

综述

奥卡西平的不良反应

方舒¹ 综述 龚志成² 审校

(1. 中南大学药学院, 湖南 长沙 410013; 2. 中南大学湘雅医院药学部, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 是一种新型抗癫痫药物, 由于其耐受性好, 药物间的相互作用少, 在临床得到越来越广泛的应用, 但其毒副作用仍不可忽视。OXC 的不良反应以中枢神经系统和消化系统多见, 如: 疲劳、嗜睡、复视、头晕、恶心、呕吐等; 皮肤不良反应主要为皮疹; 长期服用 OXC 还可能引起低钠血症。本文搜集国内外近十年有关 OXC 不良反应的文献, 并对其进行归纳分析, 旨在为 OXC 的临床合理用药提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 414-419]

[关键词] 奥卡西平; 癫痫; 不良反应

Adverse effects of oxcarbazepine

FANG Shu, GONG Zhi-Cheng. School of Pharmaceutical Science, Central South University, Changsha 410013, China (Email: fangshuvic@163.com)

Abstract: Oxcarbazepine is a new antiepileptic drug. The results of clinical trials suggest that oxcarbazepine is well tolerated and has less drug interactions. It is being used more and more widely in clinical practice, but its adverse effects should not be ignored. The most common adverse effects of oxcarbazepine are usually related to the central nervous system and digestive system, including fatigue, drowsiness, diplopia, dizziness, nausea and vomit. The common skin adverse reaction is rash. Long-term use of oxcarbazepine may also cause hyponatremia. This article reviews the literature from China and overseas about the adverse effects of oxcarbazepine over the last 10 years in order to find information about rational clinical use of oxcarbazepine.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 414-419]

Key words: Oxcarbazepine; Epilepsy; Adverse effect

奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 是一种新型抗癫痫药物, 临床上单独应用或与其他抗癫痫药物联合应用作为治疗成人部分发作或继发全面性发作的一线药物, 并作为添加用药治疗 4~16 岁儿童部分性癫痫^[1]。虽然 OXC 是由卡马西平 (carbamazepine, CBZ) 的结构改造而开发的新药, 但两者间存在显著的差异。OXC 和 CBZ 都主要通过阻断脑神经细胞钠离子通道和钙离子通道发挥抗癫痫作用, 但两者调节钙离子通道的类型却不相同。OXC 在肝脏内细胞溶质芳香酮还原酶 (cytosol arylketon reductase) 的作用下被还原成有活性的单羟基衍生物 (MHD); 而 CBZ 则主要经肝脏内

细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450, CYP450) 代谢; 这也是 OXC 药物间相互作用较 CBZ 少的原因^[2]。目前 OXC 在临床上的应用越来越广泛, 其不良反应也需受到更多重视。本文检索 PubMed 数据库和 CNKI 数据库近十年来关于 OXC 不良反应的相关文献共计 106 篇: 其中 OXC 临床研究 30 篇, 不良反应发生率为 14.8%~48.1%, 因不良反应而停药的发生率为 5.0%~31.3%; OXC 不良反应的病例报告 26 篇, 且主要集中在皮肤系统。本文对这些文献进行归纳分析, 对 OXC 的不良反应进行概述, 为其临床合理用药提供参考。

[收稿日期] 2014-08-24; **[接受日期]** 2014-10-30

[作者简介] 方舒, 女, 硕士研究生。

1 皮肤的不良反应

1.1 良性皮疹及皮炎

OXC 皮疹发生率为 3%^[2], 引起的皮疹较轻, 多为斑丘疹或荨麻疹样皮疹, 少数患者可出现迟发性剥脱性皮炎^[3]。He 等^[4]对 252 例新诊断的癫痫患者服用 OXC 的疗效进行观察, 发现出现 5 例轻度斑丘疹 (maculopapular eruption, MPE)。OXC 作为芳香族抗癫痫药物与其它芳香族抗癫痫药物之间还存在皮肤交叉过敏反应, 发生率达 20%~30%, 且最初常表现为轻型皮疹: 如轻微斑丘疹^[5]。

当患者服用 OXC 出现皮疹样症状时, 建议立即停药并去医院就诊, 并需根据皮疹的严重程度来决定是否用糖皮质激素类药物; 且需高度警惕芳香族抗癫痫药物间的交叉过敏反应。

