

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003-09-01.
- [2] 顾俊,李娜,张志勇. 浅议药物临床试验机构的风险管理[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(10):797-800.
- [3] Prady SL, Richmond SJ, Morton VM, *et al.* A systematic evaluation of the impact of STRICTA and CONSORT recommendations on quality of reporting for acupuncture trials[J]. *APLoS One*, 2008, 3(2):e1577.
- [4] 邢建民,李迅,刘建平. 药物临床试验安全性报告的规范[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(4):202-205.
- [5] 李少丽,颜敏,吴晔,等. 药品临床安全性评价与药品临床试验管理规范的相关要求[J]. 药物流行病学杂志, 2003, 12(1):1-6.
- [6] 沈玉红,张正付,李正奇. 我国药物临床试验实施问题及对策[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(2):173-176.
- [7] 唐雪春,宋苹,张勋. 药物临床试验机构对临床试验中不良事件的监控[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(3): 228-231.
- [8] 任明,商洪才,张伯礼,等. 临床试验中不良事件的管理[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(5):452-457.
- [9] 范大超. 临床试验安全性通报的常见问题[J]. 中国处方药, 2010, 6(6):70-71.
- [10] 范大超. 新药临床试验安全性通报及监测[J]. 中国处方药, 2010, 5(5):70-71.
- [11] 汪秀琴,熊宁宁. 临床研究不良事件的伦理审查[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(15):1299-1301.
- [12] 胡晓民,吴磊. 临床试验中不良事件的监测和管理体会[J]. 广州医药, 2005, 36(5):66-68.

[收稿日期]2014-05-04

儿童抗癫痫药物超说明书用药调查分析

蔡鸿福,郑斌,刘茂柏 (福建医科大学附属协和医院药学部,福建 福州 350001)

[摘要] 目的:了解抗癫痫药物在儿童患者中超说明书用药的情况,并分析原因,为儿童抗癫痫药物的合理使用提供参考。方法:分层随机抽取 2012 年 9 月—2013 年 8 月的抗癫痫药物门诊处方,参照药品说明书的内容,判断使用抗癫痫药物的处方是否存在超说明书用药,统计分析超说明书用药的类型,计算超说明书用药发生率。结果:2 400 张处方中,超说明书用药共 955 张,占有处方的 39.79%,主要是超适应证和超年龄用药。抗癫痫药物超说明书用药比例由高到低分别是:唑尼沙胺片(100%)、左乙拉西坦片(95.19%)、拉莫三嗪片(48.08%)、丙戊酸钠片(43.33%)等。结论:抗癫痫药在儿童癫痫患者中超说明书用药的发生率较高,尤其是唑尼沙胺和左乙拉西坦。其中大部分超适应证用药是有循证医学依据的,并非医师盲目用药。儿童用药的特殊性也是造成超说明书用药的重要原因。应尽可能规范超说明书用药行为,促进临床合理用药。

[关键词] 儿童用药;超说明书用药;抗癫痫药物

[中图分类号] R451 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2015)06-0551-04 DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2015.06.20

A survey of off-label use of antiepileptic drugs in children

CAI Hong-fu, ZHENG Bin, LIU Mao-bai (Department of Pharmacy, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate the situations of the off-label use of antiepileptic drugs in children and to analyze the reasons, and provide references for promoting safe medication in children. **METHODS** Antiepileptic prescriptions were randomly selected from September 2012 to August 2013 for a statistical analysis regarding general information of pediatric patients, status of drug use and off-label use. **RESULTS** Of 2 400 prescriptions, 955 (39.79%) involved off-label use. The top four antiepileptic drugs with off-label use were zonisamide tablets (100%), levetiracetam tablets (95.19%), lamotrigine tablets (48.08%) and sodium valproate tablets (43.33%). **CONCLUSION** The off-label use of antiepileptic drugs is widespread in children, especially zonisamide and levetiracetam. However, the majority of prescriptions are based on evidences. It is necessary to perform evidence-based evaluation by laws, regulations and guidelines to avoid off-label drug use, and promote clinical rational medication.

