

四川地区新型抗癫痫药物超说明书规定用药分析:一项对儿童患者的多中心调查研究

蔡浅云 罗蓉 吴惧 欧阳颖 钟佑泉 肖侠明 付俊鲜 黄亮

【摘要】 目的 调查四川地区左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平和拉莫三嗪等新型抗癫痫药物在儿童癫痫患者中超说明书规定用药(超说明书用药)的现状及其安全性,以为临床制定相关用药指南提供数据,并为临床用药提供参考。**方法** 收集 2010 年 7 月-2011 年 11 月于四川大学华西第二医院、成都市妇女儿童中心医院和四川省人民医院门诊接受抗癫痫药物治疗的儿童癫痫患者资料,统计此间应用抗癫痫药物的总病例数和服用 4 种新型抗癫痫药物的病例数。依据药品说明书适应证,判断使用新型抗癫痫药物的医嘱是否属于超说明书用药及其药物类型,并计算和分析超说明书用药发生率及药物不良反应。**结果** 共 854 例癫痫患儿接受抗癫痫药物治疗,其中 670 例患儿服用 4 种新型抗癫痫药物中的一种或多种,超说明书用药者 406 例,占抗癫痫药物治疗总病例数的 47.54%(406/854),约占新型抗癫痫药物治疗总病例数的 60.60%(406/670)。与按说明书用药患儿相比,超说明书用药患儿年龄更小、单药使用比例更高、全面性发作和癫痫综合征患儿比例更高,其病例数比例分别为左乙拉西坦 78.50%(157/200)、托吡酯 79.81%(253/317)、奥卡西平 21.32%(42/197)和拉莫三嗪 33.33%(21/63);不同年龄、单药使用和和各种发作类型中以左乙拉西坦和托吡酯超说明书用药现象更为突出。除失访病例外,超说明书用药组患儿以奥卡西平[16.67%(7/42)]不良反应发生率最高,其次分别为托吡酯[14.81%(36/243)]、左乙拉西坦[10.60%(16/151)]和拉莫三嗪[9.52%(2/21)],但是与按说明书用药组之间差异无统计学意义($\chi^2=0.375, 0.448, 0.014, 0.109, P=0.540, 0.503, 0.906, 0.742$)。**结论** 在四川地区儿童癫痫患者中超说明书应用新型抗癫痫药物的发生率较高,其中以托吡酯和左乙拉西坦尤为突出,但新型抗癫痫药物在一定范围内超说明书用药仍具有较好的安全性和耐受性。

【关键词】 抗惊厥药; 药物标签; 癫痫; 处方,药物; 药物毒性; 儿童

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.008

Off-label use analysis of novel antiepileptic drugs in Sichuan area: a multicenter survey in pediatric patients

CAI Qian-yun¹, LUO Rong¹, WU Ju², OUYANG Ying³, ZHONG You-quan¹, XIAO Xia-ming¹, FU Jun-xian¹, HUANG Liang⁴

¹Department of Pediatric Neurology, ⁴Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

²Department of Pediatrics, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu 610091, Sichuan, China

³Department of Pediatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: LUO Rong (Email: liuhengru@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To investigate current status and safety about off-label use of levetiracetam, topiramate, oxcarbazepine, lamotrigine among pediatric patients in Sichuan area, so as to provide baseline data for formulating guidelines of off-label drug use. **Methods** Medical records of pediatric epileptic patients receiving antiepileptic drugs (AEDs) from July 2010 to November 2011 were collected at the following hospitals: West China Second University Hospital of Sichuan University, Chengdu Women's and Children's Central Hospital and Sichuan Provincial People's Hospital. The numbers of patients receiving

基金项目:神经疾病四川省青年创新研究团队(项目编号:2011JTD0005)

作者单位:610041 成都,四川大学华西第二医院小儿神经科(蔡浅云、罗蓉、钟佑泉、肖侠明、付俊鲜),药剂科(黄亮);610091 四

川省成都市妇女儿童中心医院儿科(吴惧);610072 成都,四川省人民医院儿科(欧阳颖)

通讯作者:罗蓉(Email:liuhengru@yahoo.com.cn)

