

基于 FAERS 数据库的唑尼沙胺安全信号挖掘与分析

谢孟桥¹, 周渊澄², 黄惠英¹

1. 乐山市人民医院 神经内科, 四川 乐山 614000

2. 乐山职业技术学院 药学系, 四川 乐山 614000

摘要: **目的** 通过对唑尼沙胺不良事件的信号挖掘, 为癫痫患者临床安全用药提供参考。**方法** 使用比例失衡法对美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中唑尼沙胺的不良事件进行数据挖掘。**结果** 提取以唑尼沙胺作为首要怀疑药物的不良事件 10 038 例, 共涉及 3 292 名患者。采用比例失衡法共检测到不良事件信号 260 个, 累及 27 个系统和器官 (SOC), 并挖掘出 12 个说明书中未收录的新的不良事件, 尤其是代谢性酸中毒和高血氨脑病值得注意。**结论** 癫痫患者使用唑尼沙胺时, 应密切监测患者不良事件, 尽早发现用药风险, 保证临床合理用药。

关键词: 唑尼沙胺; 癫痫; 药物不良反应; 代谢性酸中毒; 高血氨脑病

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)11-2957-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.037

Date mining and analysis of adverse events signals of zonisamide based on FAERS database

XIE Mengqiao¹, ZHOU Yuancheng², HUANG Huiying¹

1. Department of Neurology, Leshan People's Hospital, Leshan 614000, China

2. Department of Pharmacy, Leshan Vocational and Technical College, Leshan 614000, China

Abstract: Objective To provide a reference for the safe clinical use of drugs in epilepsy patients through signal mining of zonisamide adverse events. **Methods** Data mining of zonisamide adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) using the proportional imbalance method. **Results** 10 038 Adverse events with zonisamide as the first suspected drug were extracted, involving a total of 3 292 patients. A total of 260 adverse event signals were detected using the proportional imbalance method, involving 27 systems and organs (SOC), and 12 new adverse events not included in the specification were mined. **Conclusion** When zonisamide is used in patients with epilepsy, patients should be closely monitored for adverse events to detect medication risks as early as possible and ensure rational clinical use.

Key words: zonisamide; epilepsy; adverse drug events; metabolic acidosis; hyperammoniac encephalopathy

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 其病因复杂, 发病机制至今不明。尽管已有多种治疗方法, 但依然有相当比例的患者对传统抗癫痫药物反应不佳或无效。其中因为药物不良反应导致依从性差甚至停药的患者达到一半左右^[1]。

唑尼沙胺作为一种新型广谱抗癫痫药物, 半衰期长, 可以对局灶性癫痫达到较好的控制效果, 尤其是对于难治性癫痫仍然有效。它可能通过阻断电压门控的钠离子通道, 导致 T 型钙通道关闭, 从而稳定神经细胞细胞膜, 抑制神经元过度同步放电^[2]。

该药物于 1989 年在日本上市, 批准的适应证是成人癫痫部分性发作的添加治疗, 2018 年美国癫痫协会和美国神经病学学会更新了其在 2004 年发布的指南, 将唑尼沙胺添加治疗 6~17 岁儿童局灶性癫痫的推荐程度从 C 级调整为 B 级^[3]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 2022 年批准了唑尼沙胺口服液的上市, 国内也有多家企业开展了唑尼沙胺口服液的临床试验。这表明在单药治疗效果不佳, 需要联合用药的病人中, 唑尼沙胺作为相互作用较小的药物使用可能会逐渐增多^[4]。国外也有将唑尼沙胺用于

收稿日期: 2024-08-05

作者简介: 谢孟桥, 主治医师, 硕士, 研究方向为神经内科。E-mail: 563507454@qq.com

帕金森、痴呆等其他疾病的应用^[5-6]。因此,深入了解和研究唑尼沙胺的不良事件,对于进一步优化唑尼沙胺的联合治疗方案、提升疗效和安全性具有重要意义。

FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 是 FDA 管理的一个与药品、生物制品、医疗器械和其他产品相关的不良事件报告的大型开放数据库。鉴于唑尼沙胺虽然在国外上市已久,但在国内使用相对较少,且数据局限于文献报道和临床观察^[7],本研究将基于 FAERS 风险信号,充分挖掘唑尼沙胺的不良反应,以期为临床医生提供科学依据,以更好地管理癫痫患者的治疗过程。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用的数据来源于 FDA 不良反应报告系统,数据时间段从 2004—2024 年第 2 季度。采集数据包括人口统计学数据,以唑尼沙胺为首要怀疑药物和次要怀疑药物的不良反应事件报告,转归结局等。本研究采用 SAS 9.4 进行统计分析,统计结果按 CASE_ID 和 PRIMARYID 进行去重,对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的,即仅保留最新的报告。采用《监管活动医

