·综述·

左乙拉西坦治疗药物监测的研究进展Δ

高　畅[1,2*]，倪　斌[1]，陈芳辉[1]，郭春钰[1]，魏桂林[1#]（1.赣南医学院第一附属医院药学部，江西 赣州　341001；2.赣州市儿童白血病肿瘤免疫治疗药物研发重点实验室，江西 赣州　341000）

中图分类号　R971+.6；R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）02-0251-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.02.23

摘　要　左乙拉西坦（LEV）是第二代广谱抗癫痫药物，具有起效快、半衰期短、疗效确切、耐受性好、药物相互作用少等优点。为提高LEV的临床效果，减少不良反应的发生，应对儿童、妊娠期妇女、老年人、肾功能不全等特殊人群予以治疗药物监测（TDM）。临床上LEV监测样本常选择血浆或血清，监测方法多选择免疫分析法或色谱分析法。LEV的有效浓度范围目前尚无统一意见，血药浓度与不良反应的相关性也不明确。影响LEV血药浓度的因素主要有年龄、妊娠及患者用药依从性等。如何解读TDM结果并根据结果调整给药剂量是今后工作的重点。

关键词　左乙拉西坦；治疗药物监测；合理用药；血药浓度

Research progress in therapy drug monitoring of levetiracetam

GAO Chang[1,2], NI Bin[1], CHEN Fanghui[1], GUO Chunyu[1], WEI Guilin[1] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Jiangxi Ganzhou 341001, China; 2. Ganzhou Key Laboratory of Immunotherapeutic Drugs Developing for Childhood Leukemia, Jiangxi Ganzhou 341000, China)

ABSTRACT　Levetiracetam (LEV) is the second generation of broad-spectrum anti-epileptic drug. LEV has the advantages of rapid absorption, short half-life, precise efficacy, good tolerance and few drug interactions. In order to improve the clinical efficacy of LEV, and reduce the occurrence of adverse reactions, children, pregnant women, the elderly, and patients with renal insufficiency should receive therapeutic drug monitoring (TDM). Clinically, the samples are usually plasma or serum, and the TDM methods are mostly immunoassay or chromatography. There is currently no consensus on the effective concentration range of LEV, and the correlation between plasma concentration and adverse reactions is also unclear. The main factors affecting LEV plasma concentration include age, pregnancy, and patient compliance. How to interpret TDM results and adjust dosage based on the results will be the focus of future work.

KEYWORDS　levetiracetam; therapeutic drug monitoring; rational drug use; plasma concentration

左乙拉西坦（levetiracetam，LEV）是比利时优时比制药公司研发的一种吡咯烷酮衍生物，与吡拉西坦有类似结构，化学名为（*S*）-α-乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺，是第二代广谱抗癫痫药物（anti-epileptic drug，AED），临床多用于癫痫部分发作和全面强直阵挛性发作以及肌阵挛发作的治疗[1]。该药在成年人中的副作用主要包括嗜睡、乏力、眩晕、复视和感染等；在儿童中的副作用主要包括嗜睡、意外伤害、敌意、紧张和虚弱等[2]。老年人和肾功能不全患者因肾小球滤过功能显著减退，LEV的清除显著降低，从而导致血清中LEV水平显著升高；与此相反，儿童、妊娠期妇女由于对LEV的代谢较强，血清中LEV水平有所降低[3]。因此，为提高LEV的临床效果，减少不良反应的发生，对于儿童、妊娠期妇女、老年人、肾功能不全等特殊人群应积极开展治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM），并结合患者的实际情况及时调整给药方案。本文对TDM在LEV合理用药中的作用和应用进展作一综述，以期为提高LEV的合理用药水平、保障患者用药安全提供参考。

1　LEV的药动学特点

LEV口服吸收迅速，绝对生物利用度接近100%，呈线性药动学，服药1 h内可达血浆峰浓度；随餐服用时LEV的达峰时间略有延迟，但其吸收程度并未受到显著影响，因此用药时可以不考虑进餐的影响。该药在健康成人体内的半衰期（$t_{1/2}$）为6～8 h，每日服药2次，48 h可