AEDs and novel AEDs were calculated. Off-label drug use and the category of off-label drug use were judged according to the indications listed in drug instructions. The incidence of off-label drug use was calculated. The patients receiving novel AEDs were divided into on-label and off-label use groups; the clinical characteristics of these two groups were summarized and adverse reactions of two groups were compared by using χ^2 test. **Results** During the study period, there were totally 854 patients receiving AEDs including 670 patients receiving novel AEDs. Among 670 patients 406 patients off-label use group received off-label use of novel AEDs, accounting for 47.54% (406/854) of the total patients receiving AEDs and 60.60% (406/670) of patients receiving novel AEDs. When compared with on-label use group, off-label use group had more younger patients, more patients with single-drug use and more patients with generalized epilepsy or epileptic syndrome. The rates of off-label using drug were levetiracetam 78.50% (157/200), topiramate 79.81% (253/317), oxcarbazepine 21.32% (42/197) and lamotrigine 33.33% (21/63). The off-label use of levetiracetam and topiramate occurred in all three aspects: age, single-drug use and seizure type. The adverse reaction rates of off-label use were oxcarbazepine 16.67% (7/42), topiramate 14.81% (36/243), levetiracetam 10.60% (16/151), lamotrigine 9.52% (2/21). When compared with the adverse reaction rates of on-label use group, the difference was not statistically significant (the values of χ^2 were 0.375, 0.448, 0.014, 0.109 respectively and the values of P were 0.540, 0.503, 0.906, 0.742 respectively). **Conclusion** Among pediatric patients in Sichuan area, the rate of off-label use of novel AEDs was very high, especially for topiramate and levetiracetam. The follow-up data of this survey suggested that off-label use of novel AEDs with careful observation for adverse reactions had good safety and tolerance.

【Key words】 Anticonvulsants; Drug labeling; Epilepsy; Prescriptions, drug; Drug toxicity; Child

Fund Project: Sichuan Province Youth Creative Research Team for Neurological Disease (No. 2011JTD0005)

自 20 世纪 90 年代以来,新型抗癫痫药物(AEDs)不断推出并在临床广泛应用,近 20 年研制的新型抗癫痫药物品种远远超过了过去一个世纪的数量,其中绝大部分药物已在临床广泛应用。由于新型抗癫痫药物相对于传统抗癫痫药物更具安全性,因此在临床实践中越来越多地用于儿童患者,与此同时,亦随之出现了大量超说明书规定用药(off-label)的问题。然而,对于超说明书规定用药的详细情况,如超说明书规定用药占有所有用药的比例、每一品种的具体情况、药物安全性等,国内外目前相关的流行病学调查研究较少见诸文献报道,尤其是来自多中心的数据资料。鉴于此,我们通过对四川地区左乙拉西坦(LEV)、托吡酯(TPM)、奥卡西平(OXC)和拉莫三嗪(LTG)等 4 种新型抗癫痫药物用于治疗儿童癫痫患者时超说明书规定用药的现状及其安全性进行调查研究,希望以所获得的四川地区的相关数据,为今后制定相关用药指南提供临床证据,亦为临床医师选择药物提供参考。

对象与方法

一、调查对象

1. 病例来源 收集 2010 年 7 月-2011 年 11 月在

四川大学华西第二医院、成都市妇女儿童中心医院和四川省人民医院共 3 所医院门诊接受抗癫痫药物治疗的儿童癫痫患者的资料。其中四川大学华西第二医院为国家卫生部部属三级甲等妇女儿童专科医院,成都市妇女儿童中心医院为四川省三级甲等妇女儿童医院,四川省人民医院为国家三级甲等综合医院,四川地区儿童癫痫患者主要集中在上述 3 所医院就诊,同时也是四川地区儿童难治性癫痫患者的主要转诊医院。由各医院门诊医师负责儿童癫痫的分型及药物选择,同时神经科研究生、住院医师或临床药师负责记录患儿信息。所有患儿均经临床和脑电图检查明确诊断为癫痫,并按照国际抗癫痫联盟(ILAE)对癫痫发作和癫痫综合征的分类标准进行分类,门诊医师确保所收集的资料准确、可靠。用药前详细向患儿家长解释病情,以及用药后可能产生的疗效和不良反应,并在征得患儿家长同意后使用。