1.2 Stevens-Johnson 综合征

Stevens-Johnson 综合征 (SJS) 是通过药物或其他抗原引起人类组织相容性复合限制性表达而激发细胞毒性 T 细胞引起的特定变应性反应, 多在服药后 1~3 周出现, 致死率高达 10%。表现为严重的渗出性多形性红斑, 累及黏膜, 进一步发展出现水泡、皮肤黏膜溃疡及脱落、中毒性表皮坏死溶解; 除皮肤黏膜的变化外, SJS 也常伴发热, 以及心肾等多脏器全身性损害。SJS 和中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 是同一种疾病的不同表现形式, 皮肤脱落少于体表面积 10% 为 SJS, 大于 30% 为 TEN, 在 10%~30% 者为 SJS 与 TEN 共存^[6]。

目前关于 OXC 诱发 SJS 的病例报道非常少, 国内何学莲等^[7]和王菊莉等^[8]分别于 2011 年和 2013 年各报道了 1 例服用 OXC 后诱发 SJS 的病例。这可能与 OXC 临床使用时间较短有关; 同时, OXC 有着不同于 CBZ 的代谢途径, 也许相对安全。但临床医师仍要警惕其特异质不良反应, 在使用前最好进行 HLA-B*1502 基因检测; 在临床诊断明确后可采用静脉丙种球蛋白冲击疗法; 皮质激素和抗 TNF- α 药物英夫利昔 (Infliximab) 也被应用于该疾病的治疗; 合理有效的支持疗法及皮肤、眼睛、口腔的护理对防止及减少并发症的发生也极为关键^[7]。

1.3 DRESS 综合征

药疹伴随嗜酸性粒细胞增多和全身症状 (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 是一种罕见的严重皮肤不良反应, 目前关于 OXC 诱发 DRESS 的报导也非常少。法国相关机构对 2001~2006 年服用 OXC 患者进行临床观察, 发现 7 例 OXC 诱导的 DRESS 病例。患者均出现湿疹型或红斑型皮疹, 有的发展成表皮剥脱性皮炎, 并出现发热及淋巴结和内脏病变, 以及嗜酸性粒细胞增多指征, 有 3 名患者还出现水肿症状。上述 7 例患者于停药后的 4 周左右得以恢复^[9]。

1.4 血管神经性水肿

OXC 诱导血管神经性水肿的发生率为百万分之 9.8^[10], 非常罕见。机制为: 皮肤及黏膜血管过敏性反应, 炎性渗出水肿, 可影响身体的任何部位, 但以颜面部和颈部居多。症状主要表现为: 颜面部浮肿、口底肿胀、声音嘶哑或低沉、流涎; 还可出现喉头部水肿及呼吸困难、喘鸣等急性上呼吸道梗阻表现。患者一旦出现血管神经性水肿征象, 应立即停药并进行相应处理; 并建议查 C1 抑制因子功能, 补充 C3、C4 和 C1q 抗原; 排除遗传性血管水肿和获得性 C1 抑制因子缺陷症^[10]。

2 神经系统的不良反应

OXC 诱导神经系统的不良反应非常常见, 如头晕、头痛、疲劳、嗜睡、失眠、镇静、记忆力下降、心神不宁、烦躁易怒、注意力不集中^[11-13]等, 但症状不明显, 对正常生活、学习无明显影响, 多为一过性, 随着服药时间延长或剂量减少症状多得以缓解。较为严重的神经系统不良反应有共济失调^[14]、脑病、痴呆^[15]等, 会给患者生活带来诸多不便, 需及时停药处理。

OXC 导致眼部的不良反应大部分也与中枢神经系统有关, 主要表现为复视、视觉障碍、眼球震颤^[16]; 临床还报道过罕见的眼部不良反应: 双侧急性前葡萄膜炎^[17]。