Δ **基金项目**　江西省卫生健康委科技计划项目（No.202130626）；赣州市指导性科技计划项目（No.GZ2021ZSF040）；赣州市卫生健康委员会市级科研计划项目（No.2020-2-89）；赣南医学院第一附属医院博士启动项目（No.QD074）

＊**第一作者**　讲师。研究方向：中药药效物质基础与先导化合物筛选、治疗药物监测。E-mail：gaochang1989.ok@163.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。E-mail：weiguilin@sina.com

达稳态；其蛋白结合率低（＜10%），可迅速透过血脑屏障。LEV较少通过细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）酶系统进行肝脏代谢（约为2.5%），主要通过肾脏排泄（95%），所以与其他药物（包括其他AED）的相互作用较少，但肾功能异常患者以及联合使用其他主要经肾脏排泄的药物可能会减慢其在体内的消除[4]。研究显示，相同剂量的LEV在儿童体内的清除率比成人高30%～40%，在妊娠期妇女体内的药物浓度较健康成人低60%；轻度至重度肾功能损害[肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）＜30～80 mL/min（1.8～4.8 L/h）]患者的LEV清除率也有所降低，这将导致药物暴露增加；LEV在老年癫痫患者（年龄＞65岁）中的清除率低于年轻患者；在轻度至中度肝功能损害患者中，LEV或其主要代谢物的药动学参数无显著变化[3]。

2 LEV的血药浓度测定方法

2.1 样本选择

AED进行TDM最常用的样本是血清和血浆，LEV也不例外。然而，以血浆或血清为样本时需要采集足够量的血液，当TDM对象为儿童患者时就存在采血困难，为此，有文献报道了以干血点法（dried blood spot，DBS）为样本的TDM方法，该法具有简单、方便、创伤小、需要的血量比传统采血方法更少的优点。然而，采用DBS方法进行TDM时，检测结果易受血液红细胞压积（hematocrit，HCT）的影响，HCT越高，浓度偏差越大（越偏高），对于血浆蛋白结合率高的药物，这种偏差更加显著[5]。由于唾液与血清LEV浓度之间呈显著的正相关性，因此唾液检测可以作为血液检测的替代方法用于LEV检测。虽然唾液中的AED监测可能具有一定的临床适用性，但由于每种药物都需要建立一个数据库，样本受环境干扰大等因素影响，目前尚未进行大规模应用[6]。

2.2 采样时间

由于LEV的$t_{1/2}$相对较短，采样时间对药物浓度的解释就很重要。通常在患者服药2～3 d后，于次日清晨服药前采集3～4 mL血液作为TDM样本。由于LEV可在体外水解，因此须尽快处理全血样本以避免因LEV水解导致的测定浓度降低[7]。

2.3 检测方法

2.3.1 免疫分析法

免疫分析法即利用待测物抗原与抗体的特异反应，通过酶与底物产生可供检测的化学反应或荧光标记等方法来进行定量测定，是最常用的TDM方法，具有快速、准确、方便、样本前处理简单、自动化程度高及通量高等优点。然而，免疫分析法也有一定的局限性，例如类似结构的干扰物会影响检测结果，影响免疫分析法的特异性；该法需要针对每一种药物研制相应的商品化试剂盒，否则无法对药物进行检测；此外，该法价格昂贵，患者负担较重。目前已有商品化LEV检测试剂盒上市，其通量高、自动化程度高的优点使其应用日渐广泛[8]。

2.3.2 色谱分析法

色谱分析法具有适用性强、应用范围广、定量准确、选择性高、灵敏度高、能自主开发新方法、价格相对低等优点，但也存在一些不足，如仪器设备价格较高、检测时间较长、样品前处理复杂、可能会用到毒性有机试剂等。气相色谱（gas chromatography，GC）和液相色谱（liquid chromatography，LC）是最常用的色谱方法。近年来，LC-串联质谱法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）在LEV的检测中也被广泛使用，其特异性高，运行时间短，且可以同时测定多种物质。

