拉考沙胺的药物不良事件信号挖掘与分析Δ

尹悦勤*,周朱珺,李成敏,徐　妮,娄月芬#(上海市第四人民医院药剂科,上海　200434)

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)10-1249-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.10.17

摘　要　目的　挖掘拉考沙胺的药物不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。**方法**　收集美国FDA不良事件报告系统2009年1月1日—2022年12月31日上报的拉考沙胺ADE数据,采用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法进行数据挖掘,利用《国际医学用语词典》(25.0版)ADE术语集中的系统器官分类(SOC)、首选术语(PT)进行分类统计。**结果**　共得到拉考沙胺ADE报告21 360份,包含203个ADE信号,涉及24个SOC,其中19个信号未被其药品说明书记录。发生频次排名前5位的PT分别为用药过量、装置使用过程中的技术性错误、产品使用问题、有意误用产品、治疗中断;信号强度排名前5位的PT分别为癫痫表现类型变化、先天性口角降肌发育不全、多重耐药性、脑手术、迷走神经刺激器植入。其药品说明书未记录的ADE包括先天性口角降肌发育不全、多重耐药性、线粒体DNA突变、分裂性身份识别障碍、先天性外耳异常等。**结论**　对于拉考沙胺发生频次多且药品说明书已记录的ADE,如心动过缓、房室传导阻滞等,临床在治疗期间应根据患者情况适时调整剂量,避免出现严重的ADE;对于新的可疑的ADE(如先天性口角降肌发育不全、线粒体DNA突变、过熟儿、分裂性身份识别障碍、色素尿、行为障碍、分离性障碍等)应警惕和识别,以确保患者用药安全。

关键词　拉考沙胺;药物不良事件;药物不良反应;信号挖掘

Mining and analysis of adverse drug event signals of lacosamide

YIN Yueqin, ZHOU Zhujun, LI Chengmin, XU Ni, LOU Yuefen (Dept. of Pharmacy, Shanghai Fourth People's Hospital, Shanghai 200434, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To mine adverse drug event (ADE) signals of lacosamide, and to provide references for clinically safe drug use. **METHODS** ADE data for lacosamide reported to the United States FDA adverse event reporting system from January 1, 2009, to December 31, 2022, were collected. Data mining was conducted using the reporting odds ratio method and Bayesian confidence propagation neural network method. Classification statistics were performed using the system organ class (SOC) and preferred terms (PT) from ADE terminology set of *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (Version 25.0). **RESULTS** A total of 21 360 lacosamide ADE reports were received, identifying 203 ADE signals across 24 SOCs, with 19 signals not included in the drug's instruction. The top five PTs ranked by occurrence frequency were medication overdose, technical errors during device use, product use issues, intentional product misuse, and therapy discontinuation. The top five PTs ranked by signal strength were changes in seizure presentation type, congenital hypoplasia of depressor anguli oris muscle, multidrug resistance, brain surgery, and vagus nerve stimulator implantation. ADEs not recorded in the drug instruction included congenital hypoplasia of depressor anguli oris muscle, multidrug resistance, mitochondrial DNA mutation, dissociative identity disorder, and congenital auricular anomaly. **CONCLUSIONS** For lacosamide-induced ADEs that occur frequently and are already listed in the drug's instructions, such as bradycardia and atrioventricular block, the clinical application should be careful and attentive, adjusting the dosage timely according to the patient's condition to avoid severe ADEs. Newly discovered suspect ADEs, such as congenital hypoplasia of depressor anguli oris muscle, mitochondrial DNA mutation, overmature infant, dissociative identity disorder, pigmenturia, behavioral disorders, and dissociative disorders, should be vigilantly recognized to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS　lacosamide; adverse drug events; adverse drug reaction; signal detection

癫痫发作定义为大脑神经元异常过度或同步活动而出现的短暂体征和/或症状,这种异常电活动导致患者出现无意识和/或神经肌肉活动的障碍。癫痫发作的表现多样,包括短暂的运动障碍、感觉异常、认知功能受损、自主神经系统活动改变以及视觉干扰[1]。拉考沙胺

Δ **基金项目**　上海市第四人民医院学科助推计划科研项目(No. SY-XKZT-2020-1014)

* **第一作者**　药师。研究方向:临床药学。E-mail:yinyq0526@163.com

\# **通信作者**　主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:louyuefen@sina.cn

