

吡仑帕奈的治疗药物监测研究进展

李 晶, 高 原, 蒋俊杰, 陈 捷, 王 芳, 段自皞*, 王法财*

安徽医科大学附属六安医院 六安市人民医院, 安徽 六安 237005

摘 要: 吡仑帕奈为第 3 代新型广谱抗癫痫药物, 其血药浓度或药物暴露水平与其临床疗效、不良反应密切相关, 因此建议进行治疗药物监测。围绕吡仑帕奈的治疗药物监测开展其有效血药浓度参考范围、血药浓度影响因素研究已成为实现吡仑帕奈个体化精准用药的关键。对吡仑帕奈治疗药物监测的研究报道进行了分析, 旨在为吡仑帕奈在临床上的个体化精准用药提供参考。

关键词: 吡仑帕奈; 治疗药物监测; 血药浓度; 参考范围; 影响因素

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)03-0801-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.042

Research progress on therapeutic drug monitoring for perampanel

LI Jing, GAO Yuan, JIANG Junjie, CHEN Jie, WANG Fang, DUAN Zihao, WANG Facai

Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an People's Hospital, Lu'an, 237005, China

Abstract: Perampanel is a third-generation novel broad-spectrum antiepileptic drug, and its blood drug concentration or drug exposure level is closely related to its clinical efficacy and adverse reactions. Therefore, it is recommended to carry on therapeutic drug monitoring. Studies on the reference range of effective blood drug concentration and influencing factors of blood drug concentration have been carried out around the therapeutic drug monitoring for perampanel, which have become the key to realize individualized precise use of perampanel. This article analyzes the research reports on the therapeutic drug monitoring for perampanel, aiming to provide reference for individualized precision use of perampanel in clinical practice.

Key words: perampanel; therapeutic drug monitoring; blood drug concentration; reference range; influencing factor

吡仑帕奈为第 3 代新型广谱抗癫痫药物, 为世界首例非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂, 能够非竞争性结合突触后膜上的 AMPA 受体, 抑制兴奋性神经递质谷氨酸所诱导的过度神经传递, 从而发挥抗癫痫作用^[1-2]。药动学研究表明, 吡仑帕奈口服吸收迅速且完全, 且几乎无首关效应, 吸收入血后主要与白蛋白和 α 1-酸性糖蛋白结合, 血浆蛋白结合率约为 95%。吡仑帕奈在体内通过氧化和相继葡萄糖醛酸化被广泛代谢, 主要由肝脏细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4)、CYP3A5 介导, 后经肾随尿液、粪便排出体外, 其半衰期可长达约 105 h^[3]。有研究指出, 吡仑帕奈的

血药浓度或药物暴露水平与其临床疗效、不良反应密切相关, 因此建议进行治疗药物监测, 以帮助确定发挥疗效和避免不良反应的最佳剂量; 有关吡仑帕奈与其他抗癫痫药物相互作用的研究也指出, 对服用该药物的癫痫患者进行治疗药物监测将有助于用药方案变化后的剂量调整^[4-6]。因此, 针对吡仑帕奈开展治疗药物监测的必要性和相关研究是目前临床关注热点和研究重点。由于国家药品监督管理局 2019 年才批准该药在我国上市, 临床应用时间较短, 尚缺乏对其治疗药物监测的总结分析。围绕吡仑帕奈的治疗药物监测开展其有效血药浓度参考范围、血药浓度影响因素研究已成为实现吡仑

收稿日期: 2024-11-28

基金项目: 安徽省药师协会药师队伍建设“扶持计划”治疗药物监测与个体化用药研究专项 (SPSG2023001004); 安徽医科大学校科研基金项目 (2022xkj100); 六安市科技计划项目 (2022lakj005)

作者简介: 李 晶 (1987—), 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为治疗药物监测与个体化用药。E-mail: 153578946@qq.com