3 心脑血管系统的不良反应

目前 OXC 对心脑血管系统的不良反应尚无定

论。Dam 等^[18]开展的临床试验,纳入 235 例癫痫患者,随访 48 周,结果显示,OXC 组患者心率和血压治疗前后无明显变化,未发现心血管系统的不良反应。Kwon 等^[19]对服用抗癫痫药物患者的心电图变化进行监测,发现 OXC 组患者心电图 QTc 间期无明显改变。然而,也有学者持不同观点。高同型半胱氨酸血症已被证实是心脑血管疾病的独立危险因素。Emeksiz 等^[20]对 27 名服用 OXC 癫痫患儿的临床指标进行为期 1 年的监测,发现患儿出现显著的同型半胱氨酸水平升高。Belcastro 等^[21]对 259 名成年癫痫患者进行为期 6 个月的高同型半胱氨酸水平监测,OXC 组(1500 mg/d)中约三分之一的患者出现超正常生理水平的高同型半胱氨酸血症。叶酸的补充能降低患者血浆中同型半胱氨酸水平,故建议长期服用 OXC 的患者可在医生的指导下合理补充叶酸以降低发生心脑血管疾病的危险。

4 血液系统的不良反应

OXC 通常被认为是对血液系统较安全的药物,但临床也报道了相关的不良反应。如全血细胞减少^[22]、白细胞减少^[23]及血小板减少^[15]等。OXC 诱导的血液系统不良反应大部分与剂量相关,且在停药后得以改善,这些不良反应可在服药后立即出现,也可在几年后才发生。婴幼儿、儿童发生率较高,可能与其肝肾功能尚未发育完全有关。服用 OXC 的患者进行定期血常规检查对于预防血液系统不良反应具有重要的意义。

5 消化系统的不良反应

恶心、呕吐、腹泻、纳差^[2]、口干、便秘^[24]等是 OXC 常见的消化系统不良反应,且与剂量相关。这些不良反应通常在用药的初期出现,可采用低剂量并缓慢加量的方法以减轻或避免发生。临床还报道过 OXC 诱导的较严重的消化系统不良反应:如胃肠炎^[11]、肝炎^[25]和上腹部疼痛^[26]。

6 内分泌系统的不良反应

OXC 对内分泌的损害主要是诱导甲状腺功能

减退。Garoufi 等^[27]对 23 名服用 OXC 单药治疗的癫痫患儿进行前瞻性分析,发现患者在服药后的第 8 个月和第 18 个月 FT4 水平显著下降,而 TSH 水平显著上升;得出结论:OXC 单药治疗可能会引起癫痫患儿甲状腺激素水平显著持久的改变。Cansu 等^[28]对 25 名新诊断的癫痫患儿服用 OXC 后甲状腺激素水平进行检测,发现患者短时服用 OXC 也会像长时服药一样导致甲状腺功能的减退,这提示我们即使是短时服用 OXC 也需要对甲状腺激素相关水平进行密切监测,以防发生甲状腺功能减退。

7 呼吸系统的不良反应

OXC 诱导呼吸系统的不良反应非常少,但临床也有相关报道,如鼻咽炎、上呼吸道感染^[29]及支气管炎^[25]等。

8 对代谢的影响

OXC 对代谢最主要的影响是诱导低钠血症。OXC 引起低钠血症较 CBZ 多见,儿童的发生率低于成年人,老年人最多见^[1]。上市后监测发现 23% 的患者血钠低于 135 mEq/L^[1],11.1% 的患者血钠低于 128 mEq/L,6.8% 的患者有临床表现^[30],仅 1% 的患者因此停药^[1]。OXC 诱导低钠血症的机制可能为:(1)促进抗利尿激素释放;(2)增加肾脏抗利尿激素受体的敏感性;(3)延长抗利尿激素的半衰期;(4)改变渗透压感受器的敏感性;(5)药物直接作用于肾单位^[1]。OXC 诱导低钠血症的危险因素很多,如:OXC 的服用剂量过高,MHD 的血浆浓度过高,合用其他抗癫痫药物,合用利尿剂等^[30-31]。

OXC 诱导的低钠血症大部分是无症状的,而患者一旦出现:头晕、头痛、嗜睡、恶心、全身不适、步履不稳等症状则很有可能是由低钠血症引起。停药或调整剂量,限制液体量能得以改善。严重的低钠血症如意识水平改变、呕吐、发作增多,需缓慢静脉滴注氯化钠溶液来补充钠离子^[32]。对于长期口服 OXC 患者应定期监测血钠^[33]。

