 m²), $t_{1/2}$ 分别为7.6、12.6、15.5、19.7和34.7 h^[33]。Wang等^[34]通过生理药动学(PB/PK)模型对我国成年癫痫患者肾功能受损时LEV峰谷浓度进行预测,研究结果建议轻度、中度、重度肾功能损害和终末期肾病的癫痫患者LEV推荐剂量分别为1次1 000、750、500和500 mg,1日2次,以达到靶血药浓度。

与之相反,在部分危重症患者中可能观察到肾功能亢进(ARC)现象,其特征是Ccr显著升高[≥130 mL/(min·1.73 m²)]和肾脏对药物的清除增强^[35]。ARC时,使用标准剂量LEV后血药浓度可显著降低,从而可能降低临床疗效。一项前瞻性研究纳入12例因颅脑损伤入院接受预防性抗惊厥治疗的危重患者,结果显示,与健康志愿者和成人癫痫持续状态患者相比,神经危重症患者的LEV清除更快[(5.6±1.8)L/h], $t_{1/2}$ 更短[(5.2±1.2)h]^[36]。经蒙特卡洛模拟显示,LEV静脉给药的剂量为1 000 mg/8 h和1 500~2 000 mg/12 h时,才可能达到6~20 mg/L的目标谷浓度。

LEV分子量小(170 Da),血浆蛋白结合率低,因而极易被透析清除,通常建议对于正在进行4 h血液透析的患者,使用常规LEV剂量500~1 000 mg,1日1次,并在透析后给予50%的补充剂量^[37]。目前,关于患者在透析治疗下的LEV药动学研究较少。国外有学者报告了1例女性患者血液透析后LEV浓度显著下降引起强直阵挛性发作,该患者3次透析前后LEV血药浓度分别为27.3、35、20 mg/L与3.7、9.4、3.9 mg/L^[38]。Kalaria等^[39]纳入11例接受LEV治疗并进行连续肾脏替代治疗的神经危重症患者,研究结果显示,持续静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式对LEV的清除约占LEV体内总清除的36%~73%,此类患者中,LEV给药剂量决定因素为LEV的透过率和流出液流量,具有较高流量的患者有更高的LEV清除率,因而需要更高的药物剂量。

虽然LEV在体内的水解代谢不依赖于CYP450酶系统,但严重肝病患者常伴有肾功能受损。有研究者使用PB/PK模型预测肝肾功能不全人群LEV暴露量,结果建议,对于轻度、中度和重度肾功能不全人群,应将剂量分别减少至成人剂量的70%、60%和45%;对于Child Pugh A级、B级和C级肝功能不全人群,应将剂量分别减少至成人剂量的95%、80%和57%^[40]。

3.5 抗癫痫药之间的相互作用

LEV在临床实践中常与其他抗癫痫药联合应用,尽管

传统药理学理论认为LEV因不通过肝药酶代谢而具有较低的药物相互作用风险,但近年来已有多项研究数据表明其代谢过程可能受到联合用药的影响。一项为期6年的回顾性观察研究发现,联合肝药酶诱导型抗癫痫药(EIAED)与单药治疗或联合非EIAED相比,可使LEV表观清除率提高40%以上,且在联合卡马西平的患者中观察到清除率提高81%^[41]。LEV的Ⅲ期试验汇总分析发现,与EIAED联合应用时,LEV清除加快,峰、谷浓度及药时曲线下面积(AUC_{0~12 h})下降约25%,而与丙戊酸钠联合应用时上述参数则表现轻度升高(≤10%)^[42]。另一项研究纳入了297例成人癫痫患者的363份LEV血药谷浓度样本,通过回归分析发现,苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平分别能够使LEV谷浓度降低29%、27%和20.6%,而丙戊酸钠则可能使LEV谷浓度升高约16%(*P*均<0.05)^[43]。LEV受联合用药影响的相关机制目前暂未被阐明,现有研究推测其机制可能为CYP450酶抑制/诱导型药物通过影响乙酰胺水解酶的活性,抑制/加速LEV代谢过程,从而间接实现对LEV体内水平的影响^[41]。总体而言,与强效EIAED(如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠等)联合应用可使LEV血药浓度下降20%~30%,而丙戊酸钠作为弱的CYP450酶抑制剂则可能引起LEV浓度轻度升高,基于此,临床在调整抗癫痫治疗方案时应谨慎考虑联合用药对LEV的影响,并基于TDM优化个体化给药策略^[44]。

