

## 2018 年成都市妇女儿童中心医院门诊左乙拉西坦的使用合理性分析

岳山岚, 陈文文, 帅淑平, 李 根, 张 继

电子科技大学医学院附属妇女儿童医院 成都市妇女儿童中心医院, 四川 成都 611731

**摘 要:** 目的 对成都市妇女儿童中心医院门诊左乙拉西坦的使用情况进行分析, 为临床合理用药提供参考。方法 收集成都市妇女儿童中心医院门诊 2018 年包含左乙拉西坦的处方, 并进行统计分析; 结果 共收集处方 172 张, 4 岁以下患儿 88 例, 构成比为 51.16%; 诊断为癫痫的共 144 张, 构成比为 83.72%; 172 张处方中选用左乙拉西坦口服溶液的有 60 例; 剂量  $<10$  mg/kg 的 60 例, 构成比为 34.88%; 单药治疗的患儿共 132 例, 构成比为 76.74%; 不合理处方共 36 张, 主要为诊断不合理, 构成比为 16.28%。结论 成都市妇女儿童中心医院门诊左乙拉西坦的使用在患儿年龄及单药治疗方面存在超说明书用药现象, 有循证学依据, 但对于这类超说明书用药应当加强管理; 剂型选择基本合理; 因未及时更新临床诊断, 有少数用药与诊断不一致的处方; 用法用量基本合理, 少数处方的用药频率存在与说明书不一致的现象, 建议通过在门诊开展处方前置审核来尽量减少此类处方的出现。

**关键词:** 左乙拉西坦; 癫痫; 小儿; 超说明书用药; 处方分析

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)10-3154-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.056

## Analysis on reasonable use of levetiracetam in outpatient of Chengdu Women and Children's Hospital in 2018

YUE Shan-lan, CHEN Wen-wen, SHUAI Shu-ping, ZHANG Ji

Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China

**Abstract: Objective** To analyze the use of levetiracetam in outpatient of Chengdu Women and Children's Hospital, so as to provide references for the reasonable application of levetiracetam. **Methods** The prescriptions which contained levetiracetam were collected and statistically analyzed in outpatient of Chengdu Women and Children's Hospital in 2018. **Results** 172 Pieces of prescriptions were collected. There were 88 prescriptions for children under 4 years old, accounted for 51.16%. 144 Pieces of prescriptions were diagnosed with epilepsy, accounted for 83.72%. There were 60 children treated with levetiracetam oral solution. 60 Pieces of prescriptions for dosage under 10 mg/kg, accounted for 34.88%. There were 132 cases of children who received levetiracetam monotherapy, accounting for 76.74%. There were 36 cases of unreasonable prescriptions, and most of them were mainly unreasonable diagnose (16.28%). **Conclusion** The use of levetiracetam in outpatient of Chengdu Women and Children's Hospital has some off-label application in age and levetiracetam monotherapy. The off-label drug use is based on evidences. It is still necessary to manage the off-label drug use strengthenly, and the clinical rational levetiracetam use should be promoted. The chose of dosage forms is reasonable mostly. There are a few irrational prescriptions due to the outdated clinical diagnosis. The dosage were reasonable on the whole, except a few prescriptions not agree with dispensatory in frequency of administration. The irrational prescriptions are prospected to be decreased though pre-prescription review.

**Key words:** levetiracetam; epilepsy; children; off-label use; analysis of prescriptions

左乙拉西坦的化学名为 (S)- $\alpha$ -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺, 商品名为开浦兰, 属于乙酰吡咯烷类化合物<sup>[1]</sup>。该药物于 1999 年获批在美国和欧盟上

市; 2005 年美国 FDA 批准左乙拉西坦可用于  $\geq 4$  岁儿童局灶性癫痫病的添加治疗; 2006 年该药被欧盟批准可用于  $>16$  岁儿童局灶性发作的单药治疗;

收稿日期: 2019-03-12

基金项目: 成都市科技局科技惠民技术研发项目 (2015-HM01-00136-SF)

作者简介: 岳山岚, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: yueshanlan2013@163.com

