

BRAvO 评估表指导门诊儿科癫痫患者超说明书用药的风险获益管理研究[△]

李 想*,周 静,陈 刚[#],陈建坤,朱雯雯,袁玉丽(武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院药学部,湖北 孝感 432000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)03-0358-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.022



摘 要 目的:以儿童癫痫为研究病种,调研该院门诊儿科患者面临的超说明书用药情况,建立门诊儿科超说明书用药风险获益评估体系。方法:对2021—2022年该院儿科诊断为癫痫的1400例患者的门诊处方进行分析,运用Logistic回归分析推测影响儿童癫痫患者超说明书用药的独立因素,并使用“Benefit and Risk Assessment for Off-label Use”(BRAvO)评估表对托吡酯超说明书用药进行分析。结果:1400例门诊急诊癫痫患儿中,共有112例超说明书用药。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄和用药品种数是癫痫患儿超说明书用药的独立影响因素。运用BRAvO评估表确定了托吡酯在2岁以下儿童使用的有效性,但是未确定具体给药剂量。结论:超说明书用药仍然是门诊儿科患者面临的主要问题,BRAvO评估表可为门诊儿科超说明书用药提供决策,规范儿科超说明书用药,降低超说明书用药风险。
关键词 BRAvO评估表;门诊儿科患者;超说明书用药;风险获益评估

Risk and Benefit Management Study of BRAvO Assessment Scale in Guiding Off-Label Drug Use in Outpatient Pediatric Patients with Epilepsy[△]

LI Xiang, ZHOU Jing, CHEN Gang, CHEN Jiankun, ZHU Wenwen, YUAN Yuli (Dept. of Pharmacy, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology/Xiaogan Center Hospital, Hubei Xiaogan 432000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Using pediatric epilepsy as the research disease, to investigate the off-label drug use in outpatient pediatric patients in the hospital, and to establish a risk and benefit assessment system for off-label drug use in outpatient pediatrics. **METHODS:** The outpatient prescriptions of 1400 patients diagnosed with epilepsy in the pediatrics of the hospital from 2021 to 2022 were analyzed, Logistic regression analysis was used to predict the independent factors affecting off-label drug use in pediatric epilepsy patients, the Benefit and Risk Assessment for Off-label Use (BRAvO) assessment scale was used to analyze the off-label use of topiramate. **RESULTS:** Among 1400 children with epilepsy in outpatient and emergency treatment, there were 112 cases of off-label drug use. Results of multivariate Logistic regression analysis showed that age and number of medication varieties were independent influencing factors on off-label drug use in children with epilepsy. The effectiveness of topiramate for children under 2 years was determined by using the BRAvO assessment scale, but the specific administration dosage was not determined. **CONCLUSIONS:** Off-label drug use remains a major problem for outpatient pediatric patients, the BRAvO assessment scale may provide decision-making for off-label drug use in outpatient pediatrics, standardize pediatric off-label drug use, and reduce the risk of off-label drug use.

KEYWORDS BRAvO assessment scale; Outpatient pediatric patients; Off-label drug use; Risk and benefit assessment

超说明书用药,即“药品未注册用法”,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药品说明书之内的用法。超说明书用药的具体含义包括给药剂量、

适应人群、适应证或给药途径与药品说明书不同^[1]。超说明书用药在儿科的药物治疗中是非常普遍的现象,目前我国儿童专科医院的数据显示该现象在儿科门诊发生的概率为53%~82.7%^[2-3]。2020年欧洲儿科学会、欧洲围产期和儿科药理学学会的联合声明中建议,如果益处大于风险,对儿童开具超药品说明书的处方应该被认为是合理的和临床适宜的^[4]。2021年8月20日通过的《中华人民共和国医师法》也首次将超说明书用药写入法条,其中明确规定了在无有效或更好的治疗

△ 基金项目:孝感市自然科学计划项目(No. XGKJ2020010021)

