中图分类号：R969.3　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)12－0111－05
doi:10.3969 / j.issn.1006－4931.2025.12.025

基于 FAERS 的拉考沙胺不良事件信号挖掘*

梁　栋[1]，罗　莉[2]，杨　阳[1]

(1. 中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院，安徽 合肥　230036；2. 安徽省合肥市肥东县人民医院，安徽 合肥　231600)

摘要：目的　促进拉考沙胺在临床的安全使用。**方法**　通过 Openvigil 2.1 数据平台，提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2008 年第 1 季度至 2023 年第 3 季度的拉考沙胺临床使用相关数据，采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和英国药品和健康产品管理局(MHRA)综合标准法进行信号挖掘，采用监管活动医学词典(MedDRA)标准化药品不良事件(ADE)阳性信号的首选语(PT)，同时对 PT 进行系统器官分类(SOC)，并按信号 PT 发生例次和信号强度分别排序及进行分析。**结果**　获得以拉考沙胺为首要怀疑药物的 ADE 报告 29 989 例次，其中严重 ADE 报告 13 888 例次。2017 年至 2022 年上报 ADE 数呈波动上升趋势。ADE 患者中女性占比高于男性；年龄以 18～45 岁居多；严重 ADE 以住院或住院时间延长居多；上报国家主要为美国。共发现 369 个 ADE 阳性信号，发生频次排名前 5 的 PT 依次为超药品说明书使用(890 例次)、头晕(469 例次)、用药过量(399 例次)、跌倒(296 例次)和嗜睡(266 例次)，其中 11 个信号未被药品说明书收录。信号强度排名前 5 的 PT 分别为肝动静脉畸形(*ROR* = 577.46，*PRR* = 577.16)、先天性口角降肌发育不全(*ROR* = 266.47，*PRR* = 266.38)、卒中后抑郁(*ROR* = 256.62，*PRR* = 256.52)、癫痫表现类型变化(*ROR* = 109.73，*PRR* = 109.40)、线粒体 DNA 突变(*ROR* = 88.83，*PRR* = 88.79)，其中 16 个信号未被药品说明书收录。共累及 26 个 SOC，主要集中在神经系统、心脏器官疾病、精神病类及各种肌肉骨骼及结缔组织疾病。**结论**　拉考沙胺 ADE 多见于女性、青年，发生频次最高用 PT 为超药品说明书使用，信号最强的 PT 肝动静脉畸形。应用拉考沙胺时，除关注药品说明书收录的 ADE 外，还应当注意未提及的相关风险信号。该研究可进一步为该药在临床的安全使用提供参考。

关键词：拉考沙胺；美国食品和药物管理局不良事件报告系统；不良事件；数据挖掘；安全用药

Data Mining of Adverse Drug Events for Lacosamide Based on FAERS

LIANG Dong[1], LUO Li[2], YANG Yang[1]

(1. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China · Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, China　230036; 2. The People's Hospital of Feidong, Hefei, Anhui, China　231600)

Abstract: Objective　To promote the safe clinical use of lachoxamide. **Methods**　The clinical use data of lacosamide from the first quarter of 2008 to the third quarter of 2023 in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were extracted through the Openvigil 2.1 data platform. The reporting odds ratio (ROR) method and the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standard method in the proportional imbalance method were used for signal mining. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) was used to standardize the preferred language (PT) of positive signals of adverse drug events (ADE), and the system organ classification (SOC) of PT was performed, and according to PT signal frequency and intensity were sorted and analyzed, respectively. **Results**　A total of 29 989 cases of ADE reports with lacosamide as the primary suspected drug were obtained, of which 13 888 cases were severe ADE. From 2017 to 2022, the number of reported ADE showed a fluctuating upward trend. The proportion of females in ADE patients was higher than that of males. The majority of patients were aged 18－45 years old; the most common serious ADE were hospitalization or prolonged hospitalization; and the majority of reports originated from the United States. A total of 369 positive ADE signals were detected. The top five PTs by frequency were off－label use (890 cases), dizziness (469 cases), drug overdose (399 cases), falls (296 cases), and somnolence (266 cases). Among these, 11 signals were not included in the drug instructions. The top five PTs by intensity were hepatic arteriovenous malformation (*ROR* = 577.46, *PRR* = 577.16), congenital hypoplasia of depressor anguli oris muscle (*ROR* = 266.47, *PRR* = 266.38), post－stroke depression (*ROR* = 256.62, *PRR* = 256.52), changes in epilepsy presentation types (*ROR* = 109.73, *PRR* = 109.40), mitochondrial DNA mutation (*ROR* = 88.83, *PRR* = 88.79), of which 16 signals were not included in the drug instructions. A total of 26 SOCs were involved, mainly in the nervous system, heart and organ diseases, mental illness and various musculoskeletal and connective tissue diseases. **Conclusion**　Lacosamide－associated ADE predominantly occurred in females and young adults. The highest frequency of PT is off－label use, and the strongest signal of PT is hepatic arteriovenous malformation. When administering lacosamide, clinicians should not only monitor for ADE listed in the drug instructions but also remain vigilant for unlisted risk signals. This study can further provide a reference for the safe use of the drug in clinical practice.