2007年被欧盟批准可用于>6~12岁儿童原发性全面强直阵挛的添加治疗;2012年1月美国FDA批准该药物可用于1月龄以上婴幼儿癫痫的治疗。左乙拉西坦自从2007年3月10日在中国上市以来,虽然被批准的适应症为成人及4岁以上儿童部分性癫痫发作的加用治疗,但是目前国内用于4岁以下儿童癫痫患者单药或添加治疗的案例也屡见不鲜。对于这部分患者使用左乙拉西坦治疗后的疗效及安全性研究尚无充足的资料。成都市妇女儿童中心医院儿童神经内科作为成都市重点学科,专科门诊每年诊治患儿近8万人次,承担了全省及中西部地区癫痫儿童的诊治工作。因此分析本院门诊左乙拉西坦的使用情况具有一定的地区代表性,其使用合理性分析对临床具有一定的参考意义。本院使用的左乙拉西坦制剂共两种,左乙拉西坦片和左乙拉西坦口服溶液,本研究主要对2018年1月—2018年12月使用左乙拉西坦的处方进行统计分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集成都市妇女儿童中心医院门诊药房2018年1月—2018年12月包含左乙拉西坦的处方,共收集处方172张,其中男84张,女88张,患儿最小6个月6天,最大12岁。

### 1.2 方法

分别对患儿基本情况、诊断类型、剂型选择、用法用量及药物联用情况进行统计分析。通过门诊电子处方系统检索各处方ID号,查询患儿既往就诊史及药物合用情况。

### 1.3 合理性评判标准

左乙拉西坦使用的合理性参考左乙拉西坦片和左乙拉西坦口服溶液的药品说明书、中国国家处方集:化学药品与生物制品卷(儿童版)<sup>[2]</sup>、《临床诊疗指南:癫痫病分册(2015修订版)》中关于适应症和用法用量的内容。

## 2 结果

### 2.1 患儿基本情况

收集到172张处方,所有患者中年龄最小的为6个月6天,最大的12岁,<4岁的有88例,构成比为51.16%,4~12岁的有84例,构成比为48.84%,见表1。

### 2.2 诊断类型

172张处方中诊断为癫痫的共144张,构成比为83.72%,诊断为热性惊厥的共24张,构成比为

13.95%,另有诊断为婴儿痉挛、精神发育迟缓4例,构成比为2.32%,见表2。

### 2.3 剂型选择

左乙拉西坦说明书中推荐20 kg以下的儿童,为了精确调整剂量,起始治疗应使用口服溶液。在本研究纳入的处方中,共有60例选择左乙拉西坦口服溶液,所有患儿中,20 kg以下的共108例,其中使用左乙拉西坦口服溶液的共56例,构成比为51.85%,20 kg以上的患儿共64例,除4例服用左乙拉西坦口服溶液外,其他均服用左乙拉西坦片进行治疗。见表3。

表1 患儿年龄分布

Table 1 Age distribution of children

| 年龄    | n/例 | 构成比/%  |
|-------|-----|--------|
| <4岁   | 88  | 51.16  |
| 4~12岁 | 84  | 48.84  |
| 合计    | 172 | 100.00 |

表2 诊断类型分布

Table 2 Diagnosis type distribution

| 诊断类型        | n/例 | 构成比/%  |
|-------------|-----|--------|
| 癫痫          | 144 | 83.72  |
| 热性惊厥        | 24  | 13.95  |
| 婴儿痉挛、精神发育迟缓 | 4   | 2.32   |
| 合计          | 172 | 100.00 |

表3 剂型选择

Table 3 Dosage form selection

| 剂型        | 体质量/kg | n/例 | 构成比/%  |
|-----------|--------|-----|--------|
| 左乙拉西坦口服溶液 | <20    | 56  | 51.85  |
|           | ≥20    | 4   | 2.32   |
| 左乙拉西坦片    | <20    | 52  | 30.23  |
|           | ≥20    | 60  | 34.88  |
| 合计        |        | 172 | 100.00 |

### 2.4 用法用量

左乙拉西坦说明书中推荐用药频率为2次/d,在本研究纳入的处方中,除4例患儿1次/d,8例患儿3次/d外,其余160例均为2次/d。说明书中针对不同体质量患儿推荐用量分别为:50 kg以下且年龄在4~17岁的儿童及青少年起始治疗剂量

为 10 mg/kg, 2 次/d; 根据耐受性及临床效果剂量可增至 30 mg/kg, 2 次/d; 应尽量使用最低有效剂量; 体质量 $\geq 50$  kg 的按照成人剂量。172 张处方中除 4 例体质量为 50 kg, 其余患儿均在 50 kg 以下, 通过计算得到每例患儿左乙拉西坦的剂量, 最小的剂量为 5 mg/kg, 最大的剂量为 25 mg/kg, 见表 4。