* 主管药师,硕士。研究方向:免疫药物治疗和抗感染药物治疗。

E-mail:360659335@qq.com

[#] 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:医院药学和药物经济学。

E-mail:770981534@qq.com

手段的情况下,在获得患者明确的知情同意后,可以采用药品说明书未明确但有循证医学证据的药品用法实施治疗。

癫痫是儿科神经系统最常见的疾病之一,2006 年的一份调查结果提示,全球约有 1 050 万儿童患有此类疾病^[5]。受制于医学伦理等相关问题,儿童这一特殊群体的药物研发一般很难进行^[6]。注册治疗儿童癫痫的药物仍然有限,且治疗儿童癫痫药物的耐药率逐年升高,导致儿童癫痫患者超说明书用药发生率高,存在极大的用药风险。近年来,学者们提出了许多药物获益风险评估的模型和工具^[7]。例如,欧洲药品管理局(EMA)开发的 PrOACT-URL^[8]和“the PhRMA Benefit-Risk Action Team framework”(BART 风险获益评估表)^[9]。2021 年,在 EMA 和 BRAT 框架的基础上,为儿童制定了超药品说明书应用风险获益(benefit and risk assessment for off-label use, BRAvO)评估表^[10]。由于该评估表应用方便和查询准确全面,尤其适合儿童这一特殊人群,目前已在欧洲多国应用,并被《2021 中国指南:儿科超说明书用药管理(英文版)》^[11]推荐使用。本研究通过对我院门诊儿童癫痫患者的处方进行统计分析,使用 BRAvO 评估表对儿童癫痫患者超说明书用药情况进行风险获益评估,以期为医疗机构规范儿科超说明书用药提供参考,从而降低儿科超说明书用药风险。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过合理用药监测(PASS)系统,收集 2021—2022 年于我院门诊就诊的 1 400 例儿童癫痫患者的病历资料。纳入标准:诊断为“癫痫”或包含“癫痫”字样的临床诊断,且符合《临床诊疗指南(癫痫病分册)》中的诊断标准^[12];年龄>0~<18 岁;处方开具抗癫痫药。排除标准:病历资料不全者,如性别、年龄等信息缺失;诊断含“癫痫”字样但处方中未开具抗癫痫药;合并严重基础疾病。

1.2 年龄分段标准

按照年龄,将患儿分为婴儿期(<1 岁)、幼儿期(1~<3 岁)、学龄前期(3~<6 岁)、学龄期(6~<12 岁)和青春期(12~<18 岁)。

1.3 超说明书用药判定方法

根据《超说明书用药专家共识》(2015 年),超说明书用药是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[13]。每张处方分别由 2 名主管药师(硕士学历)按照药品说明书点评判定是否存在超说明书用药及超说明书用药类型,全部完成后集中比对,意见不一致则由另外 1 名副主任药师和该 2 名主管药师一起复核,最终经医院超说明书用药管理小组确定。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析,采用 χ^2 检验,

并应用多因素 Logistic 回归分析推测儿童癫痫患者超说明书用药的独立影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 BRAvO 评估表

通过文献检索,阐明药物治疗方案选择、治疗有效性、治疗剂量推荐和治疗安全性方面的 4 个主要问题:(1)为何选用该方案,是否有其他替代方案;(2)有效性,该方案是否获得权威指南或专业书籍推荐;(3)安全性,主要面临的药物相关不良反应有哪些;(4)是否有不同年龄阶段推荐的剂量。最后,通过风险获益评估是否应该采取该超说明书用药方案。

2 结果

2.1 患者基本情况与联合用药情况

1 400 例符合纳入标准的儿童癫痫患者中,男性 858 例(占 61.29%),女性 542 例(占 38.71%);年龄最小的为 2 个月 4 d 的男性患儿,各年龄段患儿中男性均多于女性;共有 112 例患儿超说明书用药,其中男性 81 例(占男性患儿总数的 9.44%),女性 31 例(占女性患儿总数的 5.72%),见表 1。单一用药 1 141 例,二联用药 234 例,三联用药 23 例,四联用药 2 例,见表 2。