2. 超说明书规定用药的判断标准 根据国家食品药品监督管理局(SFDA)最新公布的药品商品说明书中的适应证,凡存在下列情况之一者判断为超说明书规定用药:(1)年龄低于说明书规定的最小用药年龄。(2)单药使用说明规定为添加治疗的

表 1 超药品说明书规定应用 4 种新型抗癫痫药物的判断标准**Table 1.** Off-label use conditions of four novel antiepileptic drugs

药物名称	超说明书规定用药判断标准
左乙拉西坦	年龄 < 4 岁; 单药使用; 非部分性发作
托吡酯	年龄 < 2 岁; 单药使用; 非部分性发作
奥卡西平	使用口服混悬液者年龄 < 2 岁; 使用片剂者年龄 < 4 岁; 非部分性发作
拉莫三嗪	年龄 < 2 岁; 年龄 2~12 岁者单药使用; 除单纯部分性发作、复杂部分性发作、继发性全面性强直-阵挛发作、原发性全面性强直-阵挛发作、Lennox-Gastaut 综合征外的发作类型

药物。(3) 发作类型与说明书规定的发作类型不相符(表 1)。

二、研究方法

1. 数据采集 采用 Microsoft Excel 2003 统计软件收集患儿姓名、性别、年龄、门诊登记号、联系方式、发病年龄、发作频率、影像学 and 脑电图检查结果、发作类型和(或)癫痫综合征类型, 以及药物名称、剂量和不良反应。

2. 指标分析 (1) 超说明书规定用药观察指标: 根据上述 3 所医院汇总的数据, 统计研究期间服用抗癫痫药物的总病例数、服用 4 种新型抗癫痫药物病例数, 以及其中超说明书规定用药病例数, 计算超说明书规定用药发生率, 比较按照药品说明书规定用药者和超说明书规定用药者的临床特点, 分析 4 种新型抗癫痫药物分别在年龄、单药使用和发作类型等方面的超说明书规定用药情况。(2) 药物安全性评价: 至数据收集截止时, 所有患儿均至少服药 6 个月。通过病历记录, 调查所有与抗癫痫药物治疗相关的不良反应, 包括严重不良反应发生情况。所有使用新型抗癫痫药物的患儿分为按照药品说明书规定用药组(按说明书用药组)和超说明书规定用药组(超说明书用药组), 若为联合用药, 则根据药物不良反应出现时间与加药时间之间的关系, 以及调整药物后不良反应是否减轻或消失, 判断出现的药物不良反应可能来自何种药物, 从而确定分组; 比较按说明书用药组和超说明书用药组之间药物不良反应发生率的差异性。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据计算与分析。其中计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 按说明书用药组和超说明书用药组患儿年龄的比较采用秩和检验; 性别、用药

方式、发作类型和药物不良反应发生率的比较行 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、超说明书规定用药分析

于 2010 年 7 月-2011 年 11 月期间共 854 例癫痫患儿于上述 3 所医院就诊并接受抗癫痫药物治疗, 发病年龄 1 个月至 16 岁, 中位年龄 2 岁 7 个月; 其中 670 例患儿服用新型抗癫痫药物左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平和拉莫三嗪, 按照药品说明书规定用药者 264 例, 超说明书规定用药者 406 例。超说明书规定用药者占抗癫痫药物治疗总病例数的 47.54%(406/854), 占服用新型抗癫痫药物总病例数的 60.60%(406/670)。与按说明书用药组相比, 超说明书用药组患儿年龄更小($Z = 135.871.500, P = 0.000$)、单药治疗比例更高($\chi^2 = 10.682, P = 0.001$)、全面性发作和癫痫综合征患儿比例更多($\chi^2 = 246.743, P = 0.000$); 两组患儿性别比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.003, P = 0.957$; 表 2)。