为新型的第三代抗癫痫药物，在局灶性癫痫的治疗中疗效显著，可通过选择性增强电压门控钠通道的慢失活来稳定神经细胞膜，从而减少癫痫发作的频率，降低发作的严重程度[2]。拉考沙胺自2008年在欧盟和美国获批上市以来，已成为癫痫患者部分性发作的有效治疗手段；2018年拉考沙胺在我国也获得上市批准，用于17岁及以上青少年和成人癫痫患者部分性发作（伴或不伴继发性全身性发作）的治疗。拉考沙胺具有选择性作用和剂量调整相对简单的优势，然而临床在使用中发现，在其高剂量或与其他抗癫痫药物合用时，患者可能会出现头痛、眩晕、恶心以及偶发的皮疹或过敏等不良反应（adverse drug reaction，ADR）[3]。因此，评估拉考沙胺在癫痫治疗中的安全性就显得尤为重要。目前，关于拉考沙胺的安全性研究只有少量文献进行了报道[4]，尚缺乏大数据的系统性分析，其在真实世界中的安全性有待更多研究论证。因此，本研究对拉考沙胺的药物不良事件（adverse drug event，ADE）信号进行挖掘与分析，评价其安全性，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究采用OpenVigil 2.1在线工具（http://open-vigil.sourceforge.net）检索美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库中2009年1月1日至2022年12月31日上报的拉考沙胺ADE报告。以“lacosamide”“Vimpat”为关键词，筛选以拉考沙胺为首要怀疑药物的ADE报告。

1.2 数据处理

参照《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（25.0版）药物ADE术语集中的首选术语（preferred term，PT）进行系统映射与汉化处理，并映射到对应的系统器官分类（system organ class，SOC），完成ADE国际术语统一化。同时，删除存疑和空白数据，以及与适应证直接有关的ADE。

1.3 数据筛选与统计分析

采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和贝叶斯可信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法进行挖掘。按比例失衡法四格表（表1）以及表2中的公式计算ROR值、95%置信区间（confidence interval，CI），然后根据表2中的阈值对每个PT进行判定，当同时满足2种算法的判定标准时视为生成1个ADE信号。该信号表明目标药物与目标ADE之间具有统计学关联。信号越强，代表关联性越强[5]，信号强弱分级标准见表3。

表1 比例失衡法四格表

项目	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表2 ROR法与BCPNN法计算公式及信号生成标准

方法	计算公式	参数说明
ROR法	$ROR=\frac{a/c}{b/d}$ $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$ 标准：$a\geqslant3$，且95%CI下限>1，则生成1个ADE信号	a为目标药物的目标ADE报告数； b为目标药物的其他ADE报告数； c为其他药物的目标ADE报告数； d为其他药物的其他ADE报告数； N（总样本数量）$=a+b+c+d$； γ、γ_{ij}为Dirichlet分布的参数； α_i、α、β_j、β为Beta分布的参数； SD为标准差； IC为信息成分值； $E(IC)$为信息成分值的期望值； $V(IC)$为信息成分值的方差； IC025为IC的95%CI下限； 设$\alpha=\beta=2$，$\gamma_{ij}=\beta_j=\alpha_i=1$
BCPNN法	$IC=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma=\gamma_{ij}\frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC)=\log_2\frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC)=\left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2\left[\frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{ij}}{(\alpha+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)}+\frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)}+\frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)}\right]$ $SD=\sqrt{V(IC)}$ 标准：$a\geqslant3$，且IC025>0，则生成1个ADE信号	

表3 ROR法与BCPNN法信号强弱分级标准

项目	弱信号(+)	中等强度信号(++)	高强度信号(+++)
ROR法	1<ROR−1.96SE<50	50≤ROR−1.96SE<1 000	ROR−1.96SE≥1 000
BCPNN法	0<IC025≤1.5	1.5<IC025≤3.0	IC025>3.0

SE：ROR的标准误；ROR−1.96SE：ROR的95%CI下限。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共检索到21 360份ADE报告。在已报告的ADE中，女性（50.40%）多于男性（38.75%）；年龄主要为19～49岁（20.50%）；上报国家以美国（63.65%）为主；严重ADE以住院或住院时间延长（30.91%）最多。结果见表4。