KEY WORDS: pediatric medication; off-label use; antiepileptic drugs

超说明书用药是指药品使用的适应证、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。其具体含义包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同的用法。国内外

超说明书用药现象十分普遍,儿童超说明书用药的情况更为严重,不合理用药直接威胁着儿童的生命安全。儿童癫痫的发病率高于成人,是小儿神经系统最常见的疾病之一,目前癫痫的治疗方法仍然以

[作者简介] 蔡鸿福,男,硕士,主管药师,E-mail:caihongfu31@qq.com [通讯作者] 刘茂柏,主任药师,E-mail:liumb0591@sina.com

药物为主。有证据显示,大多数癫痫患者的长期预后与发病初期是否得到正规抗癫痫治疗有关^[1],因此,合理使用抗癫痫药物对于儿童来说非常重要。本研究通过对我院儿童抗癫痫药物用药情况进行调查分析,以期了解儿童抗癫痫药物超说明书用药现状,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 收集我院 2012 年 9 月—2013 年 8 月抗癫痫药物的门诊处方,每月按年龄组等比分层随机抽取 200 张处方,随机数字表由 SPSS 16.0 产生。统计患儿基本情况(姓名、性别、年龄、临床诊断)和用药情况(药品名称、规格、剂量、给药频率、给药途径、药物联用情况等)。按患儿年龄分为 3 组:婴幼儿组(0~3 岁)、学龄前和学龄组(3~12 岁)、青春组(12~18 岁)。由于处方中未记录患儿体质量,而本研究需要依据体质量计算给药剂量,故根据年龄以如下公式计算^[2]:3~12 月:体质量=(月龄+9)/2(kg);1~6 岁:体质量=年龄×2+8(kg);7~12 岁:体质量=(年龄×7-5)/2(kg)。

1.2 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批准的最新版药品说明书,从适应证、年龄、给药剂量、频次、给药方式等方面,对每张处方中每个抗癫痫用药记录逐项判断其是否与药品说明书相符,若不相符则判断其存在超说明书用药,记录超说明书用药的类型,对同一条用药记录中存在的多个超说明书用药类型均做记录。药品说明书中未提及可予儿童使用或低于说明书限定的使用年龄者,均视为超年龄用药。

2 结果

2.1 患者基本情况 2 400 张处方中,男性患儿 1 612 张,女性患儿 788 张,分别占 67.17% 和 32.83%。发病年龄从 6 个月至 18 岁,其中婴幼儿组 308 张,学龄前和学龄组 1 571 张,青春组 521 张。共涉及 11 种抗癫痫药物:丙戊酸钠缓释片、丙戊酸钠口服溶液、丙戊酸钠片、奥卡西平口服混悬液、奥卡西平片、卡马西平片、拉莫三嗪片、托吡酯片、伊来西胺片、唑尼沙胺片和左乙拉西坦片。不同药物的患儿入组情况如表 1 的所示。

2.2 抗癫痫药物超说明书用药情况 在所有的抗癫痫药物处方中,超说明书用药共 955 张,占总处方的 39.79%。各种癫痫药物超说明书用药的发生率见表 2。其中唑尼沙胺与左乙拉西坦超说明书用药发生率分别高达 100% 和 95.19%,而卡马西平和伊来西胺未见超说明书用药的处方。

2.3 抗癫痫药物超说明书用药的分类 按照适应

证、年龄、给药剂量、给药频次、给药方式等对超说明书用药进行分类,结果见表 2,超适应证用药的处方共 696 张,占总处方的 29.00%,超年龄的处方 272 张,占 11.33%,超剂量的处方 181 张,占 7.54%,超频次的处方 96 张,占 4.00%。

表 1 患儿基本情况

Tab 1 General information of children with off-label medication

药品名称	处方数/张		年龄
	男性患儿	女性患儿	
唑尼沙胺片	74	8	1~10 岁
左乙拉西坦片	444	201	9 个月~16 岁
拉莫三嗪片	46	58	2~18 岁
丙戊酸钠片	25	5	11~16 岁
奥卡西平口服混悬液	101	68	6 个月~8 岁
丙戊酸钠缓释片	146	126	5~18 岁
丙戊酸钠口服溶液	124	54	2~11 岁
奥卡西平片	432	143	4~18 岁
托吡酯片	189	110	8 个月~16 岁
伊来西胺片	19	2	1~18 岁
卡马西平片	12	13	9~15 岁
总计	1 612	788	6 个月~18 岁