***通信作者:** 段自皞 (1985—), 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: duanzihao1985@126.com

王法财 (1982—), 男, 副主任药师, 博士, 研究方向为临床药学与神经药理学。E-mail: wafacai305@163.com

帕奈个体化精准用药的关键。因此本文对吡仑帕奈治疗药物监测的研究报道进行了分析,旨在为吡仑帕奈在临床上的个体化精准用药提供参考。

1 有效血药浓度参考范围

Gidal 等^[7-8]通过收集 3 项吡仑帕奈的Ⅲ期临床试验数据构建了相应的群体药动学/药效学模型,该模型的预测结果显示,随着吡仑帕奈稳态平均血药浓度的升高,癫痫发作频率呈线性降低,而不良反应的发生概率在吡仑帕奈高暴露条件下显著增加($P<0.001$),该Ⅲ期临床试验所提供的有效血药浓度参考范围为 180~980 ng/mL,其也是《精神科治疗药物监测共识指南(2017 版)》所推荐的参考范围;1 项包含 76 名 12 岁及以上日本癫痫患者的回顾性分析结果显示,50%响应(癫痫发作频率减少 50%及以上)患者的吡仑帕奈血药浓度显著高于停用吡仑帕奈治疗者($P<0.001$),其中响应者的吡仑帕奈血药浓度范围为 85~1 500 ng/mL,该范围与挪威的 1 项报道所推荐的参考范围 86~1 000 ng/mL 较接近^[4,9]。Yamamoto 等^[10]通过 1 项纳入 763 名儿童、青少年和成年日本癫痫患者的队列研究发现,吡仑帕奈能够以浓度相关方式减少癫痫发作频率,而不良事件发生率则随血药浓度的升高而增加,该研究所建议的有效血药浓度参考范围为 200~600 ng/mL,明显窄于先前的相关报道;Li 等^[11]通过回顾性分析 80 名我国癫痫患儿的临床资料,发现约 75%的吡仑帕奈血药稳态谷浓度分布在 180~610 ng/mL,在此浓度区间内,56.1%的患儿癫痫症状得到有效控制,不良事件鲜有发生,因此研究者推荐可以将该区间作为癫痫患儿吡仑帕奈有效血药浓度参考范围;而 Zhao 等^[12]以我国新疆维吾尔自治区 4~14 岁癫痫患儿作为研究对象进行了 1 项前瞻性研究,研究结果显示吡仑帕奈的临床疗效和不良反应与其血药浓度密切相关,当以 50%的不良反应发生率和 80%治疗有效率所对应的血药浓度值为上、下限时,其所建立的有效血药浓度参考范围为 625~900 ng/mL。由此可以看出多数报道的研究结论提示吡仑帕奈的血药浓度与其临床疗效、不良反应密切相关,但所建立不同种族、地区、年龄等群体的吡仑帕奈有效血药浓度参考范围存在一定差异,因此未来仍需以不同特征人群为切入点,对吡仑帕奈有效血药浓度参考范围进一步探究。

然而,一些相关报道却指出吡仑帕奈血药浓度、临床疗效、不良反应之间并无明显相关性。

Steinhoff 等^[13]分析了德国弗莱堡 92 名成年癫痫住院患者的临床资料后发现,吡仑帕奈的血药浓度在治疗有效者和无效者以及有和无明显不良反应者之间均无显著差异,提示在临床疗效和耐受性方面,吡仑帕奈的血药浓度个体间差异较大,难以建立一个适合群体的有效血药浓度参考范围;1 项来源于意大利博洛尼亚的前瞻性、多中心研究同样未发现吡仑帕奈血药浓度与其抗癫痫效果、耐受性存在显著的相关性^[14];Hentschel 等^[15]回顾性研究得出了类似的结论,并指出在条件允许的情况下应建立个体化的吡仑帕奈有效血药浓度参考范围。

2 血药浓度影响因素

2.1 生理病理因素

2.1.1 性别 3 项Ⅲ期临床试验的数据分析结果表明,吡仑帕奈在女性患者体内的表观清除率比男性低约 17%,这意味着女性患者体内吡仑帕奈暴露程度更高^[16]。然而在实际临床监测中却发现,性别因素对儿童、成人癫痫患者的吡仑帕奈血药浓度或血药浓度/剂量比无显著影响^[6, 11, 17-18],表明尽管不同性别患者的吡仑帕奈体内消除能力可能存在一定差异,但这种差异还不足以显著影响吡仑帕奈的稳态血药浓度。