9 对认知功能的影响

Milovan 等^[34]对 56 例健康志愿者进行双盲对照,分别给予 OXC 和醋酸艾司利卡西平,发现均未在认知功能和精神运动方面造成相关损害。Park 等^[35]对 38 例患者进行随访观察,患者服用 OXC 的平均剂量为 825 mg/d,1 年后 79% 的患者在认知功能测试中表现出与未用药时没有变化或有改进,特别是语言学习、延迟记忆方面,55% 的患者随访 3 年后相比于基础认知水平有改进,且这与 OXC 治疗剂量的大小无关。上述研究都未提示 OXC 对健康自愿者和成年新诊断癫痫患者的认知功能有负面影响,但也有学者认为尽管 OXC 耐受性好于 CBZ 和苯妥英,初诊患者服用后认知功能仍有损害。Araujo 等^[36]的实验提示高浓度的 OXC (300 μ M/L) 对体外培养的海马神经元有毒性:加入 OXC 后,胞内 ATP 降低,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 浓度增高,但同浓度的 CBZ 却没有发现相同或更严重的神经毒性。目前 OXC 使用后是否造成认知功能的损害尚有争议,但患者仍需提高警惕。

10 致畸作用

OXC 作为新型抗癫痫药物,致畸作用较传统抗癫痫药物轻。Meta 分析显示:248 名妊娠妇女单服 OXC,致畸率为 2.4% (6/248),而普通人群的致畸率为 2%~4%,故单服 OXC 并不增加致畸的危险性^[37]。在另一项研究中,OXC 对妊娠妇女的致畸率为 6.6% (4/61),比普通人群的致畸率略高^[38]。丹麦一项研究发现,37 名服用 OXC 的孕妇,出现 2 个畸形儿,均为室间隔缺损,其中 1 例为单药治疗,另 1 例联合了拉莫三嗪治疗^[39]。目前服用 OXC 的孕妇致畸率尚缺少大样本研究;但孕期服用 OXC 仍要注意监测血药浓度的变化,警惕由于血药浓度变化导致发作次数增加而带来的风险,且应当给予孕妇最小有效剂量,避免联合用药。

11 加重癫痫发作

OXC 能加重癫痫发作 (1.42%),以加重失神发作和肌阵挛发作为多^[40]。2012 年临床报道了

1 例复杂部分性发作女婴服用 OXC 后出现 west 综合征 (又名婴儿痉挛症) 的病例^[41]。Hahn 等^[42]报道了 1 例局灶性癫痫男童服用 OXC 后出现癫痫性负性肌阵挛的不良反应,且患者于停药后 36 h 症状消除。此外,在撤除抗癫痫药物特别是停药时,会导致短暂性发作增加,甚至出现癫痫持续状态^[43]。

12 其他

服用 OXC 的患者还可见脱发、阳痿^[26]、牙龈增生^[44]、半身不遂^[25]等不良反应。Rallis 等^[45]首次报导 OXC 引起局部阴茎水肿的病例。而 1 位 8 岁癫痫女童在 OXC 的服药剂量增加到每日 30 mg/kg 的 3 d 后,出现牙关紧闭、运动障碍、舌出、眼睛偏斜、四肢弯曲等症状,被诊断为迟发性运动障碍^[46]。临床还报道过 1 例丹麦女性疑似服用 OXC 过量致死的病例^[47]。

OXC 由于疗效肯定、安全性较高,在临床上的应用越来越广泛。本文概述了近 10 年来国内外文献关于 OXC 不良反应及可能的发病机制、临床表现和防治措施的报道,旨在引起临床工作者的关注。在 OXC 的临床应用中做好防治工作:用药前问清患者家族史和药物过敏史;用药剂量正规化、合理化;尽量减少合并用药;用药期间定期密切观察患者用药后情况,监测患者各项生理指标,监测患者血药浓度。OXC 引起较轻的不良反应可继续服药或减量服药,严重的不良反应须停药并对症治疗,孕妇及婴幼儿或过敏体质者需谨慎服药。

[参 考 文 献]

- [1] Kalis MM, Huff NA. Oxcarbazepine, an antiepileptic agent[J]. Clin Ther, 2001, 23(5): 680-700, 645.
- [2] Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs?[J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(5): 627-635.
- [3] 刘宁, 齐晓涟. 奥卡西平致皮疹 7 例分析[J]. 医药导报, 2010, 29(7): 959-961.
- [4] He N, Min FL, Shi YW, et al. Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in Southern Han Chinese: incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles[J]. Seizure, 2012, 21(8): 614-618.
- [5] Chung WH, Hung SI, Chen YT. Genetic predisposition of life-threatening antiepileptic-induced skin reactions[J]. Expert Opin Drug Saf, 2010, 9(1): 15-21.