## 2.5 药物联用

单药治疗的有 132 例, 构成比为 76.74%, 两药联用的有 36 例, 构成比为 20.93%, 三药联用的有 4 例, 构成比为 2.32%, 大部分服用左乙拉西坦的患儿无药物联用情况, 见表 5。

## 2.6 左乙拉西坦使用的合理性

在本次研究收集到的 172 张处方中, 不合理处方共 36 张, 占比为 20.93%, 其中诊断不合理的构成比为 16.28%, 用法用量不合理的为 4.65%。另有部分超说明书用药的处方, 包括左乙拉西坦单药治疗和超年龄使用两种情况, 见表 6。

表 4 剂量分布

Table 4 Dosage distribution

| 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/例 | 构成比/%  |
|---------------------------|-----|--------|
| <10                       | 60  | 34.88  |
| 10~30                     | 112 | 65.12  |
| 合计                        | 172 | 100.00 |

表 5 药物联用情况

Table 5 Combination of levetiracetam

| 联用情况 | n/例 | 构成比/% |
|------|-----|-------|
| 单药治疗 | 132 | 76.74 |
| 两药联用 | 36  | 20.93 |
| 三药联用 | 4   | 2.32  |

表 6 左乙拉西坦使用的合理性

Table 6 Rationality of levetiracetam use

| 类别     | 具体分类    | n/例 | 构成比/% |
|--------|---------|-----|-------|
| 超说明书处方 | 单药治疗    | 132 | 76.74 |
|        | 超年龄     | 88  | 51.16 |
| 不合理处方  | 诊断不合理   | 28  | 16.28 |
|        | 用法用量不合理 | 8   | 4.65  |

## 3 讨论

### 3.1 基本情况

由患儿基本情况统计分析结果可知, 4 岁以下

患儿所占比例与 4 岁以上患儿接近, 但是左乙拉西坦说明书中明确推荐该药用于成人及 4 岁以上儿童部分性发作的加用治疗, 关于 4 岁以下患儿用药的安全性及有效性说明书显示并未有充足的资料。然而该用药方法并非无循证学依据。早于 2012 年, 美国 FDA 批准该药物可用于 1 月龄以上婴幼儿癫痫的治疗, 《中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷(儿童版)》也推荐左乙拉西坦可用于 1 月龄以上患者的添加治疗<sup>[2]</sup>。近年来也有不少关于 4 岁以下患儿服用左乙拉西坦的有效性及安全性研究。

一项来自欧洲的多中心研究纳入了 101 例婴幼儿, 患儿平均年龄为 6 个月, 且最大年龄不超过 11 个月, 使用左乙拉西坦进行单药或联合治疗各种类型的癫痫后, 其有效控制率高达 71.8%, 在安全性方面也未发现与药品说明书所列不同的不良反应, 患儿均可耐受<sup>[3]</sup>。虽有 6 例患儿死亡但其死亡原因均与药物无关。另有一份关于左乙拉西坦在儿童中应用的系统性评价<sup>[4]</sup>, 该评价共纳入 10 个随机对照试验, 10 个开放式研究, 8 个回顾性研究及 10 个病例分析, 纳入的患儿年龄范围为 0~16 岁, 结果表明在疗效与安全性方面, 左乙拉西坦与其他抗癫痫药物一致。国内也进行过相似的研究, 甘川<sup>[5]</sup>通过调阅重庆医科大学附属儿童医院 2010 年 5 月—2012 年 2 月确诊为癫痫的患儿资料, 共纳入 70 例患儿进行自身对照的回顾性研究。患儿年龄均在 1 个月~1 岁, 服药情况包括单药治疗及药物联用, 通过服药后 7 个月的随访结果显示, 总有效率为 72.30%, 无效率为 27.7%, 不良发应主要表现为食欲减退、睡眠障碍等, 大部分患儿可耐受, 有 3 例患儿因不能耐受而停药, 无患儿因药物不良反应而死亡。另一项在 56 例<3 岁婴幼儿癫痫患儿中开展的观察研究结果显示, 在用左乙拉西坦进行治疗后, 癫痫的完全控制率可达 51.78%, 有效率达 26.78%<sup>[6]</sup>。所有不良反应均轻微可耐受, 无因不良反应中止治疗者。上述文献均表明左乙拉西坦抗癫痫治疗在 4 岁以下患儿中具有一定的疗效及安全性。但是相关的研究资料仍然较少, 特别是左乙拉西坦新生儿抗癫痫治疗中的疗效及安全性研究尚属罕见。

