

拉考沙胺群体药动学研究的系统分析^Δ

崔 赛^{1,2*}, 孟 楠³, 吴惠珍², 吴 茵^{1,2#} (1. 河北医科大学药学院, 石家庄 050017; 2. 河北省人民医院药学部/河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051; 3. 河北省人民医院神经康复科, 石家庄 050051)

中图分类号 R969.1;R971.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)10-1302-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.10.11



摘要 目的 系统分析拉考沙胺的群体药动学(PPK)研究,并阐述其在不同人群中的药动学影响因素。方法 检索 Web of Science、PubMed、Embase、迈特思创、中国知网、万方数据和维普网等中英文数据库,收集拉考沙胺PPK相关研究,提取相关资料,并使用预测模型偏倚风险评估工具对纳入研究进行PPK模型质量评价。结果 最终纳入的8项研究中,6项为回顾性研究,2项为前瞻性研究;5项纳入了儿童患者;7项采用一室模型,1项采用两室模型;4项的模型质量为A级,各有2项的模型质量分别为B、C级。体重、肾功能及肝药酶诱导剂是影响拉考沙胺PPK的显著协变量。结论 现有拉考沙胺PPK研究以儿童人群为主,药动学变异主要受体重、肾功能及肝药酶诱导剂影响。但当前PPK研究普遍缺乏外部验证,模型的普适性有待确证。

关键词 拉考沙胺;群体药动学;个体化给药;影响因素;系统分析

Systematic analysis of population pharmacokinetics of lacosamide

CUI Sai^{1,2}, MENG Nan³, WU Huizhen², WU Yin^{1,2} (1. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital/Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China; 3. Dept. of Neurological Rehabilitation, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically analyze the population pharmacokinetics (PPK) studies of lacosamide and expound the influential factors of its pharmacokinetics in different populations. **METHODS** PPK studies of lacosamide were collected by searching the databases, such as Web of Science, PubMed, Embase, Metasearch, CNKI, Wanfang Data and VIP, both in Chinese and English. Relevant data were extracted, and the Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool was used to evaluate the quality of the PPK models in the included studies. **RESULTS** Among 8 studies ultimately included, 6 were retrospective studies and 2 were prospective studies; 5 studies involved pediatric patients. Seven studies adopted a one-compartment model, while 1 study utilized a two-compartment model. Four studies had a model quality rating of grade A, two of grade B and two of grade C, respectively. Body weight, renal function, and hepatic enzyme inducers were significant covariates influencing PPK of lacosamide. **CONCLUSIONS** The existing PPK studies of lacosamide are predominantly conducted in pediatric populations. Pharmacokinetic variability is mainly influenced by body weight, renal function, and hepatic enzyme inducers. However, most PPK studies have not conducted external validation, and the generalizability of the models remains to be confirmed.

KEYWORDS lacosamide; population pharmacokinetics; individualized administration; influential factors; systematic analysis

拉考沙胺是一种第三代钠通道阻滞剂类抗癫痫药物,其通过选择性促进电压门控钠通道缓慢失活发挥抗

癫痫作用^[1],用于4岁以上儿童及成人局灶性癫痫发作的辅助治疗与单药治疗。尽管拉考沙胺具有良好的安全性和广泛的临床应用^[2],但因上市时间相对较短,其在特殊人群中的药动学个体差异问题仍是现阶段临床研究的热点与重点方向^[3-4]。已有研究指出,拉考沙胺药动学个体间差异受年龄、体重及肝药酶诱导剂等多种因素影响^[5-6]。因此,深入研究该药在不同人群中的药动学特征,对优化治疗方案具有重要意义。群体药动学

^Δ 基金项目 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心专项研究课题(No.GWJJZX20251007014);河北省医学适用技术跟踪项目(No.GZ2024013);河北医科大学星火计划(No.XHJH202506)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 2471767053@qq.com

通信作者 主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: wuyin82@163.com

(population pharmacokinetics, PPK)研究通过定量描述药物在特定人群中的药动学规律,识别影响药动学参数的协变量,可为个体化给药提供关键依据^[7]。本研究拟系统汇总现有拉考沙胺的PPK文献,分析其模型特征、影响因素及验证现状,为建立更精准的给药模型、推动抗癫痫治疗的个体化与规范化提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据检索来源与方法