表 1 儿童癫痫患者的基本情况(例)

年龄段	使用抗癫痫药		超说明书用药	
	男性	女性	男性	女性
婴儿期	7	5	3	1
幼儿期	64	12	19	1
学龄前期	97	73	15	16
学龄期	467	292	24	6
青春期	223	160	20	7
合计	858	542	81	31

表 2 儿童癫痫患者的联合用药情况(例)

年龄段	单一用药	二联用药	三联用药	四联用药
婴儿期	10	2	0	0
幼儿期	63	13	0	0
学龄前期	121	49	0	0
学龄期	622	119	16	2
青春期	325	51	7	0
合计	1 141	234	23	2

2.2 超说明书用药情况

112 例超说明书用药患者中,婴儿期和幼儿期患者超说明书用药率较高,分别为 33.33%和 26.32%,主要表现为超年龄给药;学龄期患者超说明书用药率最低,为 3.95%,见表 3。超说明书用药涉及的药品包括艾司唑仑片、咪达唑仑注射液、可乐定透皮贴片、奥卡西平片、托吡酯片、吡仑帕奈片、左乙拉西坦片、丙戊酸钠口服溶液;其中,艾司唑仑片的超年龄用药率最高,托吡酯片的超剂量用药率最高,可乐定透皮贴片的超频次用药率最高,咪达唑仑注射液的超适应证用

表 3 各年龄段患者抗癫痫药超说明书用药类型分布

年龄段	使用抗癫痫药/例	超说明书用药类型/例(%)				超说明书用药/例(%)
		超年龄	超剂量	超频次	超适应证	
婴儿期	12	4 (33.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.33)
幼儿期	76	20 (26.32)	2 (2.63)	0 (0)	0 (0)	20 (26.32)
学龄前期	170	23 (13.53)	1 (0.59)	7 (4.12)	0 (0)	31 (18.24)
学龄期	759	2 (0.26)	0 (0)	25 (3.29)	6 (0.79)	30 (3.95)
青春期	383	0 (0)	0 (0)	23 (6.01)	7 (1.83)	27 (7.05)
合计	1 400	49	3	55	13	112

注:部分患者存在 2 种及以上超说明书用药类型。

表 4 超说明书用药涉及的抗癫痫药品种

药品	使用抗癫痫药/例次	超说明书用药/例次(%)	超说明书用药类型/例次(%)			
			超年龄	超剂量	超频次	超适应证
丙戊酸钠口服溶液	624	13 (2.08)	0 (0)	0 (0)	13 (2.08)	0 (0)
左乙拉西坦片	608	41 (6.74)	25 (4.11)	0 (0)	16 (2.63)	0 (0)
托吡酯片	133	25 (18.80)	8 (6.02)	2 (1.50)	15 (11.28)	0 (0)
奥卡西平片	14	8 (57.14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (57.14)
吡仑帕奈片	146	22 (15.07)	14 (9.59)	1 (0.68)	7 (4.79)	0 (0)
艾司唑仑片	2	2 (100.00)	2 (100.00)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咪达唑仑注射液	1	1 (100.00)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100.00)
可乐定透皮贴片	8	8 (100.00)	0 (0)	0 (0)	4 (50.00)	4 (50.00)

注:部分药品存在 2 种及以上超说明书用药类型。

药率最高,见表 4。

2.3 超说明书用药的影响因素

根据年龄将癫痫患儿分为婴幼儿组(<3 岁)、学龄前期以上组(3~<18 岁)。经过 χ^2 检验得出,癫痫患儿年龄($\chi^2 = 47.39, P < 0.01$)、用药品种数($\chi^2 = 32.46, P < 0.01$)、性别($\chi^2 = 6.249, P < 0.05$)均与癫痫患儿超说明书用药相关。将上述