2.4 抗癫痫药联合用药与不同年龄段儿童超说明书用药发生率 癫痫药物联合用药的处方共 279 张,占总处方的 11.63%,其中两药合用的处方为 267 张,三药合用的处方为 12 张。由表 3 可见,我院以学龄前和学龄组处方为主,抗癫痫药物超说明书用药发生率以婴幼儿组最高,其次为学龄前学龄组和青春组。

3 讨论

3.1 儿童抗癫痫药使用分析 根据调查结果显示,我院儿童患者使用新型和传统抗癫痫药物的处方分别为 1 895 张和 505 张,更多儿童患者倾向于使用新型抗癫痫药物。传统的抗癫痫药物(卡马西平、丙戊酸钠)由于药动学的局限性、致畸的可能性,以及因对认知功能产生不良影响而导致癫痫患者生活质量下降等因素,限制了它们的应用。而新型抗癫痫药物(奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯、伊来西胺、唑尼沙胺、左乙拉西坦)抗癫痫谱广、药物相互作用和不良反应少,耐受性和安全性较传统抗癫痫药好,对提高癫痫患者的生活质量有重要的影响。

癫痫药物联合用药的处方占总处方的 11.63%,最多三药合用。抗癫痫药物由于单一用药简单、方便、经济、药物间相互作用少等原因,提倡首选单药治疗原则,当单药治疗确实不能控制发作时,可考虑联合用药。一般建议最多不要超过 3 种抗癫痫药联合使用^[3]。

3.2 超说明书用药分析 分析超说明书用药主要是寻找原因和采取干预措施,从而规范临床药物治

表 2 抗癫痫药物超说明书用药发生率

Tab 2 Occurrence of off-label use of antiepileptic drugs

药品名称	处方数/ 张	超说明书处方 数/张	适应证 /张	年龄 /张	给药剂量 /张	给药频次 /张	超说明书用药 发生率/%
唑尼沙胺片	82	82	63	82	0	0	100
左乙拉西坦片	645	614	522	147	151	21	95.19
拉莫三嗪片	104	50	39	0	11	0	48.08
丙戊酸钠片	30	13	0	0	0	13	43.33
奥卡西平口服混悬液	169	45	5	16	0	24	26.63
丙戊酸钠缓释片	272	63	36	12	15	0	23.16
丙戊酸钠口服溶液	178	37	4	0	4	29	20.78
奥卡西平片	575	39	19	11	0	9	6.78
托吡酯片	299	12	8	4	0	0	4.01
伊来西胺片	21	0	0	0	0	0	0
卡马西平片	25	0	0	0	0	0	0
总计	2 400	955	696	272	181	96	39.79

表 3 不同年龄段儿童超说明书用药发生率

Tab 3 Occurrence of off-label use in children of different age groups

药品名称	婴幼儿组(0~3岁)			学龄前和学龄组(3~12岁)			青春组(12~18岁)		
	处方/张	超说明书/张	发生率/%	总张数	超说明书/张	发生率/%	处方/张	超说明书/张	发生率/%
唑尼沙胺片	29	29	100	52	52	100	1	1	100
左乙拉西坦片	143	143	100	377	360	95.49	125	111	88.80
拉莫三嗪片	6	4	66.67	64	35	54.69	34	11	32.35
丙戊酸钠片	—	—	—	9	4	44.44	21	9	42.86
奥卡西平口服混悬液	52	29	55.77	117	16	13.68	—	—	—
丙戊酸钠缓释片	—	—	—	149	35	23.49	123	28	22.76
丙戊酸钠口服溶液	—	—	—	178	37	20.79	—	—	—
奥卡西平片	—	—	—	400	24	5.50	175	15	8.57
托吡酯片	74	5	6.76	206	7	3.40	19	0	0
伊来西胺片	4	0	0	—	—	—	17	0	0
卡马西平片	—	—	—	19	0	0	6	0	0
总计	308	210	68.18	1571	570	36.28	521	175	33.59