计算机检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science、迈特思创、Embase等中英文数据库。各数据库检索时间均设定为自建库起至2026年3月。中文检索词包括“拉考沙胺”“维派特”“群体药动学”“群体”“非线性混合效应模型”,英文检索词包括“lacosamide”“Vimpat”“population pharmacokinetic”“pharmacokinetic modeling”“nonlinear mixed-effect model”“NONMEM”。采用“主题词+自由词”组合检索策略,平衡检索的精准性与全面性;数据库检索完成后,进一步手工追溯已纳入研究的参考文献,确保文献纳入的完整性。

1.2 纳入与排除标准

纳入的文献需同时满足下述4个标准:(1)研究对象为癫痫患者或健康志愿者,且研究对象基线信息描述完整,无明显选择偏倚相关记录;(2)治疗方案包含拉考沙胺,且给药方案、用法用量记录清晰;(3)研究类型为回顾性或前瞻性PPK研究;(4)研究采用非线性混合效应模型进行PPK建模分析,且模型构建过程(如数据拟合方法、参数估算步骤、模型验证方案)描述详细,可满足方法学溯源要求。

文献的排除标准包括:(1)文献类型或内容不完整,为综述类文献(含系统评价/Meta分析)、会议摘要;或虽为PPK相关研究,但未详细描述建模过程,无法满足方法学溯源要求的文章;(2)研究仅基于已发表的PPK模型开展验证、应用或拓展分析,未进行独立建模(即无自主构建模型过程);(3)针对同一批研究数据进行PPK建模,并以不同形式重复发表的文献(这种情形下,仅保留首次发表或数据信息最完整的一篇,其余重复文献剔除);(4)以中文、英文以外的语言公开发表,且无权威译本可用于内容提取与验证的文献。

1.3 资料提取

收集、整理纳入研究的如下相关信息:(1)研究概况,包括研究类型、开展地点、纳入患者数量、血药浓度样本采集数量、采样策略类型;(2)研究对象特征,包括年龄分布、体重范围、性别构成比;(3)干预与检测细节涉及拉考沙胺剂型、规格、给药方式、每日用药剂量、样

本采集方案、血药浓度测定技术等;(4)PPK参数,包含模型结构类型、协变量筛选过程、参数估算方式、个体间差异及残差变异情况、模型验证评价手段。采样策略类型的界定标准如下:当每例患者的样本数量少于6个,该研究的采样策略被视为稀疏采样;当每例患者的样本数量 ≥ 6 个,则将其定义为密集采样;对于未明确报告每例患者采样数量的研究,本研究通过样本总量与患者数量的比值来确定其采样策略类型^[8]。

1.4 拉考沙胺 PPK 模型质量评估

本研究使用预测模型偏倚风险评估工具(Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool, PROBAST)^[9],从研究对象、预测因子、结局指标、统计分析4个方面,对纳入文献的PPK模型开发与验证研究的偏倚风险及临床适用性进行质量评估^[10]。质量分级标准设定如下:A级为低偏倚风险且适用性良好;B级为高偏倚风险但高度适用,或低偏倚风险但适用性受限;C级为高偏倚风险且适用性受限或不适用。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据预先设定的纳入与排除标准,对检索到的192篇文献进行逐层筛选,最终纳入8篇文献^[11-18]。文献筛选流程见图1。

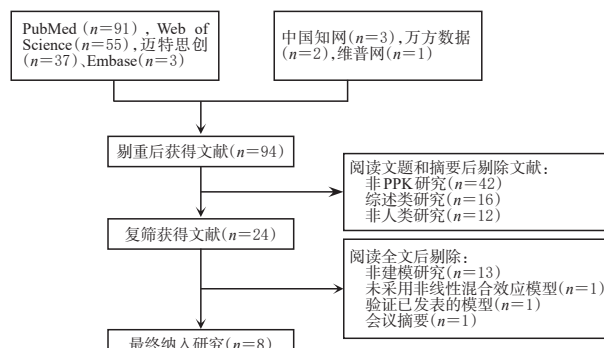


图1 拉考沙胺 PPK 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的8项研究中,3项研究以儿童癫痫患者为对象^[11,13-14],2项研究以成年癫痫患者为对象^[16,18],1项研究以儿童与成年混合癫痫人群为对象^[17],1项研究以健康成年人和儿童癫痫患者为对象^[12],另有1项研究对象为健康成年男性^[15]。研究设计类型方面,仅2项为前瞻性研究^[13,15],其余均为回顾性研究。拉考沙胺给药途径方面,仅1项研究采用口服联合注射给药方案^[12],其余研究均为口服剂型。样本采集策略方面,稀疏采样占比最高(62.5%,5项^[13-14,16-18]);稀疏与密集混合采样策略次之(25.0%,2项^[11-12]);密集采样应用最为有限,仅1项

