

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0120-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.029



唑尼沙胺不良反应个案分析

张涛, 王世燕, 胡晨吉, 樊萍[△]

(四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为临床合理使用唑尼沙胺提供参考。方法 通过检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science 数据库自建库起至2023年5月收录的唑尼沙胺药品不良反应(ADR)个案报道,提取并分析患者的基本信息及ADR发生特点,利用诺氏评估量表进行关联性评价。结果 共纳入37篇文献,其中中文1篇、英文36篇,涉及患者45例,ADR 47例次。其中男23例,女22例;年龄以50岁及以下多见(39例,86.67%)。37例(82.22%)原患疾病为癫痫或行预防癫痫治疗,且伴多种并发症;用药剂量多在400 mg/d以内(30例,66.67%);31例患者有联合用药记录(联用药物主要为抗癫痫药物、抗肿瘤药物、非甾体抗炎药等)。ADR最常在用药后1个月内发生(26例次,55.32%),主要累及皮肤及软组织系统、泌尿系统、精神系统等。临床表现以精神行为异常、泌尿结石、Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症等较多见。关联性评价为“可能有关”8例,“很可能有关”36例,“肯定有关”1例。结论 唑尼沙胺易导致多种严重ADR,临床表现多样。在使用唑尼沙胺期间,应加强对其ADR的监测,并开展癫痫药学服务,从而保障患者用药安全。

关键词:唑尼沙胺;药品不良反应;个案报道;药学监护

Adverse Reactions Induced by Zonisamide: A Case Report

ZHANG Tao, WANG Shiyan, HU Chenji, FAN Ping

(Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of zonisamide in clinical practice. **Methods** The case reports of adverse drug reactions (ADRs) induced by zonisamide in the CNKI, WanFang, VIP, PubMed and Web of Science from the inception of each database to May 2023 were searched. The basic information of patients and the characteristics of ADRs were extracted and analyzed, and the correlation of ADRs with zonisamide was evaluated by the Naranjo's ADR evaluation scale. **Results** A total of 37 studies were included, among which one was in Chinese and 36 were in English, involving 45 patients (47 case times of ADRs), including 23 males and 22 females, with the majority of 50 years or below (39 cases, 86.67%). Thirty-seven cases (82.22%) had a primary disease of epilepsy or received prophylactic treatment for epilepsy, and they were also with multiple comorbidities. Most patients (30 cases, 66.67%) used zonisamide at a dosage within 400 mg/d. Thirty-one patients were given combined medication (zonisamide mainly combined with anti-epileptic drugs, anti-tumor drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etc.). The ADRs occurred most commonly within one month after medication (26 case times, 55.32%), mainly affecting the skin and soft tissue system, urinary system, mental system, etc. The clinical manifestations mainly included mental and behavioral abnormalities, urinary stones, Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis, etc. The correlation evaluation showed that the ADRs were possibly, probably and definitely correlated with zonisamide, with eight cases, thirty-six cases and one case, respectively. **Conclusion** Zonisamide can easily induce various serious ADRs with diverse clinical manifestations. During the use of zonisamide, we should strengthen the monitoring of relevant ADRs and provide pharmaceutical care for epilepsy to ensure the patients' medication safety.

Key words: zonisamide; adverse drug reaction; case report; pharmaceutical care

第一作者:张涛,男,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)964648339@qq.com。

[△]通信作者:樊萍,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)825370320@qq.com。

130-136.

[14] 刘昉. 基于循证证据中成药治疗糖尿病合并慢性肾脏病临床应用指南研究[D]. 天津:天津中医药大学,2020.

[15] 王斌,王英月,刘昉,等. 中成药治疗糖尿病肾脏病临床应用专家共识[J]. 天津中医药,2022,39(7):854-861.

[16] 李翠萍,王倩,顾叶文,等. 益肾化湿颗粒治疗糖尿病肾病有效性与安全性的Meta分析[J]. 实用医学杂志,2020,36(5):682-688.

[17] 余江毅,倪青,刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2022,63(2):190-197.

[18] 国家统计局. 2022年居民收入和消费支出情况[EB/OL]. (2023-01-17)[2023-07-10]. http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901715.html.

[19] 刘畅,陶立波,陆灏,等. 渴络欣胶囊联用化学药治疗糖尿病肾病的药物经济学评价[J]. 中国药房,2022,33(17):2124-2128.