学词典》(MedDRA)映射报告中涉及的首选词 (PT) 和系统/器官分类 (SOC)。

1.2 分析方法

本研究主要采用比例失衡法,即数据库中某特定药物发生某个不良事件的比例显著高于整个数据库的背景频率,即为比例失衡。为确保敏感性和可信度,采用报告比值比 (ROR) 和比例报告比值比 (PRR) 及综合标准法 (MHRA),见表 1、2。当 3 个信号同时超过阈值时,则列为阳性信号。信号阳性通常表明药品与不良反应事件之间存在潜在关联可能,进一步排除 MedDRA 中 SOC 分类为:①产品问题;②社会环境;③中毒及操作并发症;④各种手术及医疗操作和各类损伤等与药物本身无关的信号。着重分析说明书上未载有的及特殊人群 (孕妇、儿童) 的不良反应。

表 1 比值失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of disproportionality methods			
药物	目标不良事件例次	其他不良事件例次	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

表 2 相关参数计算公式

Table 2 Formula for calculating relevant parameters

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 5$ 且 95% CI (下限) > 1 则提示生成 1 个信号
PRR	$ROR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}$	PRR 可信区间下限法: $a \geq 5$ 且 95% CI (下限) > 1 则提示生成 1 个信号
MHRA	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	MHRA 综合标准法: $a \geq 5$ 且 PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 则提示生成 1 个信号

2 结果

2.1 唑尼沙胺不良事件基本信息

2004 年第 1 季度—2024 年第 2 季度 (共 82 个季度) 共纳入到分析中的患者数量为 17 947 720 例

(发生不良事件 53 352 754 例次), 其中目标药物人群患者数量为 3 292 例 (发生不良事件 10 038 例次)。女性为 1 355 例 (41.16%), 男性为 1 041 例 (31.62%)。从年龄分布上来看, 有 377 例 (11.45%)

为 18 岁以下儿童，1 168 例（35.48%）为 18~64 岁，65 岁以上老年人有 367 例（11.15%），病例平均年龄为 40 岁。报告国家前 3 名为美国（725 例）、日本（603 例）、英国（172 例）。其中严重不良反应报告 2 851 例（86.60%），见表 3。

表 3 唑尼沙胺不良事件的基本信息		
Table 3 Basic information on zonisamide adverse events		
项目	指标	例数（占比/%）
性别	女	1 355（41.16）
	男	1 041（31.62）
	不明	896（27.22）
年龄/岁	<18	377（11.45）
	18~44	734（22.30）
	45~64	434（13.18）
	≥65	367（11.15）
	不明	1 380（41.92）
年龄（定量）	总人数	1 912
	平均年龄（SD）/岁	40.38（23.14）
	中位年龄（Q1，Q3）/岁	39.00（22.00，60.00）
	最小年龄，最大年龄	0.00，93.00
国家	美国	725（22.02）
	日本	603（18.32）
	英国	172（5.22）
	严重报告	2 851（86.60）
严重程度	非严重报告	441（13.40）
	危及生命	190（5.77）
转归	住院	1 246（37.85）
	残疾	114（3.46）
	死亡	197（5.98）
	先天性畸形	91（2.76）
	需要进行重大医疗	96（2.92）
	干预措施	
	其他严重的重要	1 576（47.87）
	医疗事件	

2.2 唑尼沙胺不良事件风险信号挖掘结果

采用 ROR、PPR 和 MHRA 法对以唑尼沙胺为首要怀疑药物的不良事件信号进行筛选，3 个信号均为阳性的信号共 183 个，分别按照发生频次和 ROR 值对前 30 位进行排序。结果既包括说明书中出现的肾结石、嗜睡、肝功能异常等，也包括一些说明书中未标明的，如代谢性酸中毒、感染吸入性肺炎、高血氨脑病、人疱疹病毒 6 型感染等，共计 12 个，见表 4、5。