(12.5%)针对健康成年男性受试者的研究采用了该策略^[15]。血药浓度测定方法中,5项研究采用液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)技术^[11-12,14-16];另有2项研究分别采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)^[13]及荧光极化免疫测定法^[17]完成检测。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 PPK模型构建方法

纳入研究中,有6项研究采用NONMEM软件建模^[11-12,14-16,18],另2项研究采用Phoenix NLME软件建模^[13,17]。仅1项研究采用一级消除的两室模型^[12],其余研究均使用一级吸收和消除的一室模型。8项研究对患者个体间变异均采用了指数模型;残差变异方面,6项研究采用比例模型^[12-14,16-18],2项研究采用混合模型^[11,15]。纳入研究中PPK参数典型值范围分别为:表观分布容积(V_d)为9.95~56.53 L,表观清除率(CL/F)为1.19~2.57 L/h,吸收速率常数(K_a)为0.13~6.47 h⁻¹。结果见表2。

2.4 PPK研究的协变量考察

8项研究均将体重纳入考量,7项研究将年龄纳入考量^[11,13-18],各有6项研究将性别^[11,13-14,16-18]、肾功能^[11,13,15-18]纳入考量,这3个变量是模型中最常见的协变量;各有4项研究将肝药酶诱导剂^[11-12,14,18]及种族^[11,14-16]纳入考量;将肝功能^[13,17-18]及体表面积^[13,15,17]纳入考量的

研究较少,各3项。结果见表2。

2.5 PPK模型评价方法

纳入的8项研究中,有3项开展了内部评价:Wang等^[13]运用拟合优度检验、可视化预测检验法及正态预测分布误差评价方法进行了内部评价;Wu等^[17]采用拟合优度图及可视化预测检验法进行了基本内部评价;Yu等^[18]则联合拟合优度图、数值预测检验及可视化预测检验法进行了内部评价。结果见表2。

2.6 PPK模型质量评估

经PROBAST工具评价,8项研究中,Winkler等^[11]、Wang等^[13]、Lukka等^[14]及Yu等^[18]的研究整体偏倚风险低且适用性高,质量分级为A。Winkler等^[12]和Schaefer等^[16]的研究均未进行验证,分析领域为高风险、适用性高,质量分级为B。Kim等^[15]的研究纳入48名志愿者,样本量不足,参与者领域为高风险;研究未进行验证,分析领域为高风险;且研究对象为健康男性志愿者,适用性较低,故质量分级为C。Wu等^[17]的研究虽总样本量较大(391例),但儿童亚组仅采集了78个浓度点,且与成人合并建模可能掩盖年龄相关差异,故参与者领域为高风险、适用性为中度,质量分级C。具体评价结果见表3。

3 讨论

本研究纳入了8项关于拉考沙胺的PPK研究,系统探讨了年龄、体重、性别、种族、合并用药、肝功能和肾功能

表1 纳入研究的基本特征

第一作者	研究类型	国家	研究对象	患者年龄	例数	样本数	采样策略	给药途径	拉考沙胺日剂量	测定方法
Winkler ^[11]	回顾性	荷兰	儿童癫痫患者	6个月~18岁	79(男37/女42)	451	402个稀疏采样,49个密集采样	口服	2~12 mg/kg	LC-MS
Winkler ^[12]	回顾性	荷兰	健康成人与癫痫儿童	成人18~45岁,儿童1个月~17岁	43(成人),79(儿童)	成人1735 儿童402	成人密集采样,儿童稀疏采样	注射与口服	成人:400,600 mg;儿童:8,10,12 mg/kg	LC-MS
Wang ^[13]	前瞻性	中国	儿童癫痫患者	1.75~14.42岁	113(男60/女53)	164	稀疏采样	口服	2 mg/kg	HPLC
Lukka ^[14]	回顾性	美国	儿童癫痫患者	1个月~18岁	315	315	稀疏采样	口服	15~18 mg/kg	LC-MS
Kim ^[15]	前瞻性	韩国	健康成年男性受试者	20~45岁	48	768	密集采样	口服	200 mg/d	LC-MS
Schaefer ^[16]	回顾性	美国	成年癫痫患者	16~71岁	565(男287/女278)	2370	稀疏采样	口服	200,400,600 mg/d	LC-MS
Wu ^[17]	回顾性	中国	儿童及成年癫痫患者	3~87岁	391(男218/女173)	482	稀疏采样	口服	0.14~11.43 mg/kg	荧光极化免疫测定
Yu ^[18]	回顾性	中国	成年癫痫患者	18.0~82.8岁	180(男79/女101)	294	稀疏采样	口服	50~225 mg/d	未提及