表4 拉考沙胺ADE报告的基本信息

基本信息	分类	ADE报告数/份	构成比/%
性别	男	8 277	38.75
	女	10 766	50.40
	不明或缺失	2 317	10.85
年龄	≤18岁	1 620	7.58
	19～49岁	4 379	20.50
	50～69岁	3 317	15.53
	≥70岁	2 041	9.56
	不明或缺失	10 003	46.83
上报国家（前6位）	美国	13 595	63.65
	德国	1 622	7.59
	日本	1 256	5.88
	法国	835	3.91
	英国	689	3.23
	中国	34	0.16
严重ADE	死亡	1 662	7.78
	致残	485	2.27
	危及生命	763	3.57
	住院或住院时间延长	6 602	30.91

2.2 ADE主要累及系统

本研究挖掘出203个ADE信号，累及24个SOC，主要包括各类神经系统疾病（46.80%），各类损伤、中毒及操作并发症（17.90%），精神病类（8.48%），全身性疾病及给药部位各种反应（5.70%），各种手术及医疗操作（4.49%）等。结果见表5。

表5 拉考沙胺ADE信号累及的SOC

SOC	信号数/个	例数	构成比/%
各类神经系统疾病	49	3 376	46.80
各类损伤、中毒及操作并发症	14	1 291	17.90
精神病类	29	612	8.48
全身性疾病及给药部位各种反应	12	411	5.70
各种手术及医疗操作	18	324	4.49
心脏器官疾病	12	301	4.17
妊娠期、产褥期及围生期状况	10	288	3.99
产品问题	2	132	1.83
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	6	132	1.83
各类检查	11	86	1.19
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	45	0.62
社会环境	3	37	0.51
胃肠系统疾病	6	37	0.51
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	36	0.50
眼器官疾病	3	25	0.35
血管与淋巴管类疾病	5	19	0.26
各种先天性、家族性、遗传性疾病	4	13	0.18
肝胆系统疾病	3	12	0.17
感染及侵染类疾病	1	12	0.17
代谢及营养类疾病	2	8	0.11
肾脏及泌尿系统疾病	2	8	0.11
耳及迷路类疾病	1	3	0.04
皮肤及皮下组织类疾病	1	3	0.04
生殖系统及乳腺疾病	1	3	0.04
合计	203	7 214	100

2.3 ADE风险信号检测结果

发生频次排名前5位的PT分别为用药过量、装置使用过程中的技术性错误、产品使用问题、有意误用产品、治疗中断；信号强度排名前5位的PT分别为癫痫表现类型变化、先天性口角降肌发育不全、多重耐药性、脑手术、迷走神经刺激器植入。结果分别见表6、表7。

2.4 新的可疑的ADR

本研究得到中等或高强度ADR信号33个，其中14个为拉考沙胺说明书已明确提及或相关的ADR，19个为新的可疑的ADR。新的可疑的ADR见表8。

3 讨论

3.1 ADE报告的基本信息分析

本研究共收集到21 360份拉考沙胺ADE报告，其报告数在2009－2022年呈波动上升趋势，尤其是2017年被欧洲药品管理局和美国FDA批准用于治疗≥4岁癫痫患者部分性发作以后[6]，其报告数快速增加。在已报告的性别中，女性多于男性，然而癫痫在男性和女性中的发病率差异并不明显[7]，提示女性患者使用拉考沙胺时可能更易出现ADE。患者年龄则主要集中在19岁以上人群，这可能与拉考沙胺2017年才被批准用于≥4岁

表6 发生频次排名前20位的风险信号

PT	例数	ROR的95%CI下限	BCPNN（IC025）
用药过量	359	3.62	0.30
装置使用过程中的技术性错误	358	2.14	2.14
产品使用问题	202	2.82	0.01
有意误用产品	177	4.67	0.75
治疗中断	129	9.01	1.74
平衡疾病	127	3.53	0.40
产品可获得性问题	125	22.49	3.04
复视	125	12.00	2.15
孕产妇在妊娠过程中的暴露	115	3.27	0.30
失忆症	104	3.26	0.31
攻击	102	3.85	0.56
心动过缓	96	3.96	0.61
异常行为	91	4.08	0.66
多重耐药性	84	74.19	4.77
对非适应证用药无效	80	3.58	0.50
头部损伤	75	5.89	1.22
妊娠	74	5.63	1.16
脑肿瘤	66	14.34	2.52
认知障碍	56	2.48	0.04
房室传导阻滞	55	14.29	2.55