接受左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平和拉莫三嗪的病例数分别为 200、317、197 和 63 例, 其中超说明书规定用药者分别为 157 例(78.50%)、253 例(79.81%)、42 例(21.32%)和 21 例(33.33%), 联合用药且所用药物均属于超说明书规定用药的病例分别为左乙拉西坦联合托吡酯 57 例、托吡酯联合奥卡西平 4 例、左乙拉西坦联合奥卡西平 3 例、左乙拉西坦联合拉莫三嗪 2 例以及奥卡西平联合拉莫三嗪 1 例。入组患儿开始服药最小年龄分别为 1.50 个月、1 个月、1 个月和 8 个月(表 3)。

二、超说明书规定用药相关不良反应

本组患儿调查期间抗癫痫药物不良反应均为轻至中度, 绝大多数患儿经减小药物剂量或减慢加药速度后症状明显改善, 仅少数病例如拉莫三嗪引起的皮疹停药后消失, 无一例患儿出现严重不良反应。(1) 左乙拉西坦: 本研究共 200 例癫痫患儿接受左乙拉西坦治疗, 按说明书用药组药物不良反应发生率约为 13.95%(6/43), 分别为脾气暴躁(2 例, 4.65%)、易激惹(2 例, 4.65%)、头晕(1 例, 2.32%)和嗜睡(1 例, 2.32%); 超说明书用药组 157 例患儿中有 6 例失访, 其余患儿药物不良反应的发生率约为 10.60%(16/151), 临床主要表现为嗜睡(5 例, 3.31%)、易激惹(4 例, 2.65%)、攻击行为(3 例,

表 2 超说明书用药组与按说明书用药组患儿临床特点的比较
Table 2. Comparison of clinical characteristics between on-label use group and off-label use group

观察项目	按说明书用药组 (n=264)	超说明书用药组 (n=406)	统计量值	P 值
性别 例(%)			0.003	0.957
男	149(56.44)	230(56.65)		
女	115(43.56)	176(43.35)		
年龄(中位年龄)	2岁~15岁8个月 (4岁7个月)	1个月~14岁 (1岁3个月)	135 871.500	0.000
用药方式 例(%)			10.682	0.001
单药使用	141(53.41)	268(66.01)		
联合用药	123(46.59)	138(33.99)		
发作类型 例(%)			246.743	0.000
全面性强直-阵挛发作	20(7.58)	130(32.02)		
强直性发作	4(1.51)	29(7.14)		
阵挛性发作	2(0.76)	57(14.04)		
肌阵挛发作	—	13(3.20)		
失神发作	—	3(0.74)		
无张力性发作	—	2(0.49)		
单纯部分性发作	134(50.76)	65(16.01)		
复杂部分性发作	34(12.88)	21(5.17)		
部分性发作伴泛化全身	68(25.76)	29(7.14)		
婴儿痉挛症	—	48(11.82)		
Lennox-Gastaut 综合征	2(0.76)	3(0.74)		
不能分类的发作	—	6(1.48)		

注:—,按说明书用药组无该项发作类型。两组患儿年龄的比较行秩和检验,其余观察项目的组间比较均行 χ^2 检验

1.99%)、头痛(2例,1.32%)和纳差(2例,1.32%)。(2)托吡酯:317例患者服用托吡酯,按说明书用药组64例中失访3例,其余患儿药物不良反应发生率为11.48%(7/61),包括食欲下降(2例,3.28%)、食欲下降伴体质量减轻(2例,3.28%)、记忆力减退(2例,3.28%)和注意力不集中(1例,1.64%);超说明书用药组253例失访10例,余243例药物不良反应发生率为14.81%(36/243),如食欲下降(9例,3.70%)、食欲下降伴体质量减轻(8例,3.29%)、排汗减少(6例,2.47%)、低热(4例,1.65%)、乏力(3例,1.23%)、攻击行为(3例,1.23%)、注意力不集中(2例,0.82%)和头晕(1例,0.41%)。(3)奥卡西平:共197例癫痫患儿接受奥卡西平治疗,按说明书用药组155例中失访6例,余149例抗癫痫药物不良反应发生率为17.45%(26/149),服药期间分别出现困倦(5例,3.36%)、皮疹(4例,2.68%)、头晕(4例,2.68%)、恶心(3例,2.01%)、呕吐(3例,2.01%)、头痛(3例,2.01%)、无症状性低钠血症(3例,2.01%)以及乏力