表2 拉考沙胺PPK模型的构建与药动学参数

第一作者	PPK建模软件	结构模型	估算方法	CL/F(L/h)	V_d /L	K_a /h ⁻¹	残差变异	考察协变量	显著协变量	模型评价
Winkler ^[11]	NONMEM	一室	FOCE-I	2.37	50.6	2.45	混合模型	体重、年龄、性别、种族、肾功能、肝药酶诱导剂	体重、肝药酶诱导剂	无
Winkler ^[12]	NONMEM	两室	FOCE-I	2.57	中央室28.2,外周13.1	4.05	比例模型	体重、肝药酶诱导剂	体重、肝药酶诱导剂	无
Wang ^[13]	Phoenix NLME	一室	FOCE-I	1.91	56.53	2.45	比例模型	年龄、性别、体重、体表面积、基因型、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、白蛋白、总胆红素、碱性磷酸酶、肌酐、尿酸、尿素氮、胱抑素C、肾小球滤过率、合并非强效肝药酶诱导剂类抗癫痫药	体表面积、尿酸	内部
Lukka ^[14]	NONMEM	一室	FOCE-I	1.75	53.3	无	比例模型	体重、年龄、性别、种族、肝药酶诱导剂	体重、肝药酶诱导剂	无
Kim ^[15]	NONMEM	一室	FOCE-I	1.92	41.6	6.47	混合模型	年龄、体重、身高、BMI、体表面积、肌酐清除率、种族	肌酐清除率	无
Schaefer ^[16]	NONMEM	一室	FOCE-I	男2.06 女1.88	无	无	比例模型	年龄、体重、性别、BMI、肌酐清除率、种族	体重、性别	无
Wu ^[17]	Phoenix NLME	一室	FOCE-I	1.19	9.95	0.13	比例模型	性别、年龄、体重、体表面积、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、直接胆红素、间接胆红素、总胆红素、肌酐、尿素	体重、尿素	基本内部
Yu ^[18]	NONMEM	一室	FOCE-I	1.86	0.6 L/kg	6.47	比例模型	性别、年龄、体重、红细胞、白细胞、血红蛋白、白蛋白、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐清除率、合用卡马西平	性别、卡马西平、肌酐清除率	内部

表3 基于PROBAST工具的预测模型偏倚风险与适用性评价结果汇总

第一作者	偏倚风险					适用性	质量分级
	参与者	预测因素	结果	分析	整体		
Winkler ^[11]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	高	A
Winkler ^[12]	低风险	低风险	低风险	高风险	高风险	高	B
Wang ^[13]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	高	A
Lukka ^[14]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	高	A
Kim ^[15]	高风险	低风险	低风险	高风险	高风险	低	C
Schaefer ^[16]	低风险	低风险	低风险	高风险	高风险	高	B
Wu ^[17]	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	中	C
Yu ^[18]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	高	A