高效液相色谱（HPLC）方法是目前LEV检测中应用最广泛的一种分析方法，该法具有选择性、精密度和准确度均较高的优点，但需要对生物样品进行前处理[9]。Contin等[10]建立了HPLC方法用于检测人血浆中LEV的含量，分析时间仅需13 min。Engelbrecht等[11]开发了一种简单、快速、经济的患者血浆/血清中LEV含量的HPLC测定方法，血浆/血清样品前处理仅需要用甲醇沉淀除去蛋白即可。Ibrahim等[12]建立了同时测定人血浆中4种AED（LEV、拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平）含量的HPLC方法，该方法灵敏度高、选择性好、价格低廉。自1994年来，已有多篇文献报道了HPLC方法用于测定人血浆/血清中的LEV浓度，检测器多为紫外检测器或二极管阵列检测器。随着检测技术的进步，复杂耗时的固相萃取或液-液萃取样品前处理方法已被简单的沉淀蛋白方法取代。与此同时，分析时间越来越短，并且同时检测多种AED分析方法的报道也越来越常见。

与HPLC相比，高效液相色谱串联质谱（HPLC-MS/MS）方法具有以下优点：（1）灵敏度更高，检测范围更广，且能提供相对分子质量和结构信息；（2）特异性高，不受代谢产物及其他药物影响。例如，Guo等[13]建立了人血浆、血清、唾液中LEV浓度测定的HPLC-MS/MS方法，该方法快速、简便、准确、稳定。Yeap等[14]采用HPLC-MS/MS方法检测人血浆中的LEV及其代谢物，检测限可低至0.25 mg/mL，分析时间仅需2 min。

超高效液相色谱串联质谱（UPLC-MS/MS）方法可以在更短时间内同时测定多种化学结构。与HPLC方法相比，UPLC-MS/MS方法具有分析速度更快、柱效更高、进样体积更小的优势；与HPLC-MS/MS方法相比，UPLC-MS/MS方法的离子化效率更高，基质效应减小。例如，Juenke等[15]建立了同时测定LEV与加巴喷丁的UPLC-MS/MS方法，该方法运行1.5 min即可达到基线分离，LEV的线性范围为1～150 mg/L。除此之外，该方法的样本前处理采用沉淀蛋白方法，较为简单方便。Blonk等[16]建立了检测新生儿体内LEV浓度的UPLC-MS/MS方法，与已发表的检测LEV的LC-MS/MS方法相比，该方法需要的血浆样本量更少，适用于新生儿、儿

童等血液量较少的患者。Qi等[17]建立了同时测定人血浆中9种AED的UPLC-MS/MS方法，该方法运行时间仅为3 min，具有高效、灵敏、可靠的优点。

GC方法只适用于分析在特定温度下能气化且耐高温的物质，操作复杂，故应用受限。例如，Greiner-Sosanko等[18]采用GC方法检测LEV，该方法的样本前处理耗时且复杂。Nikolaou等[19]建立了同时测定全血中LEV和拉莫三嗪含量的GC/MS方法，同样该方法的样本前处理方式复杂，需要固相萃取及衍生化。

2.3.3 其他方法

Antonilli等[20]建立了高效薄层色谱法同时测定人血浆中拉莫三嗪、唑尼沙胺和LEV的方法，该方法简便、快速、精密度高。El-Yazbi等[21]则建立了高灵敏度、快速、简便、经济的荧光分光光度法，用于测定片剂和人血浆中LEV的含量。以上方法为LEV的血药浓度监测提供了新的途径，然而上述方法存在未经过室间质评、仪器不普及等缺点，尚需进行更深入的研究才能在临床广泛应用。