[20] 官海静,韩晟,王雅楠,等. 肾炎康复片联合西医常规治疗糖尿病肾病的药物经济学研究[J]. 中国新药杂志,2017,26(20):2491-2496.

(收稿日期:2023-08-18;修回日期:2023-11-20)

唑尼沙胺的全称为1,2-苯异噁唑-3-甲磺酰胺,是一种抗癫痫药物,主要用于成人癫痫部分性发作的添加治疗。1989年,其首次在日本获批用于临床,之后依次在韩国、美国及欧洲等国获批用于成人部分癫痫的辅助治疗。唑尼沙胺抗癫痫机制尚不明确,但可能通过作用于钠离子通道和钙离子通道发挥作用,并具有微弱的碳酸酐酶抑制剂作用。除癫痫辅助治疗外,有研究还显示唑尼沙胺可用于偏头痛、神经痛、肥胖、帕金森等超适应证用药^[1]。随着唑尼沙胺应用范围的扩大,其严重的药品不良反应(ADR)也引起了关注。但国内关于唑尼沙胺的ADR分析尚未深入开展,个案报道也相对较少,仍需进一步研究。本研究中基于国内外的个案报道,综合分析唑尼沙胺的ADR,旨在为临床安全和合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

以“唑尼沙胺”“不良反应”“安全性”等为中文检索关键词检索中国知网、万方、维普数据库,以“zonisamide”“adverse”“case”“ADR”等为英文检索词检索PubMed, Web of Science等数据库中国内外公开发表的唑尼沙胺导致的ADR个案报道。检索时限为自建库起至2023年5月。剔除重复报道、综述、记载不完整以及非中英文的案例。采用回顾性分析法,使用Excel 2019软件提取纳入病例的性别、年龄,用药原因、剂量及联合用药情况,ADR发生时间、临床表现、累及器官/系统、处理及预后等。并进行统计和描述性分析;利用诺氏评估量表^[2]进行关联性评价。

2 结果

2.1 患者基本情况

共筛选出文献37篇,其中中文1篇,英文36篇,涉及患者45例,ADR 47例次。患者男女比例相当,年龄主要集中在50岁及以下,详见表1。37例患癫痫或行预防癫痫治疗,并伴哮喘、白血病、高血压、糖尿病、变应性鼻炎、变应性结膜炎、星形细胞瘤、颅内动脉瘤等疾病;8例为超药品说明书用药(用于止痛、肥胖、震颤、双相情感障碍)。用药剂量,400 mg/d以内30例,500~600 mg/d 6例,9例不详。

表1 患者性别与年龄分布(n=45)

Tab. 1 Distribution of patients' gender and age (n = 45)

年龄	男(例)	女(例)	小计[例(%)]
<18岁	7	8	15(33.33)
18~30岁	4	4	8(17.78)
31~50岁	8	8	16(35.56)
51~60岁	1	1	2(4.44)
>60岁	3	1	4(8.89)
合计	23	22	45(100.00)

联合用药方面,14例未合并用药或未描述用药情况;31例记录有合并用药,联用药物主要为抗癫痫药物(苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦、丙戊酸钠、奥卡西平),抗肿瘤药(地西他滨),非甾体抗炎药(洛索洛芬),抗精神疾病药(阿立哌唑、艾司西酞普兰、喹硫平),减肥药(芬特明)等。

2.2 ADR发生情况

ADR主要累及皮肤及软组织系统、泌尿系统、精神系统。详见表2(其中STS为Stevens-Johnson综合征, TEN为中毒性表皮坏死松解症。急性肾损伤表现为排尿困难、肉眼血尿;精神行为异常表现为幻想、躁动、易怒、自杀意念、睡眠障碍、乏力、注意力不集中;脉络膜积液,角度闭合和近视移位表现为双侧视力模糊、眼睑肿胀、双侧眼周疼痛、畏光;食管和小肠损伤表现为呕吐、严重腹泻、嘴唇和舌头有轻微的侵蚀、食管溃疡)。

表2 唑尼沙胺所致ADR累及系统/器官及临床表现(n=47)

Tab. 2 Systems / organs and clinical manifestations involved in ADRs induced by zonisamide (n = 47)