(1例,0.67%)等不良反应;超说明书用药组42例患儿中7例(16.67%)发生药物不良反应,如皮疹(2例,4.76%)、呕吐(2例,4.76%)、无症状性低钠血症(1例,2.38%)、嗜睡(1例,2.38%)和共济失调(1例,2.38%)。(4)拉莫三嗪:按说明书用药组患儿药物不良反应发生率约为7.14%(3/42),主要为皮疹(2例,4.76%)和乏力(1例,2.38%);超说明书用药组患儿服药期间不良反应的发生率为9.52%(2/21),主要为皮疹(1例,4.76%)和烦躁(1例,4.76%)。调查结果显示,4种新型抗癫痫药物不良反应发生率,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$,表4)。

讨 论

本项调查结果显示,新型抗癫痫药物在儿童癫痫中的应用极为普遍,在854例癫痫患儿中670例(78.45%)服用过新型抗癫痫药物,可能与儿童,尤其是婴幼儿癫痫发病率较高有关^[1]。相对于成年患者,儿童癫痫的临床发作具有多样性,有时较难区分其发作类型;因儿童患者的肝肾功能和造血系统尚处于发育期,在抗癫痫药物治疗过程中极易因药物不良反应受损,因此临床医师更倾向选择具有广谱抗癫痫作用且对肝肾功能、造血系统损害小的新型抗癫痫药物^[2-3]。

药品说明书是基于药品上市前的大规模临床试验结果。由于伦理学之要求,临床试验难以在儿童和婴幼儿患者中开展,因此药品说明书往往对年龄存在严格的限制;另一方面,临床试验单独使用某种疗效未知的药物治疗癫痫也涉及伦理问题,因此对于新药首先被验证和批准的均是作为添加的治疗方案^[4-5]。药品上市后越来越多的研究表明,新型抗癫痫药物对其超说明书规定用药的人群亦具有较好的安全性和有效性,但药品说明书却极少更新,导致现有药品说明书未能包括目前最佳的治疗方案,无法满足临床治疗的需求。为了使患者能够获得当前最佳治疗,临床医师可能会选择超说明书规定用药,导致超说明书用药不可避免。既往文献报道,新型抗癫痫药物具有较高的超说明书规定用药发生率。1999年,Wilton等^[6]报告英国约有30%的儿童癫痫患者接受超药品说明书规定的新型抗

表 3 超说明书用药组患儿超年龄、单药治疗和发作类型用药比例 例(%)

Table 3. Off-label use analysis of novel antiepileptic drugs in age, single drug-use and seizure type

药物名称	例数	超“年龄”适应证	单药治疗	超“发作类型”适应证
左乙拉西坦	157	133(84.71)	104(66.24)	115(73.25)
托吡酯	253	190(75.10)	159(62.85)	187(73.91)
奥卡西平	42	27(64.29)	0	18(42.86)
拉莫三嗪	21	5(23.81)	16(76.19)	0

表 4 超说明书用药组与按说明书用药组患儿 4 种新型抗癫痫药物不良反应发生率的比较 例(%)

Table 4. Comparison of adverse reaction rates of on-label use and off-label use in 4 novel antiepileptic drugs for children

组别	总例数	左乙拉西坦		托吡酯	
		例数	不良反应	例数	不良反应
按说明书用药组	295	43	6(13.95)	61	7(11.48)
超说明书用药组	457	151	16(10.60)	243	36(14.81)
χ^2 值			0.375		0.448
P值			0.540		0.503

组别	总例数	奥卡西平		拉莫三嗪	
		例数	不良反应	例数	不良反应
按说明书用药组	295	149	26(17.45)	42	3(7.14)
超说明书用药组	457	42	7(16.67)	21	2(9.52)
χ^2 值			0.014		0.109
P值			0.906		0.742