2.1.2 年龄 多数研究表明年龄因素对儿童癫痫患者的吡仑帕奈血药浓度存在显著影响。Ikemoto 等^[19]通过 1 项回顾性研究将 84 名癫痫患儿按照年龄分为<12 岁组和>12 岁组,分析结果显示<12 岁组的吡仑帕奈血药浓度/剂量比显著低于>12 岁组($P<0.05$);1 项研究对象为中国儿童癫痫患者的回顾性分析发现 1~4 岁患儿的吡仑帕奈血药浓度/剂量比较 4~12 岁患儿低约 1/2^[11];Zhao 等^[20]研究指出<6 岁患儿的吡仑帕奈血药浓度/剂量比显著低于 6~14 岁患儿($P<0.05$)。然而,当纳入研究的对象为成年患者或以成年患者为主时,年龄因素与患者吡仑帕奈的血药浓度则未表现出明显的相关性^[6, 17]。造成这种现象的原因可能在于吡仑帕奈主要经 CYP450 转化代谢,CYP450 活性在儿童>2 岁后会表现出逐渐增强,之后随着年龄增长再减弱的趋势,而成人的 CYP450 活性则通常较稳定,因此吡仑帕奈在低龄儿童体内消除更快,血药浓度相对更低^[21]。

2.1.3 体质量和身体质量指数(BMI) 儿童的体质量或 BMI 与其年龄通常呈近似正相关关系,因此该因素对吡仑帕奈血药浓度的影响与年龄相似。Li

等^[22]通过 1 项前瞻性研究建立了未成年患者吡仑帕奈的群体药动学 (PPK) 模型, 体质量为该模型中的 1 项显著性协变量, 当体质量 $< 50 \text{ kg}$ 时, 吡仑帕奈的体内清除率随着体质量的增大逐渐升高, 而当体质量 $> 50 \text{ kg}$ 时, 体内清除率则开始逐渐下降; 赵婷等^[18]研究表明 $\text{BMI} < 18.5$ 患儿的吡仑帕奈血药浓度/剂量比显著低于 $18.5 \leq \text{BMI} < 24.0$ 的患儿 ($P < 0.05$); Silva 等^[23]通过回顾性分析构建了成年患者吡仑帕奈的 PPK 模型, 在该模型中吡仑帕奈的药物分布容积会随着 BMI 的提高而显著增大, 因此对于成年患者, 吡仑帕奈血药浓度可能与 BMI 呈负相关或近似负相关关系。

2.1.4 妊娠和哺乳 Vazquez 等^[24]采用生理药动学模型预测了妊娠患者体内的吡仑帕奈暴露情况, 结果显示在整个妊娠期内, 吡仑帕奈暴露会明显减少, 与未孕相比, 妊娠结束时总吡仑帕奈和游离吡仑帕奈的暴露分别减少了 1/4、1/3, 研究者认为这与妊娠期间吡仑帕奈的主要代谢酶 CYP3A 活性明显增加、血浆白蛋白水平下降、游离吡仑帕奈体内清除加快有关。但 1 项案例报道却发现患者在妊娠期间 CYP3A 活性未有显著变化, 吡仑帕奈血药浓度在此期间也较稳定, 然而该案例并未能检测妊娠晚期的 CYP3A 活性和吡仑帕奈血药浓度, 因此应谨慎看待该报道的结论^[25]。另 1 项案例报道发现, 吡仑帕奈的平均母乳/血清浓度比仅为 0.13, 且在分娩后 5 d~5 周保持稳定, 表明吡仑帕奈在母乳中分布很少, 这与其具有高蛋白结合率的特征相符, 该案例还发现婴儿血清中的吡仑帕奈浓度高于母乳中的浓度, 这可能与婴儿的 CYP450 酶系尚未成熟有关, 因此这一结果提示妊娠期间可考虑适当减少吡仑帕奈剂量, 以避免胎儿过度暴露^[26]。