特殊人群患者LEV药动学参数比较见表1。

表1 特殊人群患者LEV药动学参数比较

患者群体	$t_{1/2}$ /h	LEV清除率
健康志愿者 ^[3-4]	6~8	0.96~1.08 mL/(min·kg)
新生儿(0~7 d) ^[22]	9.1~18.5	0.7~1.33 mL/(min·kg)
婴幼儿(2~46个月) ^[23]	5.3	1.46 mL/(min·kg)
学龄期儿童(6~12岁) ^[24]	6	1.43 mL/(min·kg)
老年患者(66~80岁) ^[26]	—	0.83 mL/(min·kg)
高龄患者(81~96岁) ^[26]	—	0.59 mL/(min·kg)
肾功能 ^[33]		
Ccr ≥80 mL/(min·1.73 m ²)	7.6	51.5 mL/(min·1.73 m ²)
Ccr 50~80 mL/(min·1.73 m ²)	12.6	30.9 mL/(min·1.73 m ²)
Ccr 30~50 mL/(min·1.73 m ²)	15.5	24.6 mL/(min·1.73 m ²)
Ccr ≤30 mL/(min·1.73 m ²)	19.7	20.3 mL/(min·1.73 m ²)
终末期肾病/透析状态	34.7	10.9 mL/(min·1.73 m ²)
肾功能亢进 ^[36]	5.2	—

注:“—”表示相应研究未获取/报道该药动学参数数据。

4 小结

LEV是临床治疗癫痫的重要药物之一,本文讨论了特殊人群的LEV主要药动学参数,可以明显观察到,对于新生儿、儿童、高龄老人、妊娠期患者、肾功能受损患者等,其群体特殊性增加了体内LEV药动学过程的变异性,从而引起血药浓度的明显波动。因此,注重特殊人群LEV药物浓度监测,并根据血药浓度来调整给药方案,可更好地保障患者用药安全性和疗效。

参考文献

[1] CONTRERAS-GARCÍA I J, CÁRDENAS-RODRÍGUEZ N, ROMO-MANCILLAS A, et al. Levetiracetam mechanisms of action: From molecules to systems[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(4): 475.

[2] 杨黎, 董宪喆, 齐晓涟, 等. 左乙拉西坦在临床应用中疗效与安全性的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(7): 607-