能对拉考沙胺清除率的影响,但研究设计与受试人群特征不同,各研究结果存在一定异质性。

在不同生理特点的人群中,拉考沙胺的药动学存在显著差异,体重、年龄及肝肾功能状态为主要影响因素。(1)对于儿童人群,3项儿童癫痫患者的拉考沙胺PPK研究将体重作为显著协变量纳入模型^[11-12,14]。儿童生长发育过程中,年龄与体重呈正相关,鉴于体重可间接反映机体器官系统的发育与成熟程度^[19],其在药物剂量调整及生理评估中的参考价值优于年龄(尤其是对低龄儿童)。既往研究表明,低龄儿童的药物清除率显著高于成人,可能导致药物暴露量不足及癫痫控制不佳,故儿童患者需更高的单位体重剂量以实现拉考沙胺目标治疗浓度^[20-21]。(2)对于老年人群,老年人因生理机能减退导致药物清除率下降,体内药物暴露量随之升高^[16,22],进而增加了不良反应及毒性风险。建议老年患者使用拉考沙胺时进行治疗药物监测,以确保疗效并规避用药安全问题。(3)对于妊娠期人群,现有拉考沙胺PPK研究尚未纳入妊娠期数据。仅有个案报道提示,妊娠状态可显著降低拉考沙胺暴露量^[23],此现象可能与妊娠期血容量扩张、脂肪组织增加及血浆白蛋白浓度下降等生理改变相关,上述因素均可导致体循环药物浓度低于非妊娠状态^[24]。妊娠期抗癫痫药物暴露不足是临床实践中的关键问题,拉考沙胺剂量调整应遵循“TDM指导下的个体化递增”原则,目前尚无指南进行固定值推荐,临床需结合血药浓度监测和症状发作控制情况动态调整;产后需警惕药物蓄积,及时减量。(4)对于健康人群与癫痫患者,拉考沙胺在健康成人与癫痫成年患者中的药动学差异证据有限。本研究纳入文献中,仅Schaefer等^[16]开展了相关对比研究,结果显示两组间无显著差异。

本研究纳入的8项拉考沙胺PPK研究中,4项研究发现肾功能相关指标为显著协变量^[13,15,17-18]。拉考沙胺主要通过肾脏排泄,肾功能可能对拉考沙胺的药动学产生显著影响。各研究结果的差异可能源于研究设计与受试人群特征的不同。例如,Wang等^[13]研究显示,尿酸

是拉考沙胺清除率的显著影响因素,这可能是研究对象的尿酸水平整体较高所致;Wu等^[17]认为,尿素为显著协变量,可能与研究队列中约25%患者存在血浆尿素异常有关;Kim等^[15]及Yu等^[18]证实,肌酐清除率对拉考沙胺的清除率具有显著影响。综上,不同PPK研究筛选出的肾功能相关协变量各异,可能是各自的研究方案及研究对象的临床特征差异所致。

4项研究显示,合用肝药酶诱导剂会显著提高拉考沙胺的清除率,降低其血浆暴露水平^[11-12,14,18]。拉考沙胺经细胞色素P₄₅₀酶系代谢^[25],易与具有相同代谢途径的药物发生相互作用。2项研究发现,合并使用肝药酶诱导剂(如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠)可使拉考沙胺清除率提高1.54倍,同时血浆暴露量下降35%^[11-12];Lukka等^[14]研究发现,苯巴比妥可使拉考沙胺清除率增加1.71倍;Yu等^[18]研究证实,合用卡马西平需额外增加40%~60%的剂量方可维持原暴露量。因此,建议临床联用肝药酶诱导剂时注意监测并调整拉考沙胺剂量,以避免因药物清除加快、暴露水平不足而影响疗效。

本研究尚存在一定的局限性:首先,体重、年龄及肾功能等指标与人体生理特征密切相关,变量间可能存在多重共线性影响模型的稳定性与可靠性,本研究未对该问题进行探讨。其次,本研究对纳入的各项PPK研究中的CL/F和V_d未进行体重或体表面积标准化,导致模型间协变量影响难以直接横向比较,难以区分药物清除能力的差异源于器官大小(体重、体积)还是器官功能本身改变,可能影响结论的普适性。第三,各研究采样强度的混杂可能掩盖真实的个体间差异,使研究结果存在系统性的选择偏倚,削弱结论的稳健性。此外,现有研究均仅开展模型内部验证,缺乏外部验证,对模型适应性评估证据不足,也在一定程度上限制了模型在特殊人群中的推广使用。

综上所述,现有拉考沙胺PPK研究以儿童人群为主,药动学变异主要受体重、肾功能及肝药酶诱导剂影响;当前PPK研究普遍缺乏外部验证,模型的普适性有待确证。未来研究可继续以PPK为核心手段,通过开展多中心、大样本临床PPK研究,进一步挖掘并验证模型的临床适用性与外推价值,为拉考沙胺的个体化给药提供科学依据。

参考文献

[1] CHEN Y S, LAI M C, CHEN T S, et al. Effectiveness and safety of lacosamide, a third-generation anti-seizure medication, for poststroke seizure and epilepsy: a literature review[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(10):2126-2133.