3 LEV的血药浓度与疗效及不良反应的相关性

3.1 LEV的有效浓度范围

LEV的血药浓度与疗效之间的关系存在争议，有效浓度范围尚未完全确立。Patsalos等[22]推荐LEV的血药浓度参考区间为12～46 mg/L，实验室多采用此区间作为标准。李琳等[23]推荐癫痫患儿LEV的血药浓度参考区间为2.5～24 μg/mL。Lancelin等[24]研究了69名服用LEV的癫痫患者的谷浓度，发现LEV的起效浓度为11 mg/mL。还有学者认为，当LEV联合其他AED时，LEV的血药浓度参考区间为20～40 mg/L[25]；LEV用于儿童局灶性癫痫治疗时，建议LEV的血药浓度参考区间为20～30 mg/mL[26]。上述研究给出的参考区间存在较大差异，可能与不同剂型、不同人群等因素有关。

3.2 LEV血药浓度与不良反应的相关性

有研究显示，在24例接受LEV治疗的日本儿童中，治疗有效的患儿在所有检测时间点的血药浓度显著高于无效患儿（$P<0.05$），且其2周后的血药浓度为（23.26±6.88）μg/mL，1年后为（23.59±8.23）μg/mL，2年后为（24.46±7.57）μg/mL[26]。该研究未观察到有任何不良反应发生。Sheinberg等[27]报道，暴力行为与LEV的低血药浓度显著相关（$P=0.024$），出现暴力行为的患者平均LEV浓度为（9.7±2.8）μg/mL（5～12.8 μg/mL）；无暴力行为患者的平均LEV浓度为（17.2±9.8）μg/mL（2.5～38 μg/mL），表明患者的暴力行为可能与剂量无关。Lancelin等[24]研究发现，LEV的不良反应包括乏力、头痛、嗜睡、失眠、头晕、记忆力损害、消化紊乱等，出现副作用的患者LEV血药浓度平均值为（11.2±4.4）μg/mL，显著高于未出现任何副作用的患者[（10.9±4.9）μg/mL，$P<0.05$]。上述临床实践证明，LEV的血药浓度与不良反应之间的相关性并不显著，因此目前临床上常常通过TDM来调整LEV的给药剂量，从而保证有效、安全的治疗浓度。

4 LEV血药浓度的主要影响因素

4.1 生理因素

4.1.1 年龄

年龄对LEV清除率的影响最为显著[28]。一般来说，10岁以下儿童的清除率最高，11岁以上儿童次之，成人再次，老年患者的清除率最低。Italiano等[29]研究了年龄对LEV血浆清除率（plasma clearance，CL）的影响，结果表明，新生儿的肾脏尚未发育完全，因此导致LEV在新生儿中的$t_{1/2}$相对成年人更长（6～28 h）。随着新生儿肾脏的快速发育，到1岁时，其LEV的CL较成人高60%～70%。总体而言，与成人相比，婴幼儿LEV的CL平均增加30%～70%。因此，为达到相似的治疗效果，2个月～12岁儿童的LEV给药剂量应较成人高30%。

LEV在老年人中的$t_{1/2}$较成年人长（10～11 h），这是由于老年人的肾功能下降，导致LEV的CL减少[22]。与30～65岁非老年癫痫患者相比，LEV在老年癫痫患者（66～80岁）中的CL降低了33%，在高龄癫痫患者（81～96岁）中则降低了52%。因此，老年人LEV的给药剂量应减少，例如66～80岁和80岁以上老年人应分别减少30%和50%。LEV的滴注速度也应减慢，以预防老年人LEV相关不良事件[30]。