2.1.5 肝、肾功能不全 药动学分析结果表明在轻度肝功能不全 (Child-Pugh 分类 A) 和中度肝功能不全 (Child-Pugh 分类 B) 患者中总吡仑帕奈药时曲线下面积 (AUC) 分别比肝功能正常患者增加了 0.5、2.55 倍, 其中游离吡仑帕奈的 AUC 分别增加了 1.81、3.28 倍^[3]; Li 等^[22]所建立的 PPK 模型也表明, 患者总胆红素水平与吡仑帕奈的体内清除率呈负相关关系; 因此当肝功能不全时, 应考虑减少吡仑帕奈剂量以防止血药浓度过高。PPK 模型分析结果表明轻度肾功能不全 (肌酐清除率: $50 \sim 80 \text{ mL/min}$) 患者吡仑帕奈的 AUC 相比于肾功能正常患者增加了 37%, 但这两类患者的暴露存在很大的

重叠, 此外, 吡仑帕奈的体内清除率与预估的肌酐清除率无显著相关性, 因此对于轻度肾功能不全患者, 建议无需调整吡仑帕奈剂量^[3]; 而通过对 17 名中、重度肾功能不全患者临床资料的回顾性分析发现, 与肾功能正常患者相比, 该类患者的吡仑帕奈血药浓度/剂量比升高了 3~5 倍, 此外, 对 14 名行常规血液透析的终末期肾衰竭患者的吡仑帕奈血药浓度进行分析时发现, 透析前后吡仑帕奈血药浓度并无显著变化, 这可能与吡仑帕奈具有较高的相对分子质量、高达 95% 的蛋白结合率有关, 因此建议中、重度肾功能不全患者在治疗药物监测的指导下对吡仑帕奈进行剂量调整^[27-28]。

2.1.6 炎症状态 炎症会对多种药物的体内药动学产生显著影响。Yamamoto 等^[29]比较了 23 名患者 C 反应蛋白 (CRP) 阴性和阳性 ($> 1.5 \text{ mg/dL}$) 时吡仑帕奈血药浓度/剂量比, 结果显示, 当合用酶诱导抗癫痫药物时, CRP 阳性时吡仑帕奈血药浓度/剂量比较阴性时提高了 53.5%, 而未合用酶诱导抗癫痫药物时则提高了 100.8%, 表明吡仑帕奈的血药浓度/剂量比与 CRP 水平呈现显著相关 ($P < 0.001$); Qu 等^[30]则发现癫痫患儿超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 阳性 ($> 5.0 \text{ mg/L}$) 时总吡仑帕奈血药浓度/剂量比较 hs-CRP 阴性时提高了 33.2% ($P < 0.05$), 而游离吡仑帕奈血药浓度则提高了 14.2%, 但差异并不显著。以上研究均表明在机体处于炎症状态下吡仑帕奈血药浓度会明显升高。有趣的是, 在炎症期间, 患者的癫痫症状均控制良好, 且只有个别患者出现轻微药物不良反应, 研究者认为总吡仑帕奈血药浓度明显升高与炎症期间该药物与 α -1-酸性糖蛋白的结合增加有关, 而游离吡仑帕奈浓度升高与炎症期间白蛋白水平下降、游离药物片段增多有关, 但由于吡仑帕奈的肝脏提取率较低 (< 0.3), 游离药物浓度随蛋白结合率变化的波动不大, 因此仅表现为轻度升高, 这与炎症期间吡仑帕奈的临床疗效表现也相符。

2.2 药物因素

2.2.1 药物剂量 几乎所有相关研究都表明吡仑帕奈的血药浓度与其剂量或剂量/体质量呈线性正相关关系, 但相关性较弱^[13, 17-18, 30-31]。Gidal 等^[32]通过药动学模拟的方式探究了剂量因素对吡仑帕奈血药浓度的影响, 模拟结果表明由于吡仑帕奈具有较长的半衰期, 漏服一剂吡仑帕奈并不会导致显著的血药浓度波动, 在 6~12 h 后补充漏服的剂量,

然后继续常规服药方案,也不会导致吡仑帕奈血药浓度出现明显的“峰值”,此外,若将 1 次/d 的服药剂量拆分为 2 次/d 可明显减少合用酶诱导抗癫痫药物患者的血药浓度波动,但这可能会降低患者的用药依从性。