Key words: lacosamide; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; adverse drug event; data mining; drug safety

* **基金项目：**安徽省卫生健康委科研项目[AHWJ2021b017]。

第一作者：梁栋，男，硕士研究生，主管药师，研究方向为医院药学，(电子信箱)liangdong1836@126.com。

拉考沙胺属第3代抗癫痫药物，可通过选择性增强电压门控钠通道的缓慢失活，从而稳定过度兴奋的神经元细胞膜，并抑制神经元反复放电[1]。拉考沙胺2008年相继在欧盟和美国获批上市，并被正式批准作为≥16岁癫痫患者部分性发作的辅助治疗手段。2017年，该物的适应证进一步扩大。美国食品和药物管理局（FDA）与欧洲药品管理局经严格审查批准该药可单药或联合用药治疗≥4岁患者癫痫部分性发作[2]。我国国家药品监督管理局于2018年批准拉考沙胺上市，用于成人及青少年癫痫患者伴有或不伴有继发全面性发作的部分性发作的联合治疗，并在2021年批准该药用于相同适应证的单药治疗。拉考沙胺在我国上市时间尚短，目前关于其安全性的研究主要依赖于临床观察和文献回顾[3-4]，对其上市后不良事件的深入挖掘和综合分析具有重要意义。基于此，本研究中基于美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库[5-6]，采用报告比值比（ROR）法和英国药品和健康产品管理局（MHRA）综合标准法对拉考沙胺的ADE信号进行挖掘，为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据提取与筛选

数据来源于FAERS数据库（https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html），通过Openvigil 2.1数据平台，以“Lacosamide”“Vimpat”“N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide”和“N-benzyl-AcMeOPrNH$_2$”作为检索词，提取上报的2008年第1季度至2023年第3季度拉考沙胺相关ADE报告。依据监管活动医学词典（MedDRA）26.1版中定义的首选语（PT）和系统器官分类（SOC）对药品不良事件（ADE）报告进行分类和描述。选择以拉考沙胺为首要怀疑药物的ADE报告，删除重复的ADE报告。为减少适应证偏倚（即将处方药物的适应证报告为ADE）的影响，剔除拉考沙胺适应证相关的PT。

1.2 信号生成与数据挖掘

采用基于比例失衡四格表（见表1）法[7]的ROR法及MHRA法挖掘FAERS中拉考沙胺的ADE信号。计算公式及信号生成条件见表2，同时满足时提示生成1个阳性信号[8]。信号越强，代表关联性越强。采用SAS 9.4统计学软件及Office 2010软件整理数据。同时根据*ROR*值和*PRR*值对筛选的信号排序。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of proportional imbalance method

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

表2 两种方法的计算公式和信号生成条件

Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions of the two methods

方法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR=\frac{a/c}{b/d}=\frac{ad}{bc}$	$a\geqslant 3$，*ROR*值的95%*CI*下限>1
	$95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	
MHRA法	$PRR=\frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$	$a\geqslant 3$，$PRR>2$，$\chi^2\geqslant 4$
	$\chi^2=\frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	