2.3 唑尼沙胺不良反应事件的系统器官分类及信号检测

根据 MedDRA 对阳性信号 PT 进行排序，在 10 038 例不良事件中，各类神经系统疾病占比最高，共 1 631 份，其余报告数较多的还包括全身型疾病及给药部位各种反应（1 228 例），精神病类（994 例），皮肤及皮下组织类疾病（970 例），各类检查（617 例）等。在所有不良事件中，严重不良事件总计 8 882 例，占比 88.08%，其中有 15 个 SOC 不良事件严重率高于平均值，而先天性家族性遗传病，良性、恶性及不明性质肿瘤、内分泌系统疾病严重不良事件率甚至达到 100%。胃肠系统疾病，耳及迷路类疾病，产品问题严重不良事件率相对较低。在所有的 197 例死亡病人中，引起死亡的不良事件共 657 例，主要分布在全身性疾病及给药部位反应，感染及侵染性疾病，各类损伤、中毒及操作并发症，其中耳及迷路类疾病，内分泌系统疾病无死亡。

3 讨论

3.1 唑尼沙胺药物不良事件发生的人口学特征

本研究挖掘的 10 038 例不良事件中女性患者较男性患者多，且年龄更集中于 18~45 岁，有研究认为男性发生癫痫病例更高^[8]，同时也有一些国外研究认为癫痫发作在性别上差异不明显^[9]。唑尼沙胺女性不良反应较多这种差别是否说明女性对于唑尼沙胺更加敏感尚需要进一步验证。报告国家以美国和日本为主，符合药品使用年限的规律，其中中国大陆地区仅报道 1 例，时间在 2022 年。

3.2 唑尼沙胺药品累积的 SOC 分析

本研究中，唑尼沙胺不良事件信号共累积 27 个 SOC，排除各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题、社会环境和各类手术及医疗操作后，在剩余的 23 个 SOC 中，以各类神经系统疾病（痫性发作、头晕、嗜睡），全身性疾病及给药部位各种反应（发热、病情恶化、药物的相互作用），精神病类（抑郁、幻觉、攻击行为）、皮肤和皮下组织类疾病（药物反应伴嗜酸性粒细胞增多、史蒂文斯-约翰逊综合征、皮疹），各类检查（体质量降低、天门冬氨酸氨基转移酶升高、白细胞计数降低）为主，与主流研究基本一致^[10]。此外在死亡相关的 657 例不良事件中，排名前 5 位的是全身型疾病及给药部位各种反应；感染及侵袭类疾病；各类损伤、中毒及操作并发症；各类神经系统疾病；各类检查。这 5 类总计占据了 45.9% 的死亡相关不良事件。在 68 例感染及侵染类

表 4 唑尼沙胺相关不良事件发生频次排名前 30 位的首选词 (PT)

Table 4 The top 30 zonisamide adverse events signals in descending order of occurrence frequency

序号	PT (以发生频次计)	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
1	痫性发作	344	12.62 (11.34~14.06)	12.32 (3 630.38)
2	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	205	47.09 (40.98~54.11)	45.59 (8 869.28)
3	史蒂文斯-约翰逊综合征	136	37.16 (31.35~44.04)	36.58 (4 675.94)
4	药物相互作用	89	3.45 (2.8~4.26)	3.52 (166.56)
5	肾结石	85	11.98 (9.68~14.84)	11.89 (856.75)
6	食欲减退	82	2.11 (1.7~2.63)	2.08 (46.45)
7	中毒性表皮坏死松解症	75	31.78 (25.31~39.91)	31.34 (2 190.53)
8	嗜睡	73	2.24 (1.78~2.82)	2.24 (51.22)
9	癫痫	57	12.07 (9.3~15.67)	12.52 (635.06)
10	药疹	56	20.70 (15.91~26.93)	20.43 (1 031.39)
11	意外的治疗反应	51	6.12 (4.65~8.06)	6.06 (215.66)
12	幻觉	50	4.30 (3.25~5.67)	4.33 (130.57)
13	精神病性障碍	47	9.72 (7.29~12.95)	9.64 (363.57)
14	肝功能异常	44	7.65 (5.69~10.29)	7.55 (249.94)
15	自发流产	43	6.43 (4.77~8.68)	6.39 (195.36)
16	攻击	42	4.98 (3.68~6.75)	4.96 (132.85)
17	激越	39	3.14 (2.29~4.3)	3.20 (60.66)
18	粒细胞缺乏症	37	13.14 (9.51~18.15)	12.89 (405.08)
19	癫痫持续状态	36	20.14 (14.51~27.95)	19.91 (644.17)
20	异常行为	35	5.06 (3.63~7.05)	5.20 (122.03)
21	代谢性酸中毒*	34	6.85 (4.89~9.59)	8.49 (224.25)
22	感染性吸入性肺炎*	34	8.58 (6.13~12.02)	6.74 (166.03)
23	注意障碍	34	3.73 (2.66~5.22)	3.70 (67.09)
24	天门冬氨酸氨基转移酶升高	33	3.75 (2.66~5.27)	3.72 (65.67)
25	丙氨酸氨基转移酶升高	32	3.15 (2.22~4.45)	4.31 (81.45)
26	易激惹	32	3.16 (2.23~4.47)	3.14 (46.74)
27	尿结石	31	122.11 (85.48~174.43)	3.13 (46.3)
28	肝脏疾病	29	4.14 (2.88~5.96)	120.86 (3 603.16)
29	谵妄	29	5.36 (3.72~7.71)	2.04 (16.55)
30	全身强直阵挛性癫痫发作	29	6.82 (4.74~9.83)	6.79 (142.99)