4.1.2 妊娠

妊娠期间的生理变化会影响药物吸收、蛋白结合、代谢和清除，从而导致血浆中LEV浓度的显著变化。López-Fraile等[31]监测了5名妇女妊娠期及产后LEV血浆浓度的变化，结果发现，在剂量不变的前提下，妊娠晚期LEV的浓度仅为产后基线水平（产后12个月）的62%，仅为产后早期基线水平的47%（产后2个月）。LEV在妊娠第7个月血药浓度下降幅度最大，与孕前基线水平相比下降了47.8%，产后2个月的血药浓度与孕前基线水平相比增加了30.4%。Tomson等[32]对14位服用LEV治疗癫痫的孕妇进行15次妊娠期TDM，结果表明，在妊娠晚期，孕妇LEV的平均血药浓度为基线水平的40%，但药物CL与基线水平相比提高了243%；同时，由于LEV可以分泌到乳汁中，母乳喂养的新生儿血液中LEV浓度为母亲血浆浓度的13%，$t_{1/2}$为18 h。Westin等[33]对20位服用LEV治疗癫痫的孕妇进行了21次TDM，结果表明，妊娠晚期孕妇LEV的血药浓度/剂量比值为基线水平的50%，产后逐渐恢复到基线水平；其中，有7例孕妇出现了癫痫频率发作增加的情况，且有5例发生在妊娠晚期，这与LEV的血药浓度下降有关。Longo等[34]建议，如果在妊娠期间使用LEV，孕妇应补充足量叶酸（0.4～5 mg/d），并在孕前和孕期监测LEV浓度，孕晚期还需要增加给药剂量。以上研究表明，妊娠后LEV的清除率升高、血药浓度降低，尤其是妊娠晚期

妇女需密切关注LEV浓度变化。Voinescu等[35]建议，在孕前应对LEV谷浓度进行2次TDM，作为参考浓度；妊娠后，LEV浓度会比孕前的参考浓度降低15%～25%，可能存在癫痫发作风险，应考虑在TDM指导下进行剂量调整；如果LEV浓度与参考浓度相比变化超过25%，建议调整剂量；由于产后LEV的代谢会逐渐恢复至基线水平，如果产妇决定母乳喂养，应通过TDM防止产褥期LEV浓度过高。Li等[36]研究了LEV治疗妊娠期癫痫的群体药动学及给药方案，结果发现，当孕妇总体重从55 kg增加到65 kg时，LEV的表观清除率增加了42.72%。Monte Carlo模拟显示，LEV的给药方案应根据患者的总体重和妊娠期进行个体化调整，以最大限度地提高治疗效果；妊娠晚期对LEV血药浓度影响最大，患有癫痫的妊娠晚期妇女应尤其注意监测LEV浓度，防止癫痫发作、跌倒等风险。

4.2 病理因素

LEV主要通过肾脏排泄，由于LEV的血浆蛋白结合率很低，因此肾小球滤过率及Ccr降低会对LEV的药动学产生影响。有文献报道了LEV在不同程度肾功能损害患者中的药动学情况，结果表明LEV的清除率与肾脏清除率成正比[37]。轻度和重度肾功能损害患者的LEV消除$t_{1/2}$分别为10.4 h和24.1 h。对于Ccr＜60 mL/min的患者，建议LEV减少50%的剂量[38]。在接受血液透析的终末期肾病患者中，LEV的消除$t_{1/2}$会延长到40 h，但按推荐剂量给药时的峰浓度和达峰时间与肾功能正常患者相似，提示肾功能损害不影响LEV的吸收[39]。

此外，LEV具有低分子量和低蛋白结合率的特性，很容易扩散并通过透析过滤器和肾脏替代装置。因此，血液透析和连续肾脏替代疗法（continuous renal replacement therapy，CRRT）能显著促进LEV清除，故建议对接受血液透析和CRRT的患者提高LEV的给药剂量。然而，体外LEV的消除程度不仅取决于药物的特性，还取决于设备类型、参数设置以及患者的残余肾功能，因此正确的剂量预测仍然是一个挑战。值得注意的是，腹膜透析不会显著增加LEV的清除[40]。

由于LEV基本不在肝脏代谢，故肝功能损害对LEV的体内药动学没有明显影响。在肝功能损害较严重（Child-Pugh C级）的患者中，LEV的消除$t_{1/2}$会延长到18.4 h，但这可能与这些患者的肾脏清除率也同时降低有关。在严重肝病患者中，由于患者采用低蛋白饮食，且存在肌肉量减少、肌酸生成减少和液体过载的情况，其肾功能可能被高估。对于肾功能难以充分量化的患者，使用LEV的同时开展TDM可以避免毒性，有利于疾病治疗[30]。