累及系统/器官	主要临床表现及发生例次	例次	构成比(%)
皮肤及软组织系统	SJS/TEN(5),嗜酸性粒细胞增多和药物过敏综合征(4),斑秃(2),系统性红斑狼疮(2),少汗、全身性干燥(1)	14	29.78
泌尿系统	泌尿结石(7),急性肾损伤(2),低钾、肾小管酸中毒(2),勃起功能障碍(1)	12	25.53
精神系统	精神行为异常(11)	11	23.40
神经系统	不宁腿综合征(3)	3	6.38
眼部	脉络膜积液(2),角度闭合和近视移位(1)	3	6.38
消化系统	食管和小肠损伤(1),肝功能衰竭(1),胆管消失综合征(1)	3	6.38
血液系统	免疫球蛋白(Ig)A缺乏和总IgG水平下降(1)	1	2.13

ADR发生时间,为用药后36h至18个月,以1个月内较多,详见表3。转归,29例次予停药并对症支持治疗后好转,15例次停药后好转,1例次未停药给予对症治疗后好转且未复发,1例次减量后好转,1例次不详;3例导致泌尿结石患者ADR发生后继续使用或停药后再次使用未发生类似ADR,1例发生再次暴露,其余个案均未再次使用。

2.3 关联性评价

关联性评价结果显示,“可能有关”8例(评分1~4分),“很可能有关”36例(评分5~8分),“肯定有关”1例(评分≥9分)。

3 讨论

3.1 ADR与患者的关系

本研究中纳入患者男女比例基本相当,且ADR发生率与用药剂量无明显相关性,与毛振沙^[3]的研究一

表3 ADR发生时间分布(n=47)

Tab. 3 Distribution of occurrence time of ADRs (n = 47)

发生时间	ADR及发生例次	例次	构成比(%)
<1个月	精神行为异常(5),嗜酸性粒细胞增多和药敏综合征(4),SJS/TEN(4),脉络膜积液(2),不宁腿综合征(2),斑秃(2),食管和小肠损伤(1),角度闭合和近视移位(1),急性肾损伤(1),肝衰竭(1),胆管消失综合征(1),勃起功能障碍(1),低钾、肾小管酸中毒(1)	26	55.32
1~<2个月	精神行为异常(2),少汗、皮肤干燥(1),结石(1),中毒性表皮坏死脱落综合征合并急性呼吸衰竭(1),急性肾损伤(1)	6	12.77
2~6个月	低钾、肾小管酸中毒(1),系统性红斑狼疮(1),泌尿结石(1),IgA缺乏和总IgG水平下降(1)	4	8.51
>6个月	泌尿结石(3),系统性红斑狼疮(1),精神行为异常(1)	5	10.64
不详	精神行为异常(3),泌尿结石(2),不宁腿综合征(1)	6	12.77

致。唑尼沙胺与其他药物(包括苯妥英、卡马西平和苯巴比妥)的药物代谢动力学相互作用的影响较小,部分被CYP3A4代谢,缩短其血浆半衰期。虽然在联用这些药物时不太可能具有临床意义,但若取消或改变CYP3A4诱导剂的剂量,可能会影响唑尼沙胺的血药浓度,从而可能需调整其剂量^[4]。在癫痫患儿中,唑尼沙胺ADR发生率较高^[5]。且在温暖天气中使用唑尼沙胺可能导致少汗,进而引发中暑和住院。尽管欧盟已批准部分年龄段的儿童使用唑尼沙胺治疗,但超药品说明书用药的风险仍存在。因此,在儿童中使用唑尼沙胺时需严密监控,避免不必要的风险,促进合理用药。值得注意的是,唑尼沙胺不仅适用于癫痫,还对多种疾病具有疗效。然而,本研究中发现了一些罕见的ADR,这表明随着药物用途的扩展,ADR发生风险也会增加。

3.2 ADR类型

唑尼沙胺药品说明书中虽提及了SJS/TEN为严重的皮肤ADR,但未详细描述其具体表现,也未提及嗜酸性粒细胞增多症和药物敏感综合征。罕见的ADR中包括泌尿结石、不宁腿综合征、胆管炎等。而肝衰竭、食管溃疡、脉络膜积液、角度闭合和近视眼移位、低钾和肾小管酸中毒未在药品说明书中记载。有研究表明,唑尼沙胺会引起肾功能损害^[6],与药品说明书记载不符,需引起重视。