2 结果

2.1 ADE基本信息

共获得以拉考沙胺为首要怀疑药物的ADE报告29 989例次，其中严重ADE报告13 888例次（46.31%），其中2017年至2022年上报ADE数呈波动上升趋势（图1）。患者中（指信息完整患者，下同）女性多于男性，18~45岁年龄段患者占比最高；美国上报例次最多。严重ADE以住院或住院时间延长最多见。详见表3。

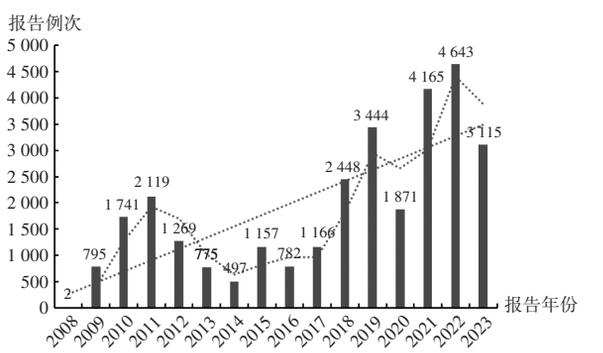


图1 拉考沙胺ADE报告年度分布情况

Fig. 1 Annual distribution of ADE reports of lacosamide

表3 拉考沙胺ADE报告基本信息

Tab. 3 Basic characteristics of ADE reports of lacosamide

项目		例次	构成比(%)	项目		例次	构成比(%)
性别	男	11 528	38.44		危及生命	1 032	7.43
	女	15 191	50.66		残疾	647	4.66
	未知	3 270	10.90		致畸	469	3.38
年龄	<18岁	2 179	7.27		其他	31	0.22
	18~45岁	6 028	20.10	报告国家/地区	美国	18 449	61.52
	>45~65岁	4 745	15.82		德国	2 451	8.17
	>65岁	3 776	12.59		日本	1 975	6.59
	未知	13 261	44.22		法国	1 142	3.81
严重ADE	住院或住院时间延长	9 526	68.59		英国	953	3.18
	死亡	2 183	15.72		其他	5 019	16.74

2.2 信号挖掘结果

共报告ADE 14 607例次，数量排前3的依次为各类神经系统疾病，各类损伤、中毒及操作并发症，精神疾病类。得到拉考沙胺阳性信号369个，以各类神经系统疾病最多，其次为精神疾病类。共累及26个SOC。详见表4。

表4 ADE信号累及SOC分布情况

Tab. 4 Distribution of ADE signal involving SOC

SOC	信号数		报告数	
	数量(个)	构成比(%)	数量(个)	构成比(%)
各类神经系统疾病	91	24.66	6 093	41.71
精神疾病类	60	16.26	1 804	12.35
各种手术及医疗操作	29	7.86	640	4.38
各类损伤、中毒及操作并发症	27	7.32	2 451	16.78
心脏器官疾病	25	6.78	686	4.70
各类检查	21	5.69	210	1.44
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	16	4.34	278	1.90
妊娠期、产褥期及围产期状况	16	4.34	570	3.90
全身性疾病及给药部位各种反应	13	3.52	548	3.75
良性、恶性及性质不明的肿瘤	9	2.44	166	1.14
代谢及营养类疾病	8	2.17	82	0.56
社会环境	8	2.17	95	0.65
眼器官疾病	8	2.17	295	2.02
血管与淋巴管类疾病	6	1.63	52	0.36
皮肤及皮下组织类疾病	5	1.36	63	0.43
胃肠系统疾病	5	1.36	84	0.58
肝胆系统疾病	4	1.08	22	0.15
产品问题	3	0.81	245	1.68
肾脏及泌尿系统疾病	3	0.81	29	0.20
血液及淋巴系统疾病	3	0.81	35	0.24
耳及迷路类疾病	2	0.54	63	0.43
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	0.54	41	0.28
生殖系统及乳腺疾病	2	0.54	8	0.05
感染及侵染类疾病	1	0.27	40	0.27
各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.27	3	0.02
内分泌系统疾病	1	0.27	4	0.03