疗行为,促进合理用药。我院癫痫儿童以学龄前和学龄组居多,年龄最小的患儿为 6 个月。抗癫痫药物超药品说明书用药的发生率为 39.79%,超说明书用药具有以下特点,一是在婴幼儿中多见;二是形式主要表现在年龄和适应证,分别达到总处方数的 29.00%和 11.33%。抗癫痫药超说明书用药情况较为突出,尤其是新型抗癫痫药物,以唑尼沙胺和左乙拉西坦尤为显著。这可能与新型抗癫痫药上市时间较传统抗癫痫药短、临床资料和用药经验相对较少、说明书相对更新较慢有关。

3.2.1 超适应证用药分析 处方前记中的临床诊断项是判断用药是否超适应证的主要依据,而门诊处方临床诊断的记录往往过于简略,如癫痫患者的临床诊断中往往只记录癫痫,无法通过处方判别癫痫类型,难以准确具体描述患者的临床症状和治疗目的,这对超适应证处方的分析有一定的影响。除了拉莫三嗪、左乙拉西坦、唑尼沙胺外,其他药物超适应证用药的处方大多数诊断为精神发育迟滞、抽动障碍和发育障碍。抽动障碍常常是儿童癫痫的共患病,在国外不同研究中,癫痫与抽动障碍共病发生率在 35%~90%内^[4],如果患儿同时出现癫痫和抽

动障碍症状将会带来更多更严重的精神问题。精神发育迟滞患儿也常伴有癫痫。所以这些处方中的患儿可能同时患有癫痫,但是由于临床医师的疏忽或对电脑操作不熟悉,在诊断中未标明癫痫,造成了超适应证用药,这种情况是可以避免的。

唑尼沙胺、左乙拉西坦和拉莫三嗪分别高达 76.83%,80.93%,37.50%的处方是超适应证用药。唑尼沙胺说明书中的适应证只用于“癫痫部分性发作的添加治疗”,左乙拉西坦用于“部分性发作的加用治疗”,拉莫三嗪“暂不推荐 12 岁以下儿童采用单药治疗”,因此唑尼沙胺、左乙拉西坦、拉莫三嗪(12 岁以下儿童)单药使用即判断为超适应证用药。就国外而言,欧盟已经批准左乙拉西坦和唑尼沙胺可作为新诊断成人癫痫患者部分性发作的单一治疗药物。国际抗癫痫联盟(ILAE)2013 版指南更新了左乙拉西坦和唑尼沙胺初始单药治疗成人局灶性发作具有 A 级证据(I 级)^[5]。而国内的临床诊疗指南在抗癫痫药物根据发作类型和综合征的选药原则中明确指出:唑尼沙胺、左乙拉西坦、拉莫三嗪可用于部分性发作的单药治疗;拉莫三嗪、左乙拉西坦可用于各种类型的全面性发作的单药治疗;拉莫三嗪、

左乙拉西坦对部分性发作和全面性发作均有效,可作为发作分类不确定时的选择^[1]。中国国家处方集(儿童版)也提到左乙拉西坦用于 16 岁以上局灶性癫痫患者的单药治疗^[6]。

这 3 种抗癫痫药超适应证更多是因为说明书本身的局限性所致,药品说明书总是滞后于医药学的发展。虽然超适应证用药,但其用药是有据可循的。

3.2.2 超年龄用药分析

抗癫痫药说明书中关于儿童用药的规定见表 4。唑尼沙胺的处方均是 16 岁以下儿童,这是唑尼沙胺所有处方都超说明书用药的主要原因。欧盟于 2013 年 10 月批准唑尼沙胺可用于 6 岁及 6 岁以上儿童和青少年(伴有或不伴有继发性全身性)的部分性发作的治疗。临床用药须知对唑尼沙胺也有明确的儿童用法用量^[7]。中国国家处方集(儿童版)指出左乙拉西坦可用于 1 个月以上患者的添加治疗^[6]。FDA 已经批准左乙拉西坦可用于年龄 ≥ 1 个月的儿童与成人癫痫部分性发作的辅助治疗。