表7 信号强度排名前20位的风险信号

PT	例数	ROR的95%CI下限	BCPNN（IC025）
癫痫表现类型变化	18	101.38	5.51
先天性口角降肌发育不全[a]	3	83.40	6.09
多重耐药性[a]	84	74.19	4.75
脑手术	55	59.36	4.52
迷走神经刺激器植入	5	47.84	5.07
脑叶切除术	3	42.75	5.24
心电图PR间期延长	15	32.83	4.05
跌倒发作	13	31.78	4.06
失张力发作	13	31.57	4.05
胶质母细胞瘤	23	29.44	3.76
线粒体DNA突变[a]	3	25.20	4.54
产品可获得性问题	125	22.49	3.03
海马硬化[a]	3	20.22	4.23
脑肿瘤手术	4	17.97	3.87
孕产妇在妊娠前的暴露	41	15.43	2.70
二度房室传导阻滞	25	15.02	2.78
脑肿瘤	66	14.34	2.50
房室传导阻滞	55	14.29	2.53
过熟儿[a]	3	13.24	2.53
似曾相识症	4	12.96	3.41

a：说明书中未描述。

癫痫患者部分性发作有关，这也与流行病学调查证实中青年是癫痫的易发年龄基本一致[8]。该结果也在一定程度上说明了本研究结果的可靠性。

3.2 ADE信号累及的SOC分析

本研究中，ADE信号共累及24个SOC，以各类神经系统疾病的信号数和报告数最多，提示临床应用该药时，医生和临床药师应关注各类神经系统疾病的ADE，告知患者用药期间出现的嗜睡、眩晕、震颤、平衡障碍等神经系统ADR一般比较轻微，会随着用药次数增加出现耐受而减轻，不必因出现此类ADR而停用拉考沙胺。

本研究中，拉考沙胺引起的房室传导阻滞、心脏骤

表8　拉考沙胺新的可疑的ADR

PT	例数	ROR-1.96SE	IC025	信号强度	SOC
先天性口角降肌发育不全	3	291.48	6.09	+++	各种先天性、家族性、遗传性疾病
多重耐药性	84	92.45	4.75	+++	全身性疾病及给药部位各种反应
线粒体DNA突变	3	79.80	4.54	+++	各种先天性、家族性、遗传性疾病
海马硬化	3	63.34	4.23	+++	各类神经系统疾病
过熟儿	3	40.67	2.53	+++	妊娠期、产褥期及围生期状况
分裂性身份识别障碍	3	33.77	3.40	+++	精神病类
躯体症状障碍	3	30.57	3.27	+++	精神病类
先天性外耳异常	3	15.26	2.34	++	耳及迷路类疾病
色素尿	5	14.33	2.24	++	肾脏及泌尿系统疾病
行为障碍	19	13.01	2.07	++	精神病类
分离性障碍	3	11.85	2.01	++	精神病类
先天性肾积水	4	11.89	2.00	++	各种先天性、家族性、遗传性疾病
脑电图异常	15	10.90	1.83	++	各类检查
脑挫伤	3	10.29	1.83	++	血管与淋巴管类疾病
乳头疾病	3	10.12	1.81	++	生殖系统及乳腺疾病
唇损伤	4	10.10	1.79	++	胃肠系统疾病
自身免疫性脑炎	3	8.83	1.63	++	各类神经系统疾病
舌损伤	3	8.57	1.60	++	胃肠系统疾病
消瘦	4	8.43	1.55	++	代谢及营养类疾病

停、心动过缓等ADR较多，其中与拉考沙胺相关的首要可疑死亡事件中，有18例患者因心脏停搏死亡，12例因心肌梗死死亡，7例因心力衰竭死亡，提示拉考沙胺所致的心脏ADE不容忽视。这可能与该药通过选择性增强电压门控钠通道的慢失活，而引起患者PR间期延长有关。对于存在心脏传导问题、合用对PR间期有影响药物或有严重心脏疾病的患者，建议在使用拉考沙胺前以及将剂量调整至维持剂量后均需检查心电图。此外，拉考沙胺引起精神病类ADE的信号数和报告数均位于第3位，虽然精神行为异常可能与该药可作用于钠离子通道有关[9]，但由于癫痫患者本身有较高的精神病症状发生风险[10]，因此用药后出现的精神病症状不一定与拉考沙胺有关，需注意甄别。

3.3　拉考沙胺ADE信号分类分析

FAERS数据库的上报内容除包括一切与药品有关的不利的和非预期的结果（如检查结果异常）、体征或疾病外，还包括偶然或故意的药物使用过程问题、药物剂量问题、药物滥用等导致的ADE，以及由于患者自身疾病等因素导致的ADE[11]，即药物直接导致的ADR及其他的ADE。因此本研究将挖掘到的ADE信号分为非ADR但发生频次较多的ADE、说明书记录的ADR和新的可疑的ADR共3类。