发生例次排名前5位的PT依次为超药品说明书使用、头晕、用药过量、跌倒和嗜睡。其中PT累及的SOC主要包括各类神经系统疾病(见于8个PT,1 597例次),各类损伤、中毒及操作并发症(见于5个PT,1 999例次)及精神病类(见于2个PT,309例次)。其中头晕、跌倒、嗜睡、记忆受损、抑郁、震颤、平衡疾病、复视、心动过缓9个信号与药品说明书一致,其他11个信号均未被药品说明书收录。详见表5。

按ADE信号强度排序,排名前5的PT依次为以肝动静脉畸形、先天性口角降肌发育不全、卒中后抑郁、癫痫表现类型变化和线粒体DNA突变。其中仅有卒中后抑郁、跌倒发作、心电图PR间期延长和二度房室阻滞4个信号与药品说明书一致,其余16个信号均未被药品说明书收录。相关PT累及的SOC(按信号强度)主要包括各类神经系统疾病(见于4个PT,54例次)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(见于3个PT,6例次)、心脏器官疾病(见于2个PT,44例次)、精神疾病(见于2个PT,7例次)。详见表6。

表5 排名前20位的风险信号(按例次)

Tab. 5 Top 20 risk signals (according to case)

PT	SOC	报告例次	ROR法	MHRA法	药品说明书收录
			ROR(95%*CI*)	*PRR*(χ^2)	
超药品说明书使用	各类损伤、中毒及操作并发症	890	2.74(2.56,2.95)	2.585(893.96)	否
头晕	各类神经系统疾病	469	2.41(2.20,2.65)	2.35(368.83)	是
用药过量	各类损伤、中毒及操作并发症	399	3.77(3.41,4.16)	3.64(771.62)	否
跌倒	各类损伤、中毒及操作并发症	296	2.47(2.20,2.77)	2.42(247.71)	是
嗜睡	各类神经系统疾病	266	3.31(2.93,3.74)	3.259(414.30)	是
产品使用问题	各类损伤、中毒及操作并发症	231	2.98(2.61,3.39)	2.93(293.41)	否
孕产妇在妊娠过程中的暴露	妊娠期、产褥期及围产期状况	200	5.31(4.61,6.10)	5.22(676.74)	否
治疗中断	各种手术及医疗操作	196	9.29(8.06,10.71)	9.12(1 400.59)	否
有意误用产品	各类损伤、中毒及操作并发症	183	3.66(3.16,4.23)	3.61(342.78)	否
记忆受损	各类神经系统疾病	175	2.93(2.52,3.40)	2.90(215.52)	是
住院治疗	各种手术及医疗操作	162	2.26(1.93,2.64)	2.24(110.38)	否
抑郁	精神疾病类	157	1.63(1.39,1.91)	1.62(36.94)	是
脑血管意外	各类神经系统疾病	153	2.12(1.81,2.49)	2.11(88.20)	否
震颤	各类神经系统疾病	153	2.33(1.98,2.73)	2.31(112.32)	是
焦虑	精神病类	152	1.18(1.01,1.39)	1.18(4.01)	否
平衡疾病	各类神经系统疾病	141	4.19(3.55,4.95)	4.15(333.44)	是
复视	眼器官疾病	139	15.07(12.73,17.83)	14.86(1 762.59)	是
心动过缓	心脏器官疾病	124	5.80(4.86,6.93)	5.74(479.30)	是
意识丧失	各类神经系统疾病	121	2.53(2.11,3.02)	2.51(108.45)	否
失忆症	各类神经系统疾病	119	4.45(3.71,5.33)	4.41(309.70)	否

3 讨论

3.1 ADE报告基本信息

本研究结果显示,拉考沙胺2017年后被美国和欧洲批准上市后,报告数量快速上升,表明其临床应用逐渐增加(本研究中呈波动上升趋势)。已有报道中女性患者均多于男性,提示女性患者应提高警惕。一项流行病学研究指出,中青年是癫痫病的高发人群[9],这与本研究涉及患者年龄特征相符。ADE中约半数为严重ADE,提示拉考沙胺在临床使用过程中应当警惕严重ADE的发生并及时处理。报告超60%来自美国,这可能与FAERS数据库是由美国FDA设立且拉考沙胺在不同国家的上市时间及普及程度存在差异有关。