3 个因素作为自变量,将是否超说明书用药作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄($OR = 0.179, P < 0.01$)、用药品种数($OR = 2.54, P < 0.01$)是影响癫痫患儿超说明书用药的独立因素,说明年龄和用药品种数对癫痫患儿是否超说明书用药有影响,婴幼儿及联合使用多种抗癫痫药的患者更易发生超说明书用药,见表 5。

表 5 抗癫痫药超说明书用药多因素 Logistic 回归分析

因素	特征	病例数	超说明书用药					
			病例数(%)	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
年龄/岁	<3	88	24 (27.27)	-1.718	0.273	39.621	<0.01	0.179(0.105~0.306)
	3~<18	1 312	88 (6.71)					
性别	男性	858	81 (9.44)	0.237	0.229	1.068	0.301	1.267(0.809~1.986)
	女性	542	31 (5.72)					
用药品种数/种	1	1 141	67 (5.87)	0.932	0.173	28.948	<0.01	2.540(1.809~3.568)
	2	234	42 (17.95)					
	3	23	2 (8.70)					
	4	2	1 (50.00)					

2.4 利用 BRAvO 评估表对儿科患者超药品说明书使用托吡酯进行评估

本研究选取托吡酯作为示例,利用 BRAvO 评估表从治疗方案选择、治疗有效性、治疗剂量推荐和治疗安全性 4 个方面对儿科患者超药品说明书使用托吡酯进行风险获益评估,确定了托吡酯治疗癫痫的有效性;但是在临床实际使用中,要注意其 2 岁及以上的儿童剂量是否能安全应用于超年龄人群,虽然已有相关研究将药品说明书推荐剂量应用于 2 岁以下儿童,但仍然建议在有条件下进行血药浓度监测;在药品不良反应监测方面,除了关注感觉异常、意识不清、疲劳、头晕和味觉改变等常见不良反应,对于可能出现的罕见和严重不良反应如代谢性酸中毒、肾结石、高热,也应提前告知患儿家属及医师,并且应加强监测其不良反应,见表 6。

3 讨论

我院 1 400 例门诊儿童癫痫患者中,共有 112 例超说明书用药,超说明书用药发生率为 8.00%,远低于欧洲 2 项研究报道的发生率(分别为 32%和 40.5%)^[33-34]。多因素 Logistic 回归分析结果显示,患儿的年龄和用药品种数会对癫痫患儿超说明书用药产生影响,与刘娟等^[35]关于抗癫痫药超说明书用药的影响因素研究结果相符,主要体现为婴幼儿较其他年龄段及联合使用多种抗癫痫药的患者更易发生超说明书用药,且新型抗癫痫药如左乙拉西坦片、托吡酯片、吡仑帕奈片等更易发生超年龄给药。呈现上述结果,可能是由于抗癫痫药在儿童群体中的研究数据缺乏和药品说明书更新繁琐及滞后等^[36]。从而导致临床治疗过程中新型抗癫痫药超药品说明书中年龄限

制使用的情况频繁发生,例如,托吡酯片限制在 2 岁以上儿童使用,吡仑帕奈片限制在 4 岁以上儿童使用,奥卡西平片限制用于 4 岁以上儿童癫痫部分发作病例的辅助治疗。

BRAvO 评估表主要是对超说明书用药方案进行循证查询引导,并利用查询的结果进行风险获益评估,从而评价该超说明书用药方案是否是真正循证意义上的利大于弊。托吡酯是临床常用的第 2 代抗癫痫药,美国 FDA 批准用于 2 岁以上儿童癫痫治疗和偏头痛预防,但是通过前期对我院门诊儿科抗癫痫处方点评,发现仍有<2 岁的儿童超说明书使用托吡酯。本研究运用 BRAvO 评估表阐明了在何种情况下需要超说明书使用托吡酯及其抗癫痫的有效性,但是其引起众多效应的具体机制仍不清楚,目前多认为与多种酶和受体产生作用相关,主要是阻断多种类型的离子通路,包括钠离子通路和钙离子通路^[37]。因此,在常规药品如丙戊酸钠和左乙拉西坦治疗效果不佳的前提下,基于患儿癫痫类型及取得家属知情同意,托吡酯可作为辅助用药加入抗癫痫治疗中。