2.2.2 合用肝药酶诱导剂 大量研究表明与酶诱导抗癫痫药物合用可以显著降低吡仑帕奈血药浓度。Patsalos 等^[17]通过 1 项回顾性分析发现酶诱导抗癫痫药物能够以剂量相关方式降低吡仑帕奈血药浓度,卡马西平和奥卡西平分别使吡仑帕奈血药浓度降低了 69%、37%;1 项前瞻性研究结果显示合用奥卡西平能够使癫痫患儿总吡仑帕奈和游离吡仑帕奈血药浓度分别降低 49%、37%^[30];另一项回顾性研究结果表明,未合用酶诱导抗癫痫药物的患者吡仑帕奈的血药浓度/剂量比为 3 963 ng/(mL·mg·kg),而合用苯巴比妥、苯妥因钠、卡马西平的吡仑帕奈的血药浓度/剂量比分别为 2 256、1 760、1 120 ng/(mL·mg·kg),由此可以看出在常合用的酶诱导抗癫痫药物中,卡马西平降低吡仑帕奈血药浓度的作用最显著^[4]。Murugesu 等^[33]探究了卡马西平停药后吡仑帕奈的血药浓度变化,结果显示卡马西平停药 1 周后吡仑帕奈的血药浓度/剂量比开始升高,持续 8 周,期间平均血药浓度/剂量比增加了 276%,不良反应发生率高达 84.62%,因此该研究建议在卡马西平停药后,吡仑帕奈的剂量应减少 1/3 或 1/2,并密切监测其血药浓度直至稳定。

2.2.3 合用肝药酶抑制剂 相反,合用常见的肝药酶抑制剂会明显升高吡仑帕奈血药浓度。丙戊酸是一种常与吡仑帕奈合用的广谱抗癫痫药,能够有效抑制肝脏 CYP2C9 活性,同时对 CYP2C19、CYP3A4 也具有轻度抑制作用^[34]。Zhang 等^[5]通过对 25 名患者的血药浓度监测资料分析发现,与吡仑帕奈单药治疗或合用非肝药酶诱导或抑制剂相比,合用丙戊酸患者的吡仑帕奈血药浓度/剂量比更高,但并未形成显著差异;Contin 等^[14]将使用吡仑帕奈的 97 名患者按合并用药方案的不同分为丙戊酸+非肝药酶诱导或抑制剂组、非肝药酶诱导或抑制剂组、丙戊酸+肝药酶诱导剂组,以及肝药酶诱导剂组,结果发现丙戊酸+非肝药酶诱导或抑制剂组患者的吡仑帕奈血药浓度/剂量比最高,约为肝药酶诱导剂组的 3 倍,且与其他组比较也均有显著差异 ($P < 0.05$),因此当合用丙戊酸时应谨慎上调吡仑帕奈用药剂量;Gidal 等^[35]采用生理药动力学模型模拟了合

用 CYP3A 抑制剂酮康唑对吡仑帕奈全身暴露情况的影响,结果显示当酮康唑剂量为 400 mg/d,连续用药 10 d 可使吡仑帕奈的 AUC 增加约 20%,而当酮康唑日均剂量提高至 800 mg/d,连续用药延长至 30 d 能够使吡仑帕奈的 AUC 提高 3.36 倍,因此该研究认为虽然短期合用酮康唑可能不会明显增加吡仑帕奈暴露,但长期大剂量合用可能会显著增加暴露,导致不良反应的发生。司替戊醇是一种可以与丙戊酸、氯巴占、吡仑帕奈联合用于治疗婴儿严重肌阵挛性癫痫的孤儿药,由于其可抑制 CYP450 家族多种酶的活性,因此能够升高多种抗癫痫药物的血药浓度。Trabs 等^[36]通过线性回归分析发现,司替戊醇能够剂量相关升高吡仑帕奈血药浓度,当其剂量增加 500 mg/d 时,吡仑帕奈血药浓度水平升高 40%,因此研究者认为两药合用时应谨慎调整用药剂量,同时推荐监测吡仑帕奈血药浓度。