3.2 ADE信号及SOC分类

本研究结果提示,拉考沙胺相关的ADE可能涉及全身多个器官系统,在临床应用中应当全面监测其ADE发生情况并及时干预。ROR法和MHRA法虽因算法不同会导致数据存在差异,但信号结果重合,排列顺序相同,2种方法联合可减少数据偏倚并降低假阴性率,避免遗漏信号。ADE信号数最多的SOC均为各类神

表6 排名前20位的风险信号（按强度）

Tab. 6 Top 20 risk signals (according to tensity)

PT	SOC	报告例次	*ROR*(95%*CI*)	*PRR*(χ^2)	药品说明书是否收录
肝动静脉畸形	肝胆系统疾病	5	577.46(197.34,1 689.80)	577.16(1 552.04)	否
先天性口角降肌发育不全	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	266.47(75.92,935.25)	266.38(446.70)	否
卒中后抑郁	各类神经系统疾病	4	256.62(86.83,758.41)	256.52(636.88)	是
癫痫表现类型变化	各类神经系统疾病	29	109.73(74.94,160.67)	109.40(2 746.98)	否
线粒体DNA突变	代谢及营养类疾病	7	88.83(41.17,191.63)	88.79(485.59)	否
多重耐药性	全身性疾病及给药部位各种反应	105	84.98(69.63,103.70)	84.05(7 955.74)	否
海马硬化	各类神经系统疾病	4	75.73(27.53,208.29)	75.69(210.97)	否
跌倒发作	各类神经系统疾病	13	53.86(30.87,93.96)	53.79(594.00)	是
心电图PR间期延长	各类检查	30	49.34(34.23,71.12)	49.26(1 314.47)	是
过熟儿	妊娠期、产褥期及围产期状况	3	43.30(13.67,137.14)	43.29(82.14)	否
发作后瘫痪	各类神经系统疾病	4	38.49(14.21,104.26)	38.48(107.34)	否
胶质母细胞瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤	23	37.80(24.94,57.29)	37.71(760.85)	否
听觉刺激试验异常	各类检查	3	37.65(11.92,118.92)	37.64(71.15)	否
先天性白内障	眼器官疾病	3	34.64(10.98,109.25)	34.63(65.25)	否
似曾相识症	精神病类	4	31.86(11.79,86.04)	31.84(88.19)	否
分裂性身份识别障碍	精神病类	3	31.78(10.09,100.10)	31.77(59.62)	否
收缩期高血压	血管与淋巴管类疾病	5	31.56(12.98,76.74)	31.54(115.71)	否
制动综合征	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	31.49(10.00,99.17)	31.48(59.05)	否
窦性停搏	心脏器官疾病	16	28.11(17.12,46.18)	28.07(381.76)	否
二度房室阻滞	心脏器官疾病	28	24.54(16.87,35.69)	24.47(594.43)	是

经系统疾病和精神疾病类；ADE报告次数最多的SOC为各类神经系统疾病，各类损伤、中毒及操作并发症，精神疾病类；提示在用药过程中应当重点关注这2个系统相关的ADE。

接受拉考沙胺治疗患者出现神经和精神系统异常可能与其作用于离子通道的药理机制有关[10]。此外，精神合并症在癫痫患者中较常见，据统计有20%～30%的癫痫患者存在精神障碍[11]。一项横断面研究显示，月收入低、离异或丧偶等社会因素也会增加抑郁和焦虑的发生[12]，医师、药师和患者在药物治疗过程中应关注以上因素。