*表示说明书中未注明的不良反应。

* Indicates adverse reactions not indicated in the instructions.

疾病中,有 40 例属于呼吸系统疾病,这中间又有 27 例与感染性肺炎和吸入性肺炎有关,且大多为老年人。唑尼沙胺在说明书中提及与呼吸系统相关的不良反应较少,主要是咽炎和咳嗽,少见有呼吸困难,但在上述阳性信号中呼吸困难和呼吸衰竭也为高强度阳性,这可能是由感染性肺炎和吸入性肺炎导致的,故临床上针对老年人或有合并肺功能不好的病人,要加强翻身、拍背、排痰,以及吞咽障碍

评估,防止误吸。

3.3 唑尼沙胺药品不良事件信号分析

3.3.1 说明书记录的不良事件 本研究发现,唑尼沙胺的较强的值得临床注意的不良事件信号包括痫性发作和癫痫持续状态。说明书中认为,在对照试验中,用唑尼沙胺治疗的患者有 1.1%曾发生过癫痫持续状态,而安慰剂治疗组患者中没有。与此同时,和其他抗癫痫药物一样,突然停药也可能导致

表 5 唑尼沙胺相关不良事件信号强度排名前 30 位的首选词 (PT)
Table 5 Top 30 preferred terms (PT) of zonisamide-related adverse reactions signal intensities

序号	PT (以发生频次计)	报告数	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
1	遗传性视神经萎缩	7	886.30 (398.08~1 973.29)	885.68 (5 302.09)
2	眼黏膜皮肤综合征	24	352.18 (232.9~532.57)	351.34 (7 864.42)
3	人类疱疹病毒 6 血清学阳性*	10	265.97 (140.89~502.1)	265.7 (2 511.51)
4	脉络膜渗漏*	27	233.93 (159.03~344.09)	233.3 (5 982.66)
5	尿结石	31	121.23 (84.88~173.17)	120.86 (3 603.16)
6	无汗症	7	118.93 (56.22~251.59)	118.85 (800.09)
7	淋巴细胞刺激试验阳性*	16	106.05 (64.63~174.02)	105.88 (1 629.85)
8	扁桃体炎症*	5	99.19 (40.94~240.32)	99.14 (476.87)
9	心电图 T 波波幅降低	5	80.56 (33.3~194.87)	80.52 (386.79)
10	癫痫不明原因突然死亡	7	76.44 (36.24~161.23)	76.38 (513.4)
11	辨距不良	7	75.51 (35.8~159.26)	75.45 (507.07)
12	肾小管酸中毒*	25	74.95 (50.48~111.27)	74.76 (1 794.2)
13	输尿管结石	20	67.96 (43.7~105.68)	67.82 (1 300.24)
14	少汗症	5	65.48 (27.1~158.19)	65.44 (313.44)
15	高氯性酸中毒*	5	60.14 (24.9~145.25)	60.11 (287.4)
16	运动发育迟缓	5	54.14 (22.43~130.69)	54.11 (258.04)
17	无脑症	5	51.32 (21.27~123.85)	51.29 (244.21)
18	癫痫表现类型变化	6	50.40 (22.55~112.64)	50.37 (287.62)
19	人疱疹病毒 6 型感染*	15	48.23 (29~80.22)	48.16 (686.57)
20	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	205	46.52 (40.49~53.46)	45.59 (8 869.28)
21	胆管消失综合征*	7	45.23 (21.49~95.2)	45.20 (300)
22	上呼吸道炎症	8	38.61 (19.25~77.42)	38.58 (290.72)
23	史蒂文斯-约翰逊综合征	136	37.07 (31.28~43.93)	36.58 (4 675.94)
24	肾钙质沉着症	7	36.64 (17.42~77.07)	36.61 (240.83)
25	高血氨性脑病*	10	35.49 (19.05~66.11)	35.45 (332.58)
26	抗惊厥药水平升高	10	35.46 (19.03~66.06)	35.43 (332.35)
27	中毒性表皮坏死松解症	75	31.57 (25.14~39.65)	31.34 (2 190.53)
28	强直性惊厥	6	28.41 (12.73~63.39)	28.39 (157.73)
29	闭角型青光眼	12	28.22 (16~49.79)	28.19 (313.07)
30	近视*	11	27.89 (15.42~50.46)	27.86 (283.4)