- 610.
- [3] HIEMKE C, BAUMANN P, BERGEMANN N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2011, 44(6): 195-235.
- [4] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/02): 9-62.
- [5] JARVIE D, MAHMOUD S H. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1s): 149s-176s.
- [6] PATSALOS P N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics[J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(2): 77-85.
- [7] HOVINGA C A. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(11): 1375-1388.
- [8] 高畅, 倪斌, 陈芳辉, 等. 左乙拉西坦治疗药物监测的研究进展[J]. *中国药房*, 2024, 35(2): 251-256.
- [9] JACOB S, NAIR A B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs[J]. *Drugs R D*, 2016, 16(4): 303-316.
- [10] BIANCHI V, ARFINI C, VIDALI M. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam: comparison of a novel immunoassay with an HPLC method[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(5): 681-685.
- [11] MÖLLER I, HELD K, KLIMPEL D, et al. Development and validation of an LC-MS/MS method for relevant drugs in epilepsy patients using dried blood spots[J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(9): e5130.
- [12] MENDOZA AGUILERA M, BELLÉS MEDALL M D, ÁLVAREZ MARTÍN T, et al. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in daily clinical practice: high-performance liquid chromatography versus immunoassay[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, 27(e1): e2-e6.
- [13] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F D, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [14] GIROUX P C, SALAS-PRATO M, THÉORÊT Y, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy[J]. *Seizure*, 2009, 18(8): 559-563.
- [15] PERRENOUD M, ANDRÉ P, BUCLIN T, et al. Levetiracetam circulating concentrations and response in status epilepticus[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 61-65.
- [16] HA C, LEE H S, JOO E Y, et al. Levetiracetam therapeutic drug monitoring in a large cohort of Korean epileptic patients[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(8): 826.
- [17] SHI M, LIU C X, HE L E, et al. Therapeutic drug monitoring and the therapeutic reference range of levetiracetam for Chinese patients: problems and issues[J]. *Seizure*, 2023, 109: 26-33.
- [18] STEPANOVA D, BERAN R G. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs)[J]. *Seizure*, 2014, 23(5): 371-376.
- [19] 包丹丹, 张楨. 824 例(1495 例次)左乙拉西坦血药浓度监测结果回顾性分析[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(23): 123-125.
- [20] 马英华, 韩雨, 安娜, 等. 儿童左乙拉西坦的血药浓度监测及影响因素分析[J]. *中南药学*, 2024, 22(9): 2479-2483.
- [21] TOUBLANC N, SARGENTINI-MAIER M L, LACROIX B, et al. Retrospective population pharmacokinetic analysis of levetiracetam in children and adolescents with epilepsy: dosing recommendations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(5): 333-341.
- [22] SHARPE C M, CAPPARELLI E V, MOWER A, et al. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(1): 43-49.
- [23] GLAUSER T A, MITCHELL W G, WEINSTOCK A, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(6): 1117-1122.
- [24] PELLOCK J M, GLAUSER T A, BEBIN E M, et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(12): 1574-1579.
- [25] HIRSCH L J, ARIF H, BUCHSBAUM R, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1351-1359.
- [26] CONTIN M, MOHAMED S, ALBANI F, et al. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2012, 98(2/3): 130-134.
- [27] THEITLER J, BRIK A, SHANIV D, et al. Antiepileptic drug treatment in community-dwelling older patients with epilepsy: a retrospective observational study of old- versus new-generation antiepileptic drugs[J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(6): 479-487.
- [28] THURMAN D J, BEGHI E, BEGLEY C E, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 7: 2-26.
- [29] TOMSON T, LANDMARK C J, BATTINO D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 405-414.
- [30] LÓPEZ-FRAILE I P, CID A O, JUSTE A O, et al. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(3): 372-375.
- [31] VOINESCU P E, PARK S, CHEN L Q, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy[J]. *Neurology*, 2018, 91(13): e1228-e1236.
- [32] BERLIN M, BARCHEL D, GANDELMAN-MARTON R, et al. Therapeutic levetiracetam monitoring during pregnancy: “mind the gap”[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10: 2040622319851652.
- [33] YAMAMOTO J, TOUBLANC N, KUMAGAI Y, et al. Levetiracetam pharmacokinetics in Japanese subjects with renal impairment[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(11): 819-828.
- [34] WANG R R, WANG T L, HAN X L, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for levetiracetam in patients with renal impairment to guide dose adjustment based on steady-state peak/trough concentrations[J]. *Xenobiotica*, 2024, 54(3): 116-123.
- [35] 周冉, 张圣雨, 沈爱宗. 肾功能亢进在危重症患者中的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19): 2009-2013.
- [36] SPENCER D D, JACOBI J, JÜENKE J M, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neurocritical care

patients[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(10): 934-941.

[37] SHIUE H J, TAYLOR M, SANDS K A. Comparison of levetiracetam dosing regimens in end-stage renal disease patients undergoing intermittent hemodialysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(10): 862-865.