3.3 唑尼沙胺相关ADR的临床表现及处置

皮肤及软组织系统:严重ADR包括TEN,SJS/TEN和药物超敏反应综合征,停药并进行支持性治疗后恢复,但日本曾报道过相关死亡案例,临床使用时需注意。研究表明,唑尼沙胺导致的SJS/TEN与HLA-A*02:07显著相关^[7]。SJS/TEN是一种细胞毒性T细胞介

导的超敏反应,表现为发热、乏力等前驱症状,随后出现皮肤和黏膜(眼、口腔和外生殖器)损害及其他全身症状^[8]。早期停药、糖皮质激素冲击疗法和环孢素治疗是重要策略^[8]。在治疗方面,环孢素是治疗SJS最有效的治疗方法,对于SJS/TEN和TEN,静脉注射免疫球蛋白和糖皮质激素被认为是最有效的治疗手段^[9]。唑尼沙胺是引发SJS/TEN风险最高的抗癫痫药,该ADR可能被视为伴随嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物性超敏反应综合征。提高临床医师和患者对这一风险的认识及进行早期识别SJS/TEN症状的教育,可能有助于减轻这些不良事件的数量和严重性^[10-11]。建议特殊风险人群避免使用易引起该ADR的抗癫痫药物,开展癫痫药学服务,定期监测血药浓度、临床反应和实验室指标,以最大限度减少特异性反应的严重后果^[11]。

泌尿系统:除该药常见的ADR外,本研究中还观察到了一些药品说明书中未详细记载的罕见ADR。值得临床特别关注的有急性肾损伤、肾小管酸中毒、泌尿结石及勃起功能障碍等。抗癫痫药导致的肾功能损伤机制尚不清楚,抗癫痫药可能导致短暂的、严重的或进行性的副作用^[6]。INOUE等^[12]报道了有癫痫患者接受唑尼沙胺治疗导致远端肾小管酸中毒,使用苯妥英替代唑尼沙胺可改善酸中毒。患有肾病、严重呼吸系统疾病、严重腹泻或接受手术、生酮膳食或其他药物治疗的患者,使用唑尼沙胺会增加发生代谢性酸中毒的风险。若患者发生持续性的代谢性酸中毒,应考虑减少唑尼沙胺使用剂量或逐渐减量至停药,同时适当调整患者抗癫痫治疗方案;若患者决定继续使用唑尼沙胺并伴有代谢性酸中毒,应考虑给予碱性药物治疗^[13]。建议接受唑尼沙胺治疗的患者应做血气分析和血清电解质检查,监测治疗前及治疗期间血清碳酸氢盐浓度。一部分患者在服药期间出现肾结石,然而对于服用唑尼沙胺有明显疗效的患者,肾结石可能不必作为停药的绝对指征。通过增加液体摄入量和补充柠檬酸盐等措施,有助于降低肾结石复发的风险^[14]。

精神系统:唑尼沙胺相关精神系统ADR,包括幻觉、失眠、易怒和自杀意念等。这些精神异常与抗癫痫药物普遍引发的精神和行为ADR类似,包括抑郁、精神疾病、易怒和攻击性行为。然而,与其他抗癫痫药物相比,唑尼沙胺患者更易出现这些ADR且可能导致更高的不耐受率^[15]。因此,在开始或滴定唑尼沙胺的前6个月内,需密切监测患者是否出现这些症状^[16]。

神经系统:神经系统ADR主要是不宁腿综合征。其为常见的、良性的、可能的自限性疾病,其特征是在睡眠或休息时腿/四肢的不自主运动。抗抑郁药、抗精神疾病药和抗癫痫药均与不宁腿综合征的新发或恶化有

关。如出现不宁腿综合征,首先应停药,如有必要可进行药物治疗,如予左旋多巴、罗匹尼罗、普拉克索、加巴喷丁和普瑞巴林等药物治疗^[17]。

眼部:部分患者在唑尼沙胺治疗过程中出现了脉络膜积液、继发性角度闭合和近视移位,表现为双侧视力模糊、眼睑肿胀和眼周疼痛,这些ADR可能与唑尼沙胺类磺胺结构属性有关。磺胺类药物已被证实可能引发急性短暂性近视和闭角型青光眼,尽管其确切机制尚不清楚。治疗这些ADR的方法包括支持性治疗、停药及必要时考虑局部降眼压药物、高剂量类固醇^[18]等。