*表示说明书中未注明的不良反应。
* Indicates adverse reactions not indicated in the instructions.

癫痫发作频率增加或出现癫痫持续状态，故当病人癫痫情况恶化时，需仔细甄别是药品不良反应还是原有病情发展。

唑尼沙胺在特殊人群的使用中，FAERS 数据库共报告了 295 例妊娠期间胎儿暴露导致的先天畸形，包括先天性心脏病，脊柱裂，智力障碍等。该研究表明，妊娠期妇女使用唑尼沙胺会对胎儿造成较大风险，这与一些唑尼沙胺用于孕妇癫痫的研究

结果一致^[11]。虽然癫痫发作本身也会对胎儿造成危险，但建议只有对胎儿潜在益处大于其危害时，才能使用唑尼沙胺，否则应当首选对孕妇更为安全的抗癫痫药，如拉莫三嗪、左乙拉西坦等。儿童用药方面，唑尼沙胺目前并没有被批准用于儿科患者，但超适应证应用于儿童的情况并不罕见^[12]。本研究共挖掘到至少 376 例不良事件发生在 18 岁以下患者，除常见神经系统不良反应外，其中少汗（5 例）

和无汗(7 例)信号强度高,值得关注。这类患儿在长时间处于高温环境时可能会中暑,且由于少报或漏报,该不良事件的实际发病率应当高于报告率,故用于儿科患者应密切关注患儿的排汗情况。

3.3.2 说明书中未记录的新的不良事件 本研究挖掘到 12 个新的可疑不良事件,包括代谢性酸中毒、感染性吸入性肺炎、高血氨脑病、脉络膜渗漏、人疱疹病毒 6 型感染、高氯性酸中毒等。

代谢性酸中毒值得重点关注,研究表明患者在使用唑尼沙胺后,血清中碳酸氢盐水平持续降低,即使在每日 25 mg 的小剂量给药时也可能发生,当患者合并有糖尿病时,其发生风险进一步升高^[13]。建议医护人员在给予唑尼沙胺治疗前应测量患者的血清碳酸氢盐浓度,并在治疗过程中定期监测。如果代谢性酸中毒出现并持续,应考虑减少使用剂量,或通过递减用量直至停止用药,并适当调整患者的抗癫痫治疗方案。严重症状的代谢性酸中毒可能需要静脉给予碳酸氢钠进行治疗。

本研究还提示唑尼沙胺可能与高血氨脑病有关。高血氨脑病为血液中升高的氨透过血脑屏障后导致的一系列脑功能异常,主要表现为行为紊乱、意识障碍、癫痫发作频率增加等,严重时可危及生命。同属碳酸酐酶抑制剂的托吡酯在说明书注意事项中有对高血氨及脑病的相关提示,机制可能与抑制尿素循环过程以及影响谷氨酰胺合成酶的作用有关,且与丙戊酸联用后将增加高血氨脑病的发生几率。虽然唑尼沙胺说明书未提及高血氨脑病,但已有一些研究及病例报道显示出二者的相关性。1 项回顾性分析显示,托吡酯和唑尼沙胺均与高氨血症风险增加相关,无论是否联用丙戊酸^[14]。Ilieva 等^[15]也报告了 1 例中年男性患者在联合使用丙戊酸与唑尼沙胺后出现了高血氨脑病。本研究共挖掘出 10 例服用唑尼沙胺后出现高血氨脑病的患者,且这些患者均同时使用了丙戊酸。因此,对于服用唑尼沙胺,特别是与丙戊酸联用的患者,应关注其有无行为认知、意识状况的改变及癫痫发作增加,定期监测血氨,当出现上述症状时应高度警惕高血氨脑病,必要时使用降血氨药物及更换抗癫痫方案。