癫痫药物治疗。2005 年,Chen 等^[5]报告美国乔治亚州 48 648 例在接受过至少一种新型抗癫痫药物治疗的患儿中 34 676 例(71.28%)为超说明书规定用药,新型抗癫痫药物的超说明书用药占使用该药人群的比例分别为托吡酯 52.17%(866/1660)、左乙拉西坦 39.74%(124/312)、奥卡西平 37.29%(135/362)、拉莫三嗪 39.73%(412/1037)。据张月华^[7]报告,在 2010 年 10 月-2011 年 3 月北京大学第一医院儿科住院治疗的 102 例服用新型抗癫痫药物的癫痫患儿中,82 例(80.39%)存在超说明书规定用药情况,包括托吡酯 43 例、左乙拉西坦 30 例、拉莫三嗪和奥卡西平各 9 例。本研究的调查结果与既往报道相似,与按说明书用药组患儿比较,超说明书用药组患儿年龄更小、单药使用比例更高、全面性发作和癫痫综合征患儿比例更多。在本研究所调查的 4 种药物中,超说明书规定用药发生率最高者为托吡酯,其次为左乙拉西坦,二者分别占新型抗癫痫药物总病例数的 37.76%(253/670)和 23.43%(157/670),均占

应用该药人数的 75% 以上;再次为拉莫三嗪,占应用该药病例数的 30% 以上;奥卡西平相对较低,但也达到了使用该药病例数的 20% 以上。

临床医师往往从文献及相关指南中获得证据支持后作出用药决策。左乙拉西坦和托吡酯是属于广谱新型抗癫痫药物,对儿童部分性发作和全面性发作有效,既往有文献报道可用于治疗 Dravet 综合征、Doose 综合征、Lennox-Gastaut 综合征(LGS)、婴儿痉挛症(IS)等难治性癫痫综合征^[7-14];已有大量文献报道左乙拉西坦和托吡酯治疗婴幼儿癫痫的有效性和安全性^[7-14]。在本研究中,我们也观察到二者在婴幼儿患者中有着较高的使用率,以单药使用多见并可用于多种发作类型。对奥卡西平而言,国家食品药品监督管理局批准的临床适应证为 2 岁以上儿童患者,而中国台湾地区和瑞士批准的则为 1 个月以上^[7,14-15]。本研究观察结果显示,超药品说明书规定应用奥卡西平的情况更多见于 2 岁以下的部分性发作和难治性全面性发作患儿。拉莫三嗪属于广谱新型抗癫痫药物,国际抗癫痫联盟推荐其可用于治疗难治性癫痫,随机双盲对照临床试验结果证明,该药添加治疗 1~24 个月的部分性发作患儿安全、有效^[16-17]。由于已有多种发作类型纳入拉莫三嗪说明书的适应证,因此,本组患儿仅年龄和单药使用方面存在超说明书规定用药情况。

尽管临床医师选择超说明书规定用药是为了使患儿获得当前最佳治疗效果,但是由于超说明书用药的适应证并未经过与按说明书用药的适应证相同的严格审批程序,其安全性成为令人关注的问题。解决传统抗癫痫药物不能耐受的不良反应曾是新型抗癫痫药物研制的初衷之一。与传统的抗癫痫药物相比,新型抗癫痫药物具有良好的药代动力学特点,如线性药代动力学、口服吸收迅速、生物利用率高、蛋白结合率低、半衰期长、肝酶诱导或抑制作用弱等^[14]。根据不断积累的临床应用经验及多中心大样本临床研究结果,新型抗癫痫药物安全性高、不良反应相对较少已得到公认^[18-19]。对本组患儿的观察亦显示,超说明书规定用药时 4 种药物的不良反应轻微,无一例患儿出现严重不良反应,超说明书用药者与按说明书用药者的不良反应发生率比较,差异不具统计学意义。因此,我们认为只要采用正确的加药方法、密切观察,而且出现药物不良反应后及时处理,即使超药品说明书规定应用这 4 种新型抗癫痫药物也是相对安全的。