3.3.1　非ADR但发生频次较多的ADE

本研究发现，发生频次排名前5位的PT均为非ADR但发生频次较多的ADE，包括用药过量、装置使用过程中的技术性错误、产品使用问题、有意误用产品、治疗中断，其原因除可能与拉考沙胺有3种剂型（注射剂、片剂、口服溶液）容易出现误用有关外，也可能与拉考沙胺针对不同人群的用法用量不同，而且该药有起始推荐剂量、负荷剂量、维持剂量等不同用量，容易导致患者出现用药过量、产品使用问题、有意误用产品、治疗中断等非ADR的ADE。建议临床使用该药时，临床药师应加强审方，对用法用量不合理的医嘱及时驳回并提供建议，指导患者正确使用该药；同时，加强患者用药教育，以提高用药安全性。

3.3.2　说明书记录的ADR

本研究挖掘到的平衡疾病、复视以及精神异常等ADR已在拉考沙胺说明书中记录，且平衡疾病、复视的发生例数相对较高，分别位于第6位和第8位。该结果与阳宇等[12]认为拉考沙胺最常见的ADR为癫痫发作、标签外使用等存在显著差异。本研究还发现，拉考沙胺引起的攻击、异常行为、认知障碍等精神系统ADR发生频次较高，与说明书和文献报道的ADR有一致性[13]。目前，抗癫痫药物导致精神系统相关ADR的具体机制尚不明确，其原因可能为抗癫痫药物可影响癫痫发作与精神行为异常共有的神经网络，如杏仁核与海马之间的神经通路，以及癫痫发作与精神行为异常共有的离子通道和神经递质系统，包括谷氨酸和γ-氨基丁酸及其受体[13]。此外，拉考沙胺说明书中记录胃肠系统的恶心、呕吐、便秘、胃肠胀气等以及皮肤系统的瘙痒、皮疹等均为常见ADR，但本研究挖掘到的上述ADR信号较少，其原因可能为这些ADR的发生率及严重程度会随用药时间延长而逐渐降低[14]。拉考沙胺说明书中记录的攻击、心动过缓、房室传导阻滞等均为不常见ADR，但本研究却发现这些ADR信号的报告数量并不少，提示临床用药过程中若出现此类ADR，需引起重视。

3.3.3　新的可疑的ADR

本研究挖掘到19个新的可疑的ADR，均为中等或高强度信号，以各种先天性、家族性、遗传性疾病以及精神病类ADR较多。各种先天性、家族性、遗传性疾病中尽管只报告了3例先天性口角降肌发育不全，但其信号强度排在所有ADE信号的第2位，提示与拉考沙胺相关性强；此外，还挖掘到4例先天性肾积水、3例先天性外耳异常、3例过熟儿以及3例线粒体DNA突变，提示拉考沙胺的生殖系统毒性需受到关注和重视。虽然有研究认为，目前尚无迹象表明拉考沙胺具有明显的胚胎毒性或致畸作用[15]，但笔者认为如果女性决定受孕，应仔细评估拉考沙胺的使用风险，不建议在妊娠期使用该药，除非有明确需要（如母亲的获益大于对胎儿的潜在风险）；而且拉考沙胺是否会被分泌至人乳汁中也未知，不能排除对新生儿/婴儿的风险，因此建议哺乳期也暂停使用拉考沙胺。本研究发现的精神病类新的可疑的ADR信号还包括行为障碍、分裂性身份识别障碍、躯体症状障碍、分离性障碍等，虽然这些ADR的发生频次较低，

但是考虑到精神病类ADR为拉考沙胺常见的ADR，因此建议临床使用时应注意监测患者的心理状态、行为变化、睡眠模式、社交互动、认知功能等，以提高用药的安全性。

3.4 本研究的局限性

本研究的局限性为：(1)FAERS数据库属于自发呈报系统，存在数据漏报、错报和信息缺失以及信息来源多样（如药师、患者、医生等）等问题，导致报告存在偏倚，使得与药品相关的不良事件发生风险被低估，或者因部分ADE与疾病本身的进展及并发症难以区分，从而可能导致这些事件与药品的关联强度被高估。(2)信号挖掘结果只能提示存在ADE风险增加的潜在可能，并不一定有必然的因果关系。(3)在治疗癫痫的过程中可能会合用多种抗癫痫药物，这可能导致其他抗癫痫药物引起的ADE被错误地归为拉考沙胺引起，而导致拉考沙胺的ADE增多。