拉考沙胺信号强度排名前20的ADE中有5个信号涉及遗传及生殖毒性，分别为肝动静脉畸形、先天性口角降肌发育不全、线粒体DNA突变、过熟儿和先天性白内障，其中肝动静脉畸形与先天性口角降肌发育不全的信号强度异常强烈（*ROR*值和*PRR*值均大于260），提示与使用拉考沙胺的统计学关联较强。研究表明，在妊娠前3个月服用抗癫痫药物，胎儿先天性畸形发生率是未服用药物的一般人群的2～3倍[13]。但作为新型抗癫痫药物，现有数据尚不足以证实在妊娠期服用拉考沙胺与先天性畸形、流产及其他母婴不良结局存在相关性[14-16]；而相关动物实验的结果提示，拉考沙胺具有一定的生殖和遗传毒性（如，增加胚胎－胎儿死亡率和生长发育缺陷以及导致生长迟缓）[17-18]。本研究中发现，若正在服用抗癫痫药物，须在妊娠前深入了解癫痫与妊娠不良结局的相关性，以优化调整用药方案。妊娠期，孕妇应接受严格的产前检查，以监测母婴健康。此外，对于患有癫痫的孕妇，须权衡癫痫发作控制不佳可能给孕妇和胎儿带来的风险，以及使用抗癫痫药物可能带来的潜在致畸风险[19-20]。医师和药师也应做好用药指导和健康教育，为此类孕妇提供专业的用药指导。此外，卒中后抑郁、癫痫表现类型变化这2个风险信号的强度也异常强烈。其中卒中后抑郁的发病机制主要包括遗传、生物学、社会心理因素等[21]，目前尚无文献证明其发病与抗癫痫药物的使用有关。继发于脑卒中后的癫痫患者在接受抗癫痫药物治疗过程中，其抑郁症的发生与抗癫痫药物使用之间的关系仍待进一步探究。目前尚未发现拉考沙胺在使用过程中患者出现癫痫表现类型变化的相关文献，但在临床治疗中仍需关注这一问题。

经过与药品说明书比对，本研究挖掘出的ADE风险信号中，按频次排序的前20位信号近50%与药品说明书中的描述一致。但在按信号强度排名的前20的信号中仅4个与药品说明书一致。另外，虽然窦性停搏和收缩期高血压未在药品说明书中明确列出，但已有相关文献报道了它们与药物使用的潜在关联[22]。此外，本研究中还发现了药品说明书未提及或既往未发现的新的信号，如肝动静脉畸形、先天性口角降肌发育不全、癫痫表现类型变化、线粒体DNA突变、过熟儿、先天性白内障、制动综合征、多重耐药性、听觉刺激试验异常、胶质母细胞瘤、海马硬化、发作后瘫痪、似曾相识症、分裂性身份识别障碍、收缩期高血压、窦性停搏等部分未被药品说明书收录的信号，实际上在药品说明书中已提及具体临床表现，在临床或未来相关研究中遇到此类ADR并应当引起关注并及时上报。值得注意的是，发作后瘫痪和脑血管意外这2个ADE可能与癫痫作为脑血管疾病的独立危险因素有关，值得临床进一步研究和关注。

3.3 本研究的局限性

一是由于FAERS数据库的自发呈报机制导致难以避免选择偏倚、输入误差、报告偏倚等现象。二是提取的报告主要聚焦于最终的结果信息，对于患者的基础疾病状况、其他用药情况及观察到的ADE的危险因素

等关键细节则缺乏详尽记载，可能会导致研究结果产生一定的偏倚。三是研究中超过65%的ADE报告来自美国，考虑到人种差异可能导致的药物反应不同，本研究的结果在我国人群中的适用性尚需进一步的临床验证和确认。四是本研究中采用的ROR法与MHRA法虽能有效挖掘出目标药物与ADE之间的统计学关联，但二者之间的确切因果关系仍需严谨的临床研究证实。不过基于FAERS数据库的研究具有样本量大、时间跨度长、覆盖人群广等优势，其仍可作为传统药物安全信息研究和评价的重要补充[23-24]。

3.5 小结

综上所述，本研究中采用ROR法和MHRA法对提取于FAERS数据库的拉考沙胺ADE报告进行分析，主要分析了拉考沙胺ADE阳性信号的频次、信号强度及累及SOC分布的特点，证实拉考沙胺相关的ADE主要包括神经系统疾病、精神疾病及各类损伤、中毒及操作并发症类疾病，且存在药品说明书中尚未收录的风险信号，此外还发现拉考沙胺与多种生殖和遗传毒性相关ADE有较强的关联性。提示，随着拉考沙胺在临床的广泛使用，临床医师、临床药师及护士等应当加强拉考沙胺相关AED监测并及时干预，保障患者的用药安全。