- [6] Hung SI, Chung WH, Chen YT. HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: implications for personalizing medicine[J]. *Personal Med*, 2005, 2(3): 225-237.
- [7] 何学莲, 王芳琳, 吴革菲, 等. 奥卡西平诱发的 Stevens-Johnson 综合征的临床特点及基因表达 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(5): 360-362.
- [8] 王菊莉, 陶英贤, 曹洪涛, 等. 奥卡西平诱发 Stevens-Johnson 综合征 1 例报道 [J]. *山西医科大学学报*, 2013, 44(6): 501-502.
- [9] Le Louet H, Thomas L, Babai S. DRESS: is oxcarbazepine safer than carbamazepine? An analysis of the French Pharmacovigilance database[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(5): e43.
- [10] Knudsen JF, Flowers CM, Kortepeter C, et al. Clinical profile of oxcarbazepine-related angioneurotic edema: case report and review[J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 37(2): 134-137.
- [11] Bourgeois BF, D'Souza J. Long-term safety and tolerability of oxcarbazepine in children: a review of clinical experience[J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(3): 375-382.
- [12] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9566): 1016-1026.
- [13] Franzoni E, Gentile V, Pellicciari A, et al. Prospective study on long-term treatment with oxcarbazepine in pediatric epilepsy[J]. *J Neurol*, 2009, 256(9): 1527-1532.
- [14] 刘凤荣, 衣艳春. 过量奥卡西平致定向力障碍及共济失调 [J]. *药物不良反应杂志*, 2012, 14(3): 170-171.
- [15] Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy[J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(3): 448-456.
- [16] Striano S, Striano P, Di Nocera P, et al. Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy[J]. *Epilepsy Res*, 2006, 69(2): 170-176.
- [17] Gros-Otero J, Gorrone-Echebarria M, Benitez-Herreros J. Bilateral acute anterior uveitis and anticonvulsant hypersensitivity syndrome[J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2010, 85(11): 376-377.
- [18] Dam M, Ekberg R, Loyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 1989, 3(1): 70-76.
- [19] Kwon S, Lee S, Hyun M, et al. The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children[J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 30(2): 99-101.
- [20] Emeksz HC, Serdaroglu A, Biberoglu G, et al. Assessment of atherosclerosis risk due to the homocysteine-asymmetric dimethylarginine-nitric oxide cascade in children taking antiepileptic drugs[J]. *Seizure*, 2013, 22(2): 124-127.
- [21] Belcastro V, Striano P, Gorgone G, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 274-279.
- [22] Calamaras MR, Stowe ZN, Newport DJ. Pancytopenia associated with the introduction of oxcarbazepine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(2): 217-218.
- [23] Milia A, Pilia G, Mascia MG, et al. Oxcarbazepine-induced leukopenia[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(4): 502-503.
- [24] Pratoomsri W, Yatham LN, Bond DJ, et al. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review[J]. *Can J Psychiatry*, 2006, 51(8): 540-545.
- [25] Rey E, Bulteau C, Motte J, et al. Oxcarbazepine pharmacokinetics and tolerability in children with inadequately controlled epilepsy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(11): 1290-1300.
- [26] 王爱敏. 奥卡西平治疗癫痫自身对照研究 [J]. *医药论坛杂志*, 2009, 30(7): 40-41, 44.
- [27] Garoufi A, Koemtizidou E, Katsarou E, et al. Lipid profile and thyroid hormone concentrations in children with epilepsy treated with oxcarbazepine monotherapy: a prospective long-term study[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(1): 118-123.
- [28] Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(11): 1855-1859.
- [29] Northam RS, Hernandez AW, Litzinger MJ, et al. Oxcarbazepine in infants and young children with partial seizures[J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 33(5): 337-344.
- [30] Kim YS, Kim DW, Jung KH, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia[J]. *Seizure*, 2014, 23(3): 208-212.
- [31] Lin CH, Lu CH, Wang FJ, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(6): 293-296.
- [32] Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs[J]. *Semin Neurol*, 2002, 22(1): 27-39.
- [33] Wade JF, Dang CV, Nelson L, et al. Emergent complications of the newer anticonvulsants[J]. *J Emerg Med*, 2010, 38(2): 231-237.
- [34] Milovan D, Almeida L, Romach MK, et al. Effect of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine on cognition and psychomotor function in healthy volunteers[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(4): 366-373.
- [35] Park S, Lee H, Jung D, et al. Long-term cognitive effects of oxcarbazepine monotherapy in epilepsy patients[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 238(S1): S138.
- [36] Araujo IM, Ambrosio AF, Leal EC, et al. Neurotoxicity induced by antiepileptic drugs in cultured hippocampal neurons: a comparative study between carbamazepine, oxcarbazepine, and two new putative antiepileptic drugs, BIA 2-024 and BIA 2-093[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1498-1505.
- [37] Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(5): 693-701.
- [38] 喻东山. 奥卡西平临床应用的安全性 [J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(2): 105-107.
- [39] Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used[J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 109(1): 9-13.