2.3 基因多态性因素

大量报道表明丙戊酸、卡马西平等抗癫痫药物的血药浓度受到基因多态性的显著影响,然而目前关于基因多态性对吡仑帕奈血药浓度影响的相关研究较少,有待进一步探究。Ohkubo 等^[37]分析了 17 名日本患者的 CYP3A4*1G 基因多态性与吡仑帕奈血药浓度的关系,结果所纳入患者中未检出 CYP3A4*1G/*1G 基因型,其中 CYP3A4*I/*I 和 *I/*1G 基因型患者之间吡仑帕奈血药浓度/剂量比无显著差异;Zhao 等^[12]通过包含 102 名患儿的前瞻性研究同样发现 CYP3A4*1G 基因多态性对吡仑帕奈血药浓度无显著影响,而 CYP3A4*10 中 GC 基因型患儿的吡仑帕奈血药浓度显著高于 CC 基因型患儿 ($P < 0.05$);此外,该研究团队的另一项前瞻性研究发现 CYP3A5*3 中 GG 基因型患儿的吡仑帕奈血药浓度最高,为 (562.8 ± 293.9) ng/mL,显著高于 GA 基因型患儿的 (421.1 ± 165.6) ng/mL 和 AA 基因型患儿的 (260.0 ± 36.1) ng/mL ($P < 0.05$)^[38];Wang 等^[39]研究也表明吡仑帕奈血药浓度/剂量比与 CYP3A4*1G 基因多态性之间无明显相关,基因型 CYP3A5*3/*3 携带患儿的吡仑帕奈血药浓度/剂量比较 CYP3A5*I/*3 携带患儿显著提高 21.5% ($P < 0.05$)。以上研究提示 CYP3A4*10、CYP3A5*3 基因多态性能够对吡仑帕奈血药浓度造成显著影响,在临床用药时应考虑该影响因素。

3 结语

从治疗药物监测的角度来看,是否存在适合群

体的吡仑帕奈有效血药浓度参考范围仍需要多中心、大样本的前瞻性研究进行探究,不同种族、年龄等因素应被充分考虑。影响吡仑帕奈血药浓度的因素是多方面的,包括生理病理、合用药物,基因多态性等,不同影响因素的作用可能同时存在于个体,使得吡仑帕奈血药浓度水平难以预估,因此通过治疗药物监测明确个体的血药浓度水平,将有助于吡仑帕奈在临床上的合理应用。此外,从目前来看,影响吡仑帕奈血药浓度的基因多态性研究尚存在一定的不足,未来仍需探究其他基因位点突变的影响,开展综合多种基因型的单体型研究,以促进吡仑帕奈临床个体化精准用药的深入发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 程玲,徐满,秦月雯,等.吡仑帕奈片在健康受试者中的生物等效性研究[J].现代药物与临床,2023,38(2): 323-329.
- [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] U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Review for Perampanel [EB/OL]. (2026-04-25)[2024-10-05]. <https://www.fda.gov/media/98103/download>.
- [4] Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, et al. Therapeutic drug monitoring for perampanel in japanese epilepsy patients: Influence of concomitant antiepileptic drugs [J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(4): 446-449.
- [5] Zhang Y F, Yu Y, Zhong M K, et al. A high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantification of perampanel in human plasma: Effect of concomitant anti-seizure medications on perampanel concentration in patients with epilepsy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 223: 115155.
- [6] Lin C Y, Chang C W, Tseng W J, et al. Therapeutic drug monitoring of perampanel: Clinical utility and impact of co-medication on pharmacokinetic variability [J]. *Heliyon*, 2023, 10(1): e23962.
- [7] Gidal B E, Ferry J, Majid O, et al. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1490-1497.
- [8] 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.
- [9] Reimers A, Berg J A, Burns M L, et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: A practical approach to establish national guidelines [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 271-280.
- [10] 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.
- [11] Li Y, Dong N, Qin Y X, et al. Therapeutic drug monitoring of perampanel in children diagnosed with epilepsy: Focus on influencing factors on the plasma concentration-to-dose ratio [J]. *Epilepsia Open*, 2022, 7(4): 737-746.
- [12] Zhao T, Feng J R, Zhang H L, et al. Effects of CYP3A5*3 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of perampanel in Chinese pediatric patients with epilepsy [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2024, 34(6): 184-190.
- [13] Steinhoff B J, Hübers E, Kurth C, et al. Plasma concentration and clinical effects of perampanel-The Kork experience [J]. *Seizure*, 2019, 67: 18-22.
- [14] 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.
- [15] Hentschel M, Stoffel-Wagner B, Surges R, et al. Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(3): 620-629.
- [16] Vazquez B, Yang H, Williams B, et al. Perampanel efficacy and safety by gender: Subanalysis of phase III randomized clinical studies in subjects with partial seizures [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(7): e90-e94.
- [17] Patsalos P N, Gougoulaki M, Sander J W. Perampanel serum concentrations in adults with epilepsy: Effect of dose, age, sex, and concomitant anti-epileptic drugs [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(3): 358-364.
- [18] 赵婷,张惠兰,冯继荣,等.新型抗癫痫药物吡仑帕奈在新疆癫痫患儿中的血药浓度测定及影响因素分析[J].中国药学杂志,2024,59(13): 1233-1237.
- [19] 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.
- [20] Zhao T, Li H J, Zhang H L, et al. Plasma concentration, efficacy, and tolerability of perampanel in Chinese pediatric patients with epilepsy: Real-world clinical experience [J]. *Ther Drug Monit*, 2024, 46(1): 111-117.