- [2] BABAR R K, BRESNAHAN R, GILLESPIE C S, et al. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5):CD008841.
- [3] MAO F Q, CHEN S N, HU Y N, et al. Therapeutic drug monitoring for lacosamide in Chinese pediatric patients with epilepsy: focus on clinical effectiveness, tolerability and drug interactions[J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22(5):1150-1157.
- [4] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2):e1.
- [5] WOODS M, PHELPS S J, CHRISTENSEN M L, et al. Impact of age and concurrent antiseizure medication use on lacosamide dose to concentration ratio and dosing in pediatric patients[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2024, 29(5):514-524.
- [6] European Medicines Agency. Vimpat (lacosamide) : summary of product characteristics[EB/OL]. (2025-05-08) [2026-05-11]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimpat>.
- [7] ETTE E I, WILLIAMS P J. Population pharmacokinetics I : background, concepts, and models[J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(10):1702-1706.
- [8] 李莹, 王鸣璐, 王成彬, 等. 左乙拉西坦群体药动学系统分析[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(7):632-637.
- [9] MOONS K G M, WOLFF R F, RILEY R D, et al. PROBAST: a tool to assess risk of bias and applicability of prediction model studies: explanation and elaboration [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(1):W1-W33.
- [10] 李芷凡, 刘明, 赵文硕, 等. PROBAST+AI: 基于人工智能或回归方法的预测模型研究质量、偏倚风险及适用性评估工具解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2025, 25(9):1107-1116.
- [11] WINKLER J, SCHOEMAKER R, STOCKIS A. Population pharmacokinetics of adjunctive lacosamide in pediatric patients with epilepsy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(4):541-547.
- [12] 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.
- [13] WANG J, MEI Y, LIANG S, et al. How to handle a missed or delayed dose of lacosamide in pediatric patients with epilepsy? A mode-informed individual dosing[J]. *Epilepsy Behav*, 2024, 151:109601.
- [14] LUKKA P B, WOODS M, CHHIM R, et al. Use of real-world data and pharmacometric modeling in support of lacosamide dosing in pediatric patients under 4 years of age[J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(7):881-888.
- [15] KIM S E, GU N, KIM B H, et al. Pharmacokinetics of lacosamide in healthy Korean male volunteers[J]. *Pharmacology*, 2012, 89(3/4):172-178.
- [16] SCHAEFER C, CAWELLO W, WAITZINGER J, et al. Effect of age and sex on lacosamide pharmacokinetics in healthy adult subjects and adults with focal epilepsy[J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(4):255-265.
- [17] WU R Y, LIU S S, ZHAO Z G, et al. Population pharmacokinetic model of lacosamide in Chinese children and adults with epilepsy[J/OL]. *Ther Drug Monit*, 2025[2026-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40960184/>. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001385.
- [18] YU L Y, MAO F Q, CHEN S N, et al. Development and validation of a population pharmacokinetic model for lacosamide in adult patients with epilepsy to inform precision dosing[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2026, 27(1):61.
- [19] CHHUN S, JULLIEN V, REY E, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5):1150-1157.
- [20] 李红健, 孙岩, 赵婷, 等. 新疆癫痫患儿拉考沙胺血药浓度的影响因素探讨[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(13):1323-1326, 1346.
- [21] 赵婷, 孙岩, 张惠兰, 等. 拉考沙胺在癫痫患儿中的临床疗效和血药浓度研究[J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(5):403-407.
- [22] ROBERTI R, PALLERIA C, NESCI V, et al. Pharmacokinetic considerations about antiseizure medications in the elderly[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(10):983-995.
- [23] FUKUSHIMA Y, YAMAMOTO Y, YAMAZAKI E, et al. Change in the pharmacokinetics of lacosamide before, during, and after pregnancy[J]. *Seizure*, 2021, 88:12-14.
- [24] 习志洁, 孙红斌. 女性癫痫患者围妊娠期癫痫管理的研究进展[J]. *四川医学*, 2017, 38(1):109-113.
- [25] 李玥, 郭宏丽, 赵越桃, 等. 拉考沙胺在儿童癫痫中的治疗药物监测研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(19):1731-1735.

(收稿日期:2026-01-20 修回日期:2026-05-12)

(编辑:孙冰)