- [40] Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs[J]. *CNS Drugs*, 2008, 22(9): 739-760.
- [41] Veerapandiyan A, Singh P, Mikati MA. Possible induction of West syndrome by oxcarbazepine therapy in a patient with complex partial seizures[J]. *Epileptic Disord*, 2012, 14(1): 99-103.
- [42] Hahn A, Fischenbeck A, Stephani U. Induction of epileptic negative myoclonus by oxcarbazepine in symptomatic epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2004, 6(4): 271-274.
- [43] Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs[J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 33(4): 227-234.
- [44] 侯国勇, 郑文权, 赵红艳, 等. 奥卡西平治疗癫痫患者 22 例临床分析[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(35): 365-366.
- [45] Rallis E, Theodoridis A, Moussatou V, et al. Oxcarbazepine-induced localized penile edema[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2005, 3(10): 786-787.
- [46] Herguner MO, Incecik F, Altunbasak S. Oxcarbazepine-induced tardive dyskinesia: a rare adverse reaction[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2010, 5(1): 85-86.
- [47] Linnet K, Steentoft A, Simonsen KW, et al. An oxcarbazepine-related fatality with an overview of 26 oxcarbazepine postmortem cases[J]. *Forensic Sci Int*, 2008, 177(2-3): 248-251.
- (本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2015 年国际新生儿重症监护学高峰论坛征文通知

由南京医科大学附属南京儿童医院、复旦大学附属儿科医院和浙江大学附属儿童医院联合主办、湖北省妇幼保健院承办的“2015 年国际新生儿重症监护学高峰论坛”拟于 2015 年 6 月 11 日至 14 日在中国武汉召开。本次会议是经国家继续教育委员会批准的国家级继续医学教育项目(编号: 2015-06-03-031), 突出“新生儿危重病与重症监护”的主题, 旨在交流新生儿危重病与重症监护学领域的新理论、新知识和新技术, 分享新生儿危重病救治和 NICU 管理经验, 促进新生儿危重病与新生儿重症监护、诊断、治疗和护理技术的普及、推广和提高, 不断提高危重新生儿抢救水平。现将会议征文有关事项通知如下, 欢迎大家踊跃投稿和参加会议。

一、征文内容

1. 新生儿危重病的基础与临床研究; 2. 新生儿重症监护、诊断与治疗技术的临床应用; 3. 新生儿疑难病、罕见病的诊断与治疗; 4. NICU 的护理; 5. NICU 的建设与管理。

二、征文要求

1. 未在国内外公开刊物上发表的论著、综述和讲座等; 2. 中英文摘要各 1 份, 1000 字以内, 编排顺序为: 文题、单位、邮编、姓名、正文。摘要正文格式必须包括: 目的、方法、结果和结论四部分; 3. 来稿请发至电子信箱: nanjingnicu@163.com, 发稿时务必注明“2015 年国际新生儿重症监护学高峰论坛”字样; 4. 征文截止期: 2015 年 4 月 30 日; 5. 收到您的投稿论文, 会议秘书处会给您寄发书面的论文录用和会议报到通知。

三、无论文欲参加会议者可来电、来函索取会议通知, 会议通知和注册表可在南京医科大学附属南京儿童医院官方网站(www.njch.com.cn)下载。

联系人及电话: 李菡 13439968225; 戴峰 15951722599; 电子邮箱: 13439968225@126.com; nanjingnicu@163.com

南京医科大学附属南京儿童医院
复旦大学附属儿科医院
浙江大学附属儿童医院
2015 年 2 月 1 日