- [21] 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.
- [22] Li S, Yi J, Tuo Y, *et al.* Population pharmacokinetics and dosing optimization of perampanel in children with epilepsy: A real-world study [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1687-1697.
- [23] Silva R, Colom H, Bicker J, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of perampanel in portuguese patients diagnosed with refractory epilepsy [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1704.
- [24] Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, *et al.* Perampanel and pregnancy [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 698-708.
- [25] Yamamoto Y, Akita N, Nogimoto H, *et al.* Changes in perampanel pharmacokinetics and cytochrome P450 3A4 activity before, during, and after pregnancy [J]. *Ther Drug Monit*, 2024, 46(4): 548-551.
- [26] Landmark C J, Rektorli L, Burns M L, *et al.* Pharmacokinetic data on brivaracetam, lacosamide and perampanel during pregnancy and lactation [J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(2): 426-431.
- [27] Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, *et al.* Influence of renal function on pharmacokinetics of antiepileptic drugs metabolized by CYP3A4 in a patient with renal impairment [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 144-147.
- [28] Nakazawa Y, Shiraishi W, Matsuyoshi A, *et al.* Serum perampanel levels in patients with seizures are not affected by hemodialysis [J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(4): 1597-1603.
- [29] Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, *et al.* Influence of inflammation on the pharmacokinetics of perampanel [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6): 725-729.
- [30] Qu R, Dai Y, Zhu Z, *et al.* Therapeutic drug monitoring of perampanel in children with refractory epilepsy: Focus on influencing factors on the free-perampanel concentration [J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(5): 660-667.
- [31] Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 82-86.
- [32] Gidal B E, Majid O, Ferry J, *et al.* The practical impact of altered dosing on perampanel plasma concentrations: Pharmacokinetic modeling from clinical studies [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 35: 6-12.
- [33] Murugesu S, Okayama K, Yamamoto Y, *et al.* Changes in serum perampanel concentration profile after discontinuation of carbamazepine [J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22(4): 455-461.
- [34] Wen X, Wang J S, Kivisto K T, *et al.* *In vitro* evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52: 547-553.
- [35] Gidal B E, Maganti R, Laurenza A, *et al.* Effect of enzyme inhibition on perampanel pharmacokinetics: Why study design matters [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 134: 41-48.
- [36] Trabs N, Trabs M, Stodieck S, *et al.* Influence of stiripentol on perampanel serum levels [J]. *Epilepsy Res*, 2020, 164: 106367.
- [37] 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.
- [38] Zhao T, Li H J, Zhang H L, *et al.* Effects of CYP3A4 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and efficacy of perampanel in Chinese pediatric patients with epilepsy [J]. *Seizure*, 2024, 120: 142-149.
- [39] Wang H, Wang J, Lin B, *et al.* Effect of age, comedications, and CYP3A4/5 polymorphisms on perampanel exposure in Chinese pediatric patients with epilepsy [J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(6): 737-743.

[责任编辑 解学星]