参考文献

[1] ROGAWSKI MA, TOFIGHY A, WHITE HS, et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide[J]. Epilepsy Res, 2015, 110: 189-205.
[2] HOY SM. Lacosamide: A Review in Focal-Onset Seizures in Patients with Epilepsy[J]. CNS Drugs, 2018, 32(5): 473-484.
[3] 靳 阳. 拉考沙胺添加治疗局灶性癫痫发作患者的疗效和安全性[D]. 济南: 山东大学, 2023.
[4] 陶 宏, 曹国文, 沈 珠, 等. 拉考沙胺致不良反应文献分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(11): 702-704.
[5] 方振威, 张泽华, 林 阳. 基于原始数据和 OpenVigil 2.1 对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统进行数据分析的对比研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(9): 1331-1335.
[6] 林忠秋, 陈 俊, 黄振光, 等. 基于 OpenFDA 挖掘与评价达格列净上市后的不良反应[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(20): 2095-2098.
[7] 狄潘潘, 梁 海, 王 杰, 等. 基于 FAERS 的美法仑不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1493-1497.
[8] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(2): 117-122.
[9] THURMAN DJ, 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.
[10] ABOU KHALED K, KHOURY J, MACARON G, et al. Forced normalization and psychosis following use of lacosamide [J]. Seizure, 2016, 41: 96-99.
[11] CHU H, WANG B, ZHAO X, et al. Epilepsy and psychiatric comorbidities: A bidirectional mendelian randomization study[J]. J Affect Disord, 2024, 350: 774-783.
[12] TEGEGNE MT, MOSSIE TB, AWOKE AA, et al. Depression and anxiety disorder among epileptic people at Amanuel Specialized Mental Hospital, Addis Ababa, Ethiopia[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 210.
[13] KINNEY MO, SMITH PEM, CRAIG JJ. Preventing Teratogenicity in Women with Epilepsy[J]. Semin Neurol, 2022, 42(5): 679-692.
[14] PERUCCA P, BOURIKAS D, VOINESCU PE, et al. Lacosamide and pregnancy: Data from spontaneous and solicited reports[J]. Epilepsia, 2024, 65(5): 1275-1284.
[15] KITAMURA S, NISHIMURA A, TAKEKUMA Y, et al. Case Report on a Woman with Epilepsy Who Took Lacosamide during Pregnancy and Gave Birth to a Healthy Infant [J]. Yakugaku Zasshi, 2022, 142(9): 1031-1035.
[16] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册(2023 修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 49-50.
[17] LEE SH, KANG JW, LIN T, et al. Teratogenic Potential of Antiepileptic Drugs in the Zebrafish Model[J]. BioMed Res Int, 2013, 2013: 726478.
[18] METE M, GURCU B, COLLU F, et al. Effects of lacosamide "a novel antiepileptic drug" in the early stages of chicken embryo development[J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(9): 1715-1719.
[19] DUPONT S, VERCUEIL L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do [J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(3): 168-179.
[20] 中国抗癫痫协会青年委员会, 中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会. 抗癫痫发作药物不良反应管理指南(2023)[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(9): 889-900.
[21] 河南省卒中学会卒中后心理与情感障碍分会, 河南省医师协会精神科分会, 河南省心理卫生协会. 脑卒中后抑郁临床诊疗指南[J]. 临床心身疾病杂志, 2020, 26(3): 199-204.
[22] FONG SL, UTIDJIAN L, KAUR M, et al. Safety of intravenous lacosamide in hospitalized children and neonates[J]. Epilepsia, 2023, 64(9): 2297-2309.
[23] HUANG L, LIU Y, LI H, et al. Bullous Pemphigoid and Diabetes medications: A disproportionality analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(9): 1946-1952.
[24] 游宏勇, 李卫平, 王 强. 基于 FAERS 的培唑帕尼不良事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2024, 33(12): 105-109.

(收稿日期: 2024-07-11; 修回日期: 2025-03-01)