综上所述,四川地区癫痫患儿新型抗癫痫药物使用率高,超说明书规定用药的发生率也高。随访结果显示,新型抗癫痫药物在超说明书用药的情况下仍具有较好的安全性和耐受性。目前,国际上对超药品说明书规定用药的规范主要涉及获取超说明书规定用药的相关证据支持、患者知情同意、记录超说明书用药的原因及疗效、监测相关药物不良反应等程序^[20]。尽管,我国目前尚未出台针对超药品说明书规定应用新型抗癫痫药物的相关规定,但神经科医师实际用药过程中均认真履行了上述程序。使用更安全有效的新型抗癫痫药物是今后儿童癫痫治疗药物选择的趋势,今后需收集更大样本、更多中心的超说明书规定用药数据,为临床制定超说明书用药相关规范提供依据,以保障儿童用药安全并规避医师职业风险。

参 考 文 献

- [1] Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy: a review. *Epilepsy Res*, 2009, 85:31-45.
- [2] Huang SP. Selection of antiepileptic drugs. *Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2011, 26:1845-1847. [黄绍平. 抗癫痫药物的选择. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26:1845-1847.]
- [3] Kothare SV, Kaleyias J. The adverse effects of antiepileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6:251-265.
- [4] LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs. *JAMA*, 2004, 291:605-614.
- [5] Chen H, Deshpande AD, Jiang R, et al. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia Medicaid population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005, 14: 629-638.
- [6] Wilton LV, Pearce G, Mann RD. The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1999, 8 Suppl 1:37-45.
- [7] Zhang YH. Pay close attention to off-label using antiepileptic drugs. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2011, 49:564-566. [张月华. 关注抗癫痫药物的标签外用. *中华儿科杂志*, 2011, 49:564-566.]
- [8] Grosso S, Galimberti D, Farnetani MA, et al. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure*, 2005, 14:183-189.
- [9] Zhu X, Chen O, Zhang D, et al. A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH. *Epilepsy Res*, 2011, 93:149-154.
- [10] Kröll - Seger J, Portilla P, Dulac O, et al. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*, 2006, 37:325-329.
- [11] Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol*, 2005, 20:893-897.
- [12] Piña - Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2009, 50:1141-1149.
- [13] Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia*, 2012, 53:111-119.
- [14] Lei GF, Sun RP. The overall evaluation of new antiepileptic drugs in treating pediatric refractory epilepsy. *Zhongguo Shi Yong Er Ke Za Zhi*, 2011, 26:490-494. [雷革非, 孙若鹏. 新型抗癫痫药物治疗儿童难治性癫痫总体评价. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26:490-494.]
- [15] Piña - Garza JE, Espinoza R, Nordli D, et al. Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. *Neurology*, 2005, 65:1370-1375.
- [16] Piña - Garza JE, Levisohn P, Cucuyener K, et al. Adjunctive lamotrigine for partial seizures in patients aged 1 to 24 months. *Neurology*, 2008, 70:2099-2108.
- [17] Jiang L, Hong SQ. Advance in treatment of drug-resistant epilepsy. *Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2011, 26:1847-1849. [蒋莉, 洪思琦. 耐药性癫痫的治疗进展. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26:1847-1849.]
- [18] Asconape JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. *Neurol Clin*, 2010, 28:843-852.
- [19] Ben-Menachem E. Strategy for utilization of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21:167-172.
- [20] Zhang LL, Li YP, Zeng LN, et al. Evidence-based evaluation on off-label drug use policies in 15 countries. *Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi*, 2012, 12:426-435. [张伶俐, 李幼平, 曾力楠, 等. 15国超说明书用药政策的循证评价. *中国循证医学杂志*, 2012, 12:426-435.]

(收稿日期:2012-09-10)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

新生儿缺氧缺血性脑病

hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn(HIE)

P选择素糖蛋白配体-1

P-selectin-glycoprotein-ligand-1(PSGL-1)

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)

血管内大B细胞淋巴瘤

intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL)

血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶-1

serum and glucocorticoid regulated kinase-1(SGK-1)

血氧水平依赖 blood oxygenation level dependent(BOLD)

烟碱型乙酰胆碱 nicotinic acetylcholine(nACh)

阳离子氯离子共转运体

cation-coupled chloride co-transporter(CCC)

Leber遗传性视神经病

Leber's hereditary optic neuropathy(LHON)

乙二胺四乙酸 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)

N-乙酰天冬氨酸 N-acetylaspartate(NAA)