现有的政策以及临床实践结果都支持经充分风险评估后超说明书用药,并且目前关于超说明书用药研究的重点不再是行使这种行为的权利,而在于超说明书用药的质量。根据文献研究,药师参与超说明书用药风险获益评估将大力提升医师以及药师在超说明书用药中的责任感,也充分说明药师应在超说明书用药风险获益评估中发挥重要作用^[38]。本研究运用 BRAvO 评估表,从治疗方案选择、治疗有效性、治疗剂量推荐和治疗安全性 4 个方面为临床医师提供完整的超说明书用药循证证据,同时提出药学监护及随访要点,从而有利于降低

表 6 儿科患者超药品说明书使用托吡酯抗癫痫的 BRAvO 评估情况

编号	方案选择	有效性	剂量推荐	安全性
1	中国国家药品监督管理局 (NMPA): 用于初诊为癫痫的患者的单药治疗或曾经联合用药现转为单药治疗的癫痫患者。用于成人及 2~16 岁儿童部分性癫痫发作的加用治疗	目前的研究提示,托吡酯治疗癫痫可能有多种机制:增强 γ -氨基丁酸受体,拮抗 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噻唑丙酸受体,选择性阻断钠离子通道和钙离子通道 ^[14-15]	对于 2~16 岁儿童,根据 NMPA 批准的药品说明书,加用治疗时,推荐日总剂量为 5~9 mg/kg,分 2 次服用。单药治疗时,推荐初始目标剂量范围为 100~400 mg/d	根据 NMPA 批准的药品说明书,常见的不良反应包括嗜睡、疲劳、头晕、共济失调、感觉异常、眼球震颤、视力模糊、厌食、恶心、味觉障碍和体重减轻
2	美国食品药品监督管理局 (FDA): 适应证包括局灶性或全身性强直-阵挛发作型癫痫的单药治疗或辅助治疗 (2 岁或以上),以及儿童 (2 岁或以上)或成人伦诺克斯-加斯托综合征患者的辅助治疗	一项针对 2 岁以下新生儿癫痫的小样本试验中,患儿接受托吡酯 $[n=41, 3\sim 9\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 或卡马西平 $[n=105, 5\sim 30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 治疗,患儿 6 个月时,托吡酯组和卡马西平组的癫痫发作减少率分别为 73% 和 63% ^[16]	对 2 岁及以下儿童癫痫患者血药浓度水平的评估报道很少 ^[17-19] ,血药浓度的适当范围尚未确定。在婴儿和儿童中,该药的清除率比成人高约 50% ^[20-24]	托吡酯在 1~36 月龄儿童使用中很少有严重到需要停药的不良反应。食欲减退和上呼吸道感染这 2 种非严重不良反应存在剂量依赖性 ^[25]
3	欧洲药品监督管理局: 6 岁以上癫痫的单药治疗以及 2 岁以上癫痫的联合治疗	一项关于托吡酯用于 2 岁以下儿童癫痫辅助治疗的回顾性研究提示,在 58 名婴儿中,55% 的患儿发作频率降低 50% 以上,其中 19% 的患儿再未发作(时间点未报告) ^[26]	仍然建议有条件的医疗机构监测托吡酯的血药浓度,因其有助于检查患者是否按时用药、评估托吡酯有效性和避免不良反应 ^[27]	在一项针对 47 名 6~60 月龄儿童的试验中,约 53% 的患儿出现了轻度至中度的嗜睡、厌食症和神经紧张 ^[28]
4	英国国家卫生与临床优化研究所指南指出,托吡酯可作为全面性强直-阵挛发作、强直或失张力发作、局灶性发作的一线药物治疗失败后备选药物或是联合治疗药物,对于失神发作性癫痫不作为推荐 ^[29]	—	—	在 24 个月以下的婴儿中,最常见的不良反应是上呼吸道感染、发烧、呕吐、嗜睡和厌食 ^[30]
5	2022 年昆士兰新生儿癫痫治疗的二线推荐 ^[31]	—	—	有报道指出,儿童可能出现脱水、高热和代谢性酸中毒。并且 1%~2% 的儿童在接受托吡酯治疗后出现了肾结石和肾钙质沉着症 ^[32]