脉络膜渗漏是另一可疑的新不良事件(共报告了 27 例),有时也被称为睫状体渗出,可由多种原因导致,如青光眼手术或眼压过低。患者可能会因此视力明显下降,甚至失明。虽然大多数不太严重的脉络膜渗漏可以通过观察或保守治疗缓解,但依

然建议医护人员在观察到使用唑尼沙胺的病人有此症状时,请眼科专科医生会诊,使用类固醇类药物控制炎症或必要时采取手术治疗^[16]。

人类疱疹病毒 6 型(HHV-6)是疱疹病毒亚家族的成员之一,与其他疱疹病毒一样,在原发感染后会在不同细胞和器官中潜伏,包括各种淋巴细胞等。在唑尼沙胺的不良事件阳性信号中观察到了 HHV-6 的血清阳性和 HHV-6 的感染,这两者常见于免疫功能低下的人群。一些研究认为 HHV-6 的激活与药物引起的超敏反应综合征(DIHS)有关^[17],同时另 1 项日本研究也证明 HHV-6 的血清滴度可以用于诊断 DIHS,并可以作为判断预后结果的关键指标^[18]。唑尼沙胺既往已被证实可引起 DIHS^[17],因此,本研究中观察到的 HHV-6 阳性可能为 DIHS 的指标之一,但其相关性还需进一步验证。

4 结论

本研究对唑尼沙胺的不良事件信号进行了深入挖掘,更真实全面的呈现了唑尼沙胺的安全信息。其常见的不良反应包括皮疹、嗜睡、粒细胞减少、肝功能损伤、精神异常等,与既往研究大体一致,大多情况不严重,且随着使用时间延长,患者耐受程度增加而减轻。同时本研究挖掘出一些新的不良事件,如代谢性酸中毒、高血氨脑病、脉络膜渗漏等。本研究为癫痫患者临床安全用药提供了一定的帮助和参考,提示一线医护人员在使用唑尼沙胺的过程中需关注的高风险人群和临床表现,尽早采取干预措施,促进合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 彭镜, 陈晨, 陈蕾, 等. 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.
- [2] Hoy S M. Zonisamide: A review of its use in the management of adults with partial seizures [J]. *Drugs*, 2013, 73(12): 1321-1338.
- [3] Kanner A M, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [J]. *Neurology*, 2018, 91(2): 82-90.
- [4] Abou-Khalil B W. Update on antiepileptic drugs 2019 [J]. *Continuum*, 2019, 25(2): 508-536.

- [5] Okamoto T. Parkinson's disease: Amantadine, zonisamide, dabrafenib [J]. *Brain Nerve*, 2019, 71(9): 953-959.
- [6] Tousi B, Leverenz J B. The application of zonisamide to patients suffering from dementia with lewy bodies: Emerging clinical data [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 1811-1817.
- [7] 杨婷婷, 方熙勤, 向淇, 等. 唑尼沙胺添加治疗癫痫患者的有效性及安全性研究 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(3): 152-156.
- [8] 洪震. 癫痫流行病学研究 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(11): 919-923.
- [9] Ali A. Global health: Epilepsy [J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(2): 191-199.
- [10] Verrotti A, Loiacono G, Di Sabatino F, *et al.* The adverse event profile of zonisamide: A meta-analysis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(5): 297-304.
- [11] Tomson T, Battino D, Bromley R, *et al.* Management of epilepsy in pregnancy: A report from the international league against epilepsy task force on women and pregnancy [J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21(6): 497-517.
- [12] 蔡鸿福, 郑斌, 刘茂柏. 儿童抗癫痫药物超说明书用药调查分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(6): 551-554.
- [13] MacMahon T, Kelly Y P. Zonisamide-induced distal renal tubular acidosis and critical hypokalaemia [J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(4): e254615.
- [14] Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, *et al.* Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(6): 983-989.
- [15] Ilieva H S, Newman J W, Fields R K, *et al.* Valproic acid and zonisamide induced hyperammonemic encephalopathy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 196: 105894.
- [16] Baradad J M, Sanz M S, Moix G E, *et al.* Zonisamide-induced choroidal effusion: A case report [J]. *J Glaucoma*, 2020, 29(9): e100-e102.
- [17] Miyagawa F, Asada H. Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2147.
- [18] Seino M. Review of zonisamide development in Japan [J]. *Seizure*, 2004, 13(Suppl 1): S2-S4

[责任编辑 高源]