4.3 药物相互作用

LEV常与其他AED联合应用治疗癫痫，已有多篇文献报道了上述药物之间的相互作用。LEV较少经肝脏代谢，所以当LEV与苯妥英、卡马西平或苯巴比妥等酶诱导的AED联用时，无须调整LEV的剂量[29]。口服避孕药、非酶诱导的AED和丙戊酸对LEV浓度没有显著影响[41]。在Mink等[42]的研究中，癫痫发作高风险的危重患者从肠外营养转换为肠内营养时，联合使用酶诱导的AED患者的LEV浓度较未联用酶诱导的AED患者的浓度降低约30%，但这可能与重症加强护理病房患者的消化和吸收功能也存在问题有关，且该研究的样本量很小，所得结论尚需大样本研究进一步证实。根据上述证据，当LEV与其他AED、口服避孕药联用时，LEV浓度的变化幅度不太可能具有临床意义，无须开展LEV水平监测[7,43]。

4.4 药物剂型因素

目前市场上有多种剂型的LEV制剂，比如普通片剂、缓释片、口服液。有学者比较了使用LEV片剂和口服液、静脉或肌内注射LEV时的血浆水平，结果发现不同剂型和给药途径的LEV浓度均无显著性差异。不同剂型LEV的生物利用度虽大致相同，但药动学差异明显，血药浓度也存在一定差异。与普通片剂相比，LEV缓释片仅需每日服药1次，患者的依从性较高，同时缓释片还可减少血药浓度波动，使有效浓度的维持时间更长，减少了与浓度有关的不良反应。LEV口服液与片剂的生物等效性相当，适用于婴幼儿及吞咽困难患者[44—45]。

4.5 患者的用药依从性

癫痫治疗以长期口服AED为主，需定期复诊。随着患者对疾病的认识逐渐加深，大多数患者可遵医嘱用药，但仍有部分患者用药依从性较差，易出现自行停药、更改给药剂量、服药时间差异较大、漏服等行为，从而导致癫痫控制不佳，病情反复。有研究统计显示，AED服用过程中超过36%的患者用药依从性较差[46]，特别是儿童癫痫患者，需要监护人照顾，其用药依从性取决于监护人的知识水平[47]。

5 结语

LEV上市已有20余年，血药浓度是LEV应用的重要参考依据，影响LEV血药浓度的主要因素包括年龄、妊娠及用药依从性等。临床使用该药时应密切关注特殊人群LEV血药浓度的变化，有效控制癫痫发作，并严密观察药物不良反应。目前，LEV进行TDM应用最广泛的方法仍然是免疫分析法及色谱分析法。随着TDM检测技术的发展，LEV进行TDM的方法将得到进一步优化，精确度及通量也将大大提高，然而更重要的是如何解读TDM结果并根据结果调节给药剂量。现阶段，我国各地医疗机构TDM的发展水平不一，大部分医院仅停留在出具检验报告的阶段，未能给临床用药提供有价值的参考。因此，医疗机构在进行LEV监测的同时，应该培养专业的临床药师，由临床药师对检测结果进行解读，参与用药方案的制定与改进、用药教育及交代注意事项等工作；同时，应夯实临床医生的TDM知识基

础，提高其对TDM的重视程度，并对护理人员开展不良反应上报工作培训，掌握不良反应上报及应对措施。通过临床团队的共同努力，使LEV的应用更加规范合理，减少癫痫患者的毒副反应。此外，由于目前我国尚无LEV强制危急值报告制度，对于可能会引起严重不良反应或中毒的浓度阈值，还需要开展更多临床研究加以确定。

参考文献

[1] ALRABIAH H. Levetiracetam[J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol，2019，44：167-204.

[2] MANREZA M L G，PAN T A，CARBONE E Q，et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy[J]. Arq Neuropsiquiatr，2021，79(4)：290-298.

[3] LYSENG-WILLIAMSON K A. Levetiracetam：a review of its use in epilepsy[J]. Drugs，2011，71(4)：489-514.

[4] PATSALOS P N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam[J]. Clin Pharmacokinet，2004，43(11)：707-724.