注:“—”表示该方案中未提及。

儿科超说明书用药风险。

值得引起注意的是,本研究仍然存在一定的局限性,主要体现在 BRAvO 评估表是对超说明书用药进行循证查询,由于儿童作为研究群体的特殊性,可能存在部分原始研究文献质量不高、样本量不足,从而造成研究结果产生偏倚;同时,对其他抗癫痫药如吡仑帕奈进行 BRAvO 评估发现,可能由于儿童这一特殊群体的血药浓度监测开展相对不足,导致吡仑帕奈超儿童年龄用药的有效性和安全性循证相对不够充分,评估结果存在一定的局限性。因此,本研究最终确定以托吡酯为示例,阐释药师应该如何运用循证方法来进行儿科癫痫患者超说明书用药的风险获益评估,从而规范儿科超说明书用药,降低超说明书用药风险。

参考文献

[1] BAVDEKAR S B, GOGTAY N J. Unlicensed and off-label drug use in children[J]. J Postgrad Med, 2005, 51(4): 249-252.

[2] 张伶俐, 李幼平, 胡蝶, 等. 四川大学华西第二医院 2010 年儿科住院患儿超说明书用药情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 161-167.

[3] 郭春彦, 王晓玲. 大型综合儿童医院门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(2): 50-55.

[4] SCHRIER L, HADJIPANAYIS A, STIRIS T, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European academy of paediatrics and the European society for developmental perinatal and pediatric pharmacology[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(5): 839-847.

[5] GUERRINI R. Epilepsy in children [J]. Lancet, 2006, 367(9509): 499-524.

[6] PATSALOS P N, PERUCCA E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(8): 473-481.

[7] MT-ISA S, HALLGREEN C E, WANG N, et al. Balancing benefit

and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014, 23(7): 667-678.

[8] European Medicines Agency. Benefit-risk methodology [EB/OL]. [2024-01-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/support-research/benefit-risk-methodology>.

[9] NIXON R, DIERIG C, MT-ISA S, et al. A case study using the ProACT-URL and BRAT frameworks for structured benefit risk assessment[J]. Biom J, 2016, 58(1): 8-27.

[10] VAN DER ZANDEN T M, MOOIJ M G, VET N J, et al. Benefit-risk assessment of off-label drug use in children: the bravo framework[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(4): 952-965.

[11] MENG M, LIU E M, ZHANG B, et al. Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China(2021)[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 442.

[12] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南(癫痫病分册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 5-6.

[13] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.

[14] PATSALOS P N, LOUIS E K S. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs[M]. 3rd ed. Cambridge: Cambridge university press, 2018: 266-273.

[15] KOUBEISSI M Z, AZAR N J. Epilepsy board review: a comprehensive guide[M]. New York: Springer, 2017: 55-57.

[16] KIM J M, KWON S, SEO H E, et al. Long-term effectiveness and tolerability of topiramate in children with epilepsy under the age of 2 years: 4-year follow-up[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(6): 1078-1082.

[17] GROSSO S, GALIMBERTI D, FARNETANI M A, et al. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes [J]. Seizure, 2005, 14(3): 183-189.

(下转第 367 页)