消化系统:除常见的胃肠道症状外,唑尼沙胺还可能引发一些罕见的消化系统ADR。部分患者在经唑尼沙胺治疗后出现了SJS,表现为食管和小肠损伤及噬血细胞性淋巴祖细胞增多症。这些ADR可能需内镜检查进行诊断。当患者出现胃肠道症状时,需及时停用唑尼沙胺,并根据情况考虑采取适当的治疗方法,如甲基泼尼松龙脉冲治疗^[19]。部分患者出现肝胆相关ADR,如黄疸、肝肿大和肝衰竭。2例患者在及时停药并对症治疗,肝功能检测结果仍略高于正常范围,继续使用熊去氧胆酸治疗胆汁淤积并缓解症状^[20-21]。建议在治疗前检测肝功能以评估患者是否应使用唑尼沙胺。本研究数据主要来源于国外公开的个案报道,且数量相对较少,结果可能存在一定局限性。

3.4 小结

唑尼沙胺在治疗过程中可能引发一系列需引起医师高度警惕的罕见ADR,包括皮肤及软组织系统、泌尿系统、精神系统、神经系统、眼部、消化系统等多个系统ADR。在使用唑尼沙胺期间,应加强对其ADR的监测,开展癫痫药学服务,以减少或避免ADR的发生,从而保障患者用药的安全性。

参考文献

[1] 海俊杰,江名芳,朱海波. 唑尼沙胺治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2023,26(2):261-264.
[2] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志,2012,47(8):650-652.
[3] 毛振沙. 唑尼沙胺添加治疗儿童难治性癫痫的短期疗效及安全性分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2015.
[4] BRODIE MJ, BEN - MENACHEM E, CHOUETTE I, et al. Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials[J]. Acta Neurol Scand Suppl,2012(194):19-28.
[5] 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.
[6] HAMED SA. The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017,

10(9):993-1006.
[7] RASHID M, RAJAN AK, CHHABRA M, et al. Role of human leukocyte antigen in anti - epileptic drugs - induced Stevens - Johnson Syndrome / toxic epidermal necrolysis: A meta - analysis[J]. Seizure,2022,102:36-50.
[8] 何月希. 68例Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死剥脱症患者合并细菌感染的回顾性分析[D]. 济南:山东大学,2021.
[9] FRANTZ R, HUANG S, ARE A, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(9):895.
[10] BORRELLI EP, LEE EY, DESCOTEAUX AM, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. Epilepsia, 2018,59(12):2318-2324.
[11] BŁASZCZYK B, LASOŃ W, CZUCZWAR SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update [J]. Pharmacol Rep,2015,67(3):426-434.
[12] INOUE T, KIRA R, KAKU Y, et al. Renal tubular acidosis associated with zonisamide therapy[J]. Epilepsia,2000,41(12):1642-1644.
[13] 欣文. FDA警告唑尼沙胺的代谢性酸中毒风险[N]. 中国医药报,2009-07-07(B04).
[14] KUBOTA M, NISHI - NAGASE M, SAKAKIHARA Y, et al. Zonisamide - induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy[J]. Brain Dev,2000,22(4):230-233.
[15] CHEN B, CHOI H, HIRSCH LJ, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy[J]. Epilepsy Behav,2017,76:24-31.
[16] ABDON M, MERSFELDER TL, MELGAR TA. Psychosis induced by zonisamide: a case report and review of the literature[J]. Am J Ther,2014,21(1):e15-e16.
[17] PATATANIANE,CLABORN MK. Drug - Induced Restless Legs Syndrome[J]. Ann Pharmacother,2018,52(7):662-672.
[18] PANDAY VA, RHEE DJ. Review of sulfonamide - induced acute myopia and acute bilateral angle - closure glaucoma[J]. Compr Ophthalmol Update,2007,8(5):271-276.
[19] IHARA Y, HIRANO A, ENDO S, et al. Gastrointestinal: A case of zonisamide - induced esophageal and small intestinal injury[J]. J Gastroenterol Hepatol,2019,34(10):1671.
[20] COELHO R, RODRIGUES S, GASPAS R, et al. Zonisamide - induced Acute - on - Chronic Liver Failure: First Report[J]. J Clin Gastroenterol,2016,50(3):266.
[21] VUPPALANCHI R, CHALASANI N, SAXENA R. Restoration of bile ducts in drug - induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide[J]. Am J Surg Pathol,2006,30(12):1619-1623.

(收稿日期:2023-07-01;修回日期:2023-10-20)