[5] SHAH N M，HAWWA A F，MILLERSHIP J S，et al. A simple bioanalytical method for the quantification of antiepileptic drugs in dried blood spots[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2013，923/924：65-73.

[6] MIN K L，RYU J Y，CHANG M J. Development and clinical applications of the dried blood spot method for therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol，2019，125(3)：215-236.

[7] PATSALOS P N，GHATTAURA S，RATNARAJ N，et al. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy[J]. Epilepsia，2006，47(11)：1818-1821.

[8] 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.

[9] TAN J，PAQUETTE V，LEVINE M，et al. Levetiracetam clinical pharmacokinetic monitoring in pediatric patients with epilepsy[J]. Clin Pharmacokinet，2017，56(11)：1267-1285.

[10] CONTIN M，MOHAMED S，ALBANI F，et al. Simple and validated HPLC-UV analysis of levetiracetam in deproteinized plasma of patients with epilepsy[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2008，873(1)：129-132.

[11] ENGELBRECHT L，GROBLER C J，RHEEDERS M. A simple and cost-effective HPLC-UV method for the detection of levetiracetam in plasma/serum of patients with epilepsy[J]. Biomed Chromatogr，2017，31(10)：10.1002/bmc.3969.

[12] IBRAHIM F A，EL-YAZBI A F，BARARY M A，et al. Sensitive inexpensive HPLC determination of four antiepileptic drugs in human plasma：application to PK studies [J]. Bioanalysis，2016，8(21)：2219-2234.

[13] GUO T D，OSWALD L M，MENDU D R，et al. Determination of levetiracetam in human plasma/serum/saliva by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry[J]. Clin Chim Acta，2007，375(1/2)：115-118.

[14] YEAP L L，LO Y L. Rapid and simultaneous quantification of levetiracetam and its carboxylic metabolite in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. PLoS One，2014，9(11)：e111544.

[15] JUENKE J M，BROWN P I，JOHNSON-DAVIS K L，et al. Simultaneous quantification of levetiracetam and gabapentin in plasma by ultra-pressure liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry detection[J]. Ther Drug Monit，2011，33(2)：209-213.

[16] BLONK M I，VAN DER NAGEL B C，SMIT L S，et al. Quantification of levetiracetam in plasma of neonates by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2010，878(7/8)：675-681.

[17] QI Y J，LIU G X. A UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of nine antiepileptic drugs in human plasma and its application in TDM[J]. Biomed Chromatogr，2021，35(7)：e5090.

[18] GREINER-SOSANKO E，GIANNOUTSOS S，LOWER D R，et al. Drug monitoring：simultaneous analysis of lamotrigine，oxcarbazepine，10-hydroxycarbazepine，and zonisamide by HPLC-UV and a rapid GC method using a nitrogen-phosphorus detector for levetiracetam[J]. J Chromatogr Sci，2007，45(9)：616-622.

[19] NIKOLAOU P，PAPOUTSIS I，DONA A，et al. Development and validation of a GC/MS method for the simultaneous determination of levetiracetam and lamotrigine in whole blood[J]. J Pharm Biomed Anal，2015，102：25-32.

[20] ANTONILLI L，BRUSADIN V，FILIPPONI F，et al. Development and validation of an analytical method based on high performance thin layer chromatography for the simultaneous determination of lamotrigine，zonisamide and levetiracetam in human plasma[J]. J Pharm Biomed Anal，2011，56(4)：763-770.

[21] EL-YAZBI A F，WAGIH M M，IBRAHIM F，et al. Spectrofluorimetric determination of topiramate and levetiracetam as single components in tablet formulations and in human plasma and simultaneous fourth derivative synchronous fluorescence determination of their co-adminstered mixture in human plasma[J]. J Fluoresc，2016，26(4)：1225-1238.

[22] PATSALOS P N，BERRY D J，BOURGEOIS B F，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.