4 结语

本研究对拉考沙胺上市后的ADE信号进行挖掘，更加真实完整地呈现了拉考沙胺的安全信息。拉考沙胺最常见的ADR为头晕、头痛、恶心、呕吐、精神异常等，但大多数为轻中度，会随着用药次数增多，出现耐受而减轻；拉考沙胺说明书未记载的先天性口角发育不全、线粒体DNA突变、过熟儿、分裂性身份识别障碍、色素尿、行为障碍、分离性障碍等新的可疑的ADR应引起重视。此外，拉考沙胺引起的精神病类、心脏器官疾病、生殖系统的ADR需加强警惕，以保障患者用药的安全性。

参考文献

[1] KANNER A M, BICCHI M M. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review[J]. JAMA, 2022, 327(13): 1269-1281.

[2] CURIA G, BIAGINI G, PERUCCA E, et al. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders[J]. CNS Drugs, 2009, 23(7): 555-568.

[3] BABAR R K, BRESNAHAN R, GILLESPIE C S, et al. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 5(5): CD008841.

[4] LI J Y, SUN M Z, WANG X F. The adverse-effect profile of lacosamide[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(2): 131-138.

[5] GUAN Y Y, JI L, ZHENG L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone-induced adverse reactions[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 892503.

[6] HOY S M. Lacosamide: a review in focal-onset seizures in patients with epilepsy[J]. CNS Drugs, 2018, 32(5): 473-484.

[7] 郭铭花，张敬军. 癫痫流行病学调查研究[J/OL]. 中华脑科疾病与康复杂志（电子版），2013，3(5)：338-340[2023-10-27]. https://zhnkjbykfzz.cma-cmc.com.cn/CN/2095-123X/home.shtml. DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2013.05.012.
GUO M H, ZHANG J J. Epidemiological investigation of epilepsy[J/OL]. Chin J Brain Dis Rehabil Electron Ed, 2013, 3(5): 338-340[2023-10-27]. https://zhnkjbykfzz.cma-cmc.com.cn/CN/2095-123X/home.shtml. DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2013.05.012.

[8] THURMAN D J, FAUGHT E, HELMERS S, et al. New-onset lesional and nonlesional epilepsy in the US population: patient characteristics and patterns of antiepileptic drug use[J]. Epilepsy Res, 2019, 157: 106210.

[9] ABOU KHALED K, KHOURY J, MACARON G, et al. Forced normalization and psychosis following use of lacosamide[J]. Seizure, 2016, 41: 96-99.

[10] CASCELLA N G, SCHRETLEN D J, SAWA A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility?[J]. Neurosci Res, 2009, 63(4): 227-235.

[11] 张莎，祝德秋. 基于美国FAERS数据库的新型降脂药前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂药物不良信号的数据挖掘与分析[J]. 中南药学，2021，19(12)：2582-2587.
ZHANG S, ZHU D Q. Adverse drug events signals of PCSK9 inhibitors based on the FAERS database[J]. Cent South Pharm, 2021, 19(12): 2582-2587.

[12] 阳宇，李宽. 基于OpenFDA不良事件数据库对拉考沙胺和左乙拉西坦的分析[J]. 海峡药学，2023，35(4)：84-88.
YANG Y, LI K. Analysis of adverse drug reactions induced by lacosamide and levetiracetam based on OpenFDA[J]. Strait Pharm J, 2023, 35(4): 84-88.

[13] 李建萍，王飞，许传洁，等. 基于FAERS对第三代抗癫痫药物相关精神系统不良事件药物警戒信号的挖掘[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(11)：1147-1151.
LI J P, WANG F, XU C J, et al. Pharmacovigilance signals mining for the third-generation anti-epileptic drugs related to psychiatric system adverse events based on FAERS[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(11): 1147-1151.

[14] MANTEGAZZA M, CURIA G, BIAGINI G, et al. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(4): 413-424.

[15] HOELTZENBEIN M, SLIMI S, FIETZ A K, et al. Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: an observational study with special focus on lacosamide[J]. Seizure, 2023, 107: 107-113.

（收稿日期：2023-11-08　修回日期：2024-04-26）

（编辑：陈　宏）