4 岁以下患儿服用左乙拉西坦进行抗癫痫治疗在国内仍然属于超说明书用药, 但有循证学证据支持。该用药方案已在本院进行超说明书用药备案, 建议医师在开具此类处方时, 应告知患儿家属并签订患者知情同意书。

### 3.2 诊断类型

由诊断相符性统计分析结果可知, 83.72%处方诊断为癫痫。左乙拉西坦说明书中的适应症为成人及4岁以上儿童癫痫患者部分性发作的添加治疗。国内相关指南推荐左乙拉西坦可作为一线药物用于全面强直阵挛发作、肌阵挛发作、局灶性发作的治疗, 也可用于上述发作类型的添加治疗<sup>[7]</sup>。因此处方诊断基本与用药结果相符。另有诊断为热性惊厥的24例, 婴儿痉挛、神经发育迟缓的4例, 研究显示大部分癫痫患儿临床表现出热性惊厥、痉挛、神经发育迟缓等共有症状<sup>[8]</sup>, 进一步查询处方系统后发现, 上述患儿均有癫痫就诊史, 初次就诊时医师以热性惊厥、婴儿痉挛或神经发育迟缓为诊断录入系统中, 确诊为癫痫后未及时修改诊断导致用药与处方诊断不一致, 因此建议临床医师在开具处方时应当及时更新诊断, 以确保用药与诊断的相符。

### 3.3 剂型选择

目前本院在用的左乙拉西坦剂型包括片剂和口服溶液两种, 规格分别为0.25 g和100 mg/mL。由剂型选择统计分析结果可知, 172张处方中选用左乙拉西坦口服溶液的有60例, 其中20 kg以下的有56例, 占有20 kg以下患儿的比例为51.85%。左乙拉西坦说明书中推荐20 kg以下儿童可服用左乙拉西坦口服溶液进行起始治疗以使剂量精确。由于无法单从处方中看出患儿用药持续时间, 因此也无法判断其他服用左乙拉西坦片剂且20 kg以下的患儿是否处于治疗初始阶段。通过查阅处方可知, 大部分20 kg以下患儿左乙拉西坦片用量为0.125 mg/次或0.25 mg/次, 可以通过吞服半片或整片实现精确剂量, 但仍有8例0.188 mg/次及4例0.083 mg/次的剂量难以精确实施, 建议这12例患儿可选择左乙拉西坦口服溶液提高服药剂量的精确性。在有剂型选择的情况下, 临床医师也应从患儿顺应性及剂量精确性出发来选择最佳药物剂型。

### 3.4 用法用量

用法用量统计分析结果显示除4例患儿1次/d, 及8例患儿3次/d外, 其余患儿的服药频率均为2次/d, 与左乙拉西坦说明书中推荐用药频率相一致。从说明书中可知左乙拉西坦在4~12岁儿童体内血浆半衰期为6.0 h, 在婴幼儿(1个月~4岁)体内血浆半衰期为5.3 h, 24~30 h后可达稳态血药浓度, 因此无需增加用药频率, 为了避免用药频率过高引发药物过量及无法耐受的不良反应, 建议临

床用药频率严格按照说明书执行。

根据表4结果可知, 所有处方的剂量均在30 mg/kg以下, 基本符合左乙拉西坦说明书中对用量的规定。其中有60例患儿剂量在10 mg/kg以下, 由于单从处方中无法查阅患儿的肾功能状况, 因此不能判断剂量是否因肾功能受损而进行了调整。虽然左乙拉西坦说明书中提到本药物吸收完全且剂量与血药浓度呈线性相关, 可根据口服剂量进行血药浓度的预测, 个体内和个体间差异小。但是汪洋等<sup>[9]</sup>开展的研究显示国内儿童体内左乙拉西坦清除率与国外儿童及国内成人均不同, 且当日剂量相同时, 个体间的血药浓度也存在显著差异<sup>[10]</sup>, 而国内关于左乙拉西坦有效血药浓度范围也存在争议。因此近年来, 如何在中国儿童中进行左乙拉西坦的群体药动学研究, 建立模型, 进而实现国内儿童使用左乙拉西坦进行抗癫痫治疗的个体化用药方案已经成为研究趋势。