表 4 说明书关于儿童用药的规定

Tab 4 Regulations on pediatric medication in instructions of antiepileptic drugs

通用名	商品名	说明书
唑尼沙胺片	福丁宁	对 16 岁以下儿童的安全性和有效性不明
左乙拉西坦片	开浦兰	婴儿和小于 4 岁的儿童患者目前尚无相关的充足的资料
拉莫三嗪片	利必通	不推荐用于 2 岁以下儿童
奥卡西平口服混悬液	曲莱	适用于 2 岁以上儿童
丙戊酸钠缓释片	德巴金	不适合年龄小于 6 岁的儿童使用
奥卡西平片	曲莱	适用于 5 岁以上儿童
托吡酯片	妥泰	2~16 岁儿童部分性癫痫发作的加用治疗

从表 4 中可以看出,对儿童患者用药的资料不全,安全性和有效性不明,是导致抗癫痫药不能用于部分儿童的主要原因。儿童参加临床试验一直受到严格限制,药物临床试验的对象大多数都是成年人,因此儿童这一特殊人群的用药信息相当匮乏、儿童专用剂型较少。临床医师在面对这类人群时,由于缺乏说明书的用药指导,只能根据经验,权衡利弊后用药,超说明书用药行为不可避免。

3.2.3 超用法用量分析

此次调查提示有些超用法用量是可以避免的,如医师电脑录入的失误,也可能是医师对于药品说明书不了解所致。但是儿童用药的特殊性以及癫痫患儿对抗癫痫药物的个体差异大是造成用法用量超说明书重要原因。

3.3 儿童超说明书用药管理

在我国当前的临床实践中,儿童超说明书用药对医生与患者而言,都承

担一定的风险,容易引发医患矛盾和医疗纠纷。但是超说明书用药在儿童临床治疗中发挥很大的积极作用,它的存在具有一定的合理性和必要性。迄今尚无法律法规或业内标准针对超说明书用药问题作出相应规范,为进一步规范儿童超说明书用药行为,应先从医院内部的管理和制度入手,促进临床合理用药,保障儿童用药的安全性、有效性、经济性。目前大多数医院对于儿童超说明书用药尚无明确的管理措施,为保障儿童用药安全、规避风险,减少医疗纠纷,医院应建立相应的管理制度和指导原则,避免不正确、不合理以及不必要的超说明书用药。

药师作为处方审核的主体应对超说明书用药行为进行分级审核和综合处理,按照超说明书用药对儿童的影响程度不同可将其分为 4 个等级^[8],区别处理。定期统计审核院内儿童超说明书用药处方,根据分级管理规定进行评价。临床药师及医院相关部门要对超说明书用药疗效进行认真分析、评价,严格监测院内儿童超说明书用药可能出现的不良反应,对超说明书用药导致的药物不良反应及时分析原因,并上报医务科和通知相关病区,减少和防止因超说明书用药导致不良反应的重复发生,并在医院内部做好信息公开和评估工作。

综上所述,儿童门诊抗癫痫用药中存在超药品说明书用药现象,但是部分超说明书用药是有循证依据的,并非医师的不合理用药。对于超说明书用药行为,医院应重视并尽快建立本院的超说明书用药管理规定,规范超说明书用药行为;医师也应遵守相关管理规定,加强责任感;药师更要充分发挥专业知识水平,加强处方审核,共同确保儿童用药安全。

参考文献:

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南·癫痫病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:7.
- [2] 于洁. 儿科学. 第 6 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:7.
- [3] 王华. 小儿抗癫痫药物的合理应用. 儿科学杂志[J]. 2007,13(6):1-4.
- [4] 杜丽君. 癫痫儿童共患病的临床研究. 中国优生与遗传杂志[J]. 2009,17(4):122-123.
- [5] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated IL-AE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. Epilepsia, 2013, 54(3):551-563.
- [6] 中国处方集编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)[M]. 北京:人民军医出版社,2013:1.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知:化学药和生物制品卷(2010 年版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:1.
- [8] 韩吉,梁宇,姜明燕. 我院超说明书用药情况分析 with 分级管理[J]. 中国药房,2013,24(14):1318-1320.

[收稿日期]2014-02-10