[38] COMPANY-ALBIR M J, RUÍZ-RAMOS J, SOLANA ALTABELLA A, et al. Haemodialysis significantly reduces serum levetiracetam levels inducing epileptic seizures: case report[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(6): 774-775.

[39] KALARIA S N, ARMAHIZER M, MCCARTHY P, et al. A practice-based, clinical pharmacokinetic study to inform levetiracetam dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration (PADRE-01) [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(5): 950-959.

[40] SHEN C Z, SHAO W X, WANG W H, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of levetiracetam to predict the exposure in hepatic and renal impairment and elderly populations

[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(7): 1001-1015.

[41] ALDAZ A, ALZUETA N, VITERI C. Influence of comedication on levetiracetam pharmacokinetics[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 130-134.

[42] PERUCCA E, GIDAL B E, BALTÈS E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials [J]. *Epilepsy Res*, 2003, 53(1/2): 47-56.

[43] MAY T W, RAMBECK B, JÜRGENS U. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication[J]. *Ther Drug Monit*, 2003, 25(6): 690-699.

[44] GUPTA V, GUPTA K, SINGH G, et al. An analytical study to correlate serum levels of levetiracetam with clinical course in patients with epilepsy[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2016, 7(S1): S31-S36.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-05-20)

(上接第 1019 页)

纳武利尤单抗等药物时,应密切关注患者病情变化。首次用药后的前 3 个月是重点监测时期。结合相关指南、共识,建议针对间质性肺病发生率较高的药品,在患者开始抗肿瘤治疗前,进行胸部影像学 and 血液学检查,排查重要的危险因素;在治疗期间每 9~12 周进行 1 次高分辨率计算机断层扫描;当出现间质性肺病时,应考虑使用皮质类固醇治疗,后续根据病情转归调整剂量或暂停治疗^[4]。做到早诊断、早治疗,以降低致死率,改善患者预后,进一步延长肿瘤患者的生存期及提高其生活质量。

参考文献

[1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.

[2] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.

[3] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7): 693-702.

[4] 德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理共识专家组. 德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理中国专家共识(2024 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(4): 304-318.

[5] TARANTINO P, MODI S, TOLANEY S M, et al. Interstitial lung disease induced by anti-ERBB2 antibody-drug conjugates: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): 1873-1881.

[6] LANG M X, YU J W, WANG X H, et al. Immuno-chemotherapeutic increase of peripheral absolute monocyte count predicts interstitial pneumonia in lymphoma patients [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(5): 779-785.

[7] RAO L Z, WANG Y, ZHANG L, et al. IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1270-1283.

[8] 赵翠翠, 张传桂. 抗体偶联药物诱导的间质性肺病的发病机制 [J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(15): 775-779.

[9] MODI S, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610-621.

[10] POWELL C A, MODI S, IWATA H, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies [J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100554.

[11] ZHU Z J, LI Y X, ZHU C Y, et al. Disproportionality analysis of interstitial lung disease associated with novel antineoplastic agents during breast cancer treatment: a pharmacovigilance study [J]. *EClinicalMedicine*, 2025, 82: 103160.

[12] SHI J, LIU X Y, WU L, et al. Interstitial lung disease with antibody-drug conjugates: a real-world pharmacovigilance study based on the FAERS database during the period 2014-2023 [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2024, 18: 17534666241299935.

[13] ESFAHANI K, ELKRIEF A, CALABRESE C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(8): 504-515.

[14] SPIGEL D R, FAIVRE-FINN C, GRAY J E, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1301-1311.

[15] PETERS S, FELIP E, DAFNI U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-the ETOP NICOLAS trial[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 83-87.

[16] AHN M J, CHO B C, OU X L, et al. Osimertinib plus durvalumab in patients with EGFR-Mutated, advanced NSCLC: A phase 1b, Open-Label, multicenter trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(5): 718-723.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-05-12)