### 3.5 药物联用

目前国内只批准了左乙拉西坦在癫痫部分性发作中的加用治疗, 但是结合联用情况统计分析结果可以看出, 本院单药治疗比例高达76.74%。查阅文献可知, 国内指南推荐左乙拉西坦可用于部分性发作的单药治疗及各种类型全面性发作时的单药治疗<sup>[7]</sup>。国内外关于左乙拉西坦单药治疗有效性及安全性的研究也有很多。如王红梅等<sup>[11]</sup>在57例部分性癫痫患儿中开展的, 以左乙拉西坦单药治疗为试验组, 左乙拉西坦添加治疗为对照组的研究结果显示, 左乙拉西坦单药治疗组总有效率为68.09%, 对照组有效率为30.00%, 两组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 且两组的药物不良反应发生率无明显差异, 安全性较高。Coppola等<sup>[12]</sup>在21例患儿中开展的观察性研究结果显示, 使用左乙拉西坦进行单药治疗时, 其有效率可高达90.5%。而王建等<sup>[13]</sup>开展的随机对照研究结果显示, 与传统抗癫痫药物卡马西平相比, 左乙拉西坦组的治疗效果并无明显差异, 且左乙拉西坦明显改善患儿的认知功能( $P<0.05$ )。上述文献均显示出左乙拉西坦单药治疗的有效性和安全性。

综上所述, 成都市妇女儿童中心医院门诊左乙拉西坦的使用在患儿年龄及是否单独使用两方面存在超说明书用药的现象。超说明书用药并不等同于不合理用药, 是由于药品说明书的更新落后于临床医学实践的发展造成的, 特别是儿童用药信息的缺乏, 导致超说明书用药在儿科中普遍存在, 其存在

有一定的必要性及合理性<sup>[14]</sup>。但同时超说明书用药也增加了不良反应发生的几率,在患者或家属未签订知情同意书的情况下超说明书用药也可能引发医疗纠纷。如本研究在后续调查中发现了一系列问题,包括部分患儿家属对超说明书用药情况并不知晓,患者知情同意书利用率较低;超说明书用药的安全性缺乏后续评价。针对上述问题建议医院尽快建立更完善的超说明书用药管理体系,如对超说明书用药按照用法用量、超适应症等进行分级管理<sup>[15]</sup>,不同级别的用药对应不同的管理流程;对超说明书用药的处方定期进行点评,临床药师对已经备案的超说明书用药应当持续关注并监测不良反应,门诊药师在药品发放中对患者反馈的不良反应及时上报。在下一步研究中还可开展门诊处方前置审核<sup>[16]</sup>,来避免剂型选择不合理,诊断与药品不符等不适宜处方的出现;开展院内儿童左乙拉西坦的群体药动学研究,为左乙拉西坦的个体化用药提供参考。

#### 参考文献

- [1] 田国红, 赵忠新. 左乙拉西坦——一种具有全新作用机制的抗癫痫新药 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(10): 782-786.
- [2] 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.
- [3] Arzimanoglou A, Löscher C, Garate P, et al. Safety of levetiracetam among infants younger than 12 months—results from a European multicenter observational study [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(3): 368-375.
- [4] Weijenberg A, Brouwer O F, Callenbach P M C. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: a systematic review [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(5): 371-382.
- [5] 甘 川. 左乙拉西坦治疗婴儿癫痫疗效及安全性初探——附 70 例临床资料分析及文献回顾 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [6] 程 艳, 谭忠友, 何扬帆, 等. 左乙拉西坦单药治疗婴幼儿癫痫 56 例临床观察 [J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(11): 1022-1024.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南: 癫痫分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 3.
- [8] 杜丽君. 癫痫儿童共患病的临床研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(4): 122-123.
- [9] 汪 洋, 张华年, 徐 华, 等. 左乙拉西坦在癫痫患儿中的群体药动学研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015(3): 184-190.
- [10] 王 俊, 张华年, 陈渝军, 等. 儿童体内左乙拉西坦血药浓度与单药治疗临床疗效的关系 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(6): 476-480.
- [11] 王红梅, 王晓慧, 方 方, 等. 左乙拉西坦口服液治疗儿童部分性癫痫的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(19): 1753-1755, 1762.
- [12] Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial [J]. *Brain Dev*, 2007, 29(5): 281-284.
- [13] 王 建, 周 刚. 左乙拉西坦对小儿癫痫患者认知功能的影响 [J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2438-2440.
- [14] Frattarelli D A, Galinkin J L, Green T P, et al. Off-label use of drugs in children [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(3): 563-567.
- [15] 王 颖, 谭湘萍, 司徒冰. 我院超说明书用药的分级管理研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(10): 1306-1310.
- [16] 冀召帅, 宋微微, 艾 超. 处方前置审核模式的实践与评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(16): 1743-1746.