[23] 李琳，黄桦，吴迪，等. 左乙拉西坦血药浓度影响因素探讨及参考区间的初步建立[J]. 中国临床药理学杂志，2018，34(6)：643-645.
LI L，HUANG H，WU D，et al. Reference range of levetiracetam plasma concentration and its influencing factors in our hospital[J]. Chin J Clin Pharmacol，2018，34(6)：643-645.

[24] LANCELIN F，FRANCHON E，KRAOUL L，et al. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam by high-performance liquid chromatography with photodiode array ultraviolet detection：preliminary observations on correlation between plasma concentration and clinical response in patients with refractory epilepsy[J]. Ther Drug Monit，2007，29(5)：576-583.

[25] 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.

[26] IWASAKI T，TOKI T，NONODA Y，et al. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children[J]. Brain Dev，2015，37(8)：773-779.

[27] SHEINBERG R，HEYMAN E，DAGAN Z，et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy[J]. Pediatr Neurol，2015，52(6)：624-628.

[28] ALDAZ A，FERRIOLS R，AUMENTE D，et al. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs[J]. Farm Hosp，2011，35(6)：326-339.

[29] ITALIANO D，PERUCCA E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age：an update[J]. Clin Pharmacokinet，2013，52(8)：627-645.

[30] JARVIE D，MAHMOUD S H. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations[J]. J Pharm Pharm Sci，2018，21(1s)：149s-176s.

[31] 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.

[32] TOMSON T，PALM R，KÄLLÉN K，et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy，delivery，in the neonatal period，and lactation[J]. Epilepsia，2007，48(6)：1111-1116.

[33] WESTIN A A，REIMERS A，HELDE G，et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before，during and after pregnancy[J]. Seizure，2008，17(2)：192-198.

[34] LONGO B，FORINASH A B，MURPHY J A. Levetiracetam use in pregnancy[J]. Ann Pharmacother，2009，43(10)：1692-1695.

[35] VOINESCU P E，PENNELL P B. Management of epilepsy during pregnancy[J]. Expert Rev Neurother，2015，15(10)：1171-1187.

[36] LI Y，WANG M L，GUO Y，et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of levetiracetam in epilepsy during pregnancy[J]. Br J Clin Pharmacol，2023，89(3)：1152-1161.

[37] 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.

[38] FRENCH J. Use of levetiracetam in special populations [J]. Epilepsia，2001，42(Suppl 4)：40-43.

[39] 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.

[40] MAHMOUD S H. Antiepileptic drug removal by continuous renal replacement therapy：a review of the literature [J]. Clin Drug Investig，2017，37(1)：7-23.

[41] 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.

[42] MINK S，MUROI C，SEULE M，et al. Levetiracetam compared to valproic acid：plasma concentration levels，adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Neurol Neurosurg，2011，113(8)：644-648.

[43] CRAWFORD P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception[J]. CNS Drugs，2002，16(4)：263-272.

[44] TOUBLANC N，DU X L，LIU Y，et al. Pharmacokinetics，safety and bioequivalence of levetiracetam intravenous infusion and oral tablets in healthy Chinese subjects[J]. Clin Drug Investig，2015，35(8)：495-503.

[45] WANG M，WANG M M，ZHANG Q Y，et al. Pharmacokinetics and safety of levetiracetam extended-release tablets and relative bioavailability compared with immediate-release tablets in healthy Chinese subjects[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet，2018，43(4)：405-413.

[46] 廖淑芳. 癫痫伴发精神障碍患者服药依从性及其影响因素分析[J]. 中国当代医药，2022，29(23)：50-52，56.
LIAO S F. Analysis of medication compliance and its influencing factors of patients with epilepsy and mental disorder[J]. China Mod Med，2022，29(23)：50-52，56.

[47] 周艳，吴青，余春飞，等. 癫痫患儿用药依从性现状及影响因素调查分析[J]. 儿科药学杂志，2022，28(7)：21-26.
ZHOU Y，WU Q，YU C F，et al. Investigation and analysis of medication adherence and influencing factors in children with epilepsy[J]. J Pediatr Pharm，2022，28(7)：21-26.

（收稿日期：2023-07-20　修回日期：2023-12-20）
（编辑：孙　冰）