

唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的研究进展

毛振沙*, 肖农[#](重庆医科大学附属儿童医院康复科, 重庆 400014)

中图分类号 R971.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2874-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.47

摘要 目的:为唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的临床实践提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的研究进展进行归纳和总结。结果:唑尼沙胺是一种广谱的新型抗癫痫药,具有较好的生物利用度,口服吸收迅速完全。儿童用药的剂量范围为2~12 mg/(kg·d),维持剂量为8~8.5 mg/(kg·d)。唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫安全有效,可作为儿童癫痫综合征(婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut综合征和青少年肌阵挛性癫痫)的二线药物。结论:唑尼沙胺单药或添加治疗儿童耐药性癫痫具有良好的疗效、安全性及耐受性,为儿童耐药性癫痫治疗提供更多选择。

关键词 唑尼沙胺;儿童;耐药性癫痫;药动学;疗效;安全性

癫痫(Epilepsy)是小儿神经系统常见疾病之一。全世界癫痫患者约为5 000万,其中4 000万患者在发展中国家^[1]。我国癫痫患者约900万,大部分起病于儿童期^[2]。约20%~30%癫痫患儿经过2种或2种以上抗癫痫药(Antiepileptic drugs, AEDs)正规治疗后仍不能控制发作,称为药物难治性癫痫或耐药性癫痫。2000年,唑尼沙胺(Zonisamide)作为新一代AEDs被美国食品与药物管理局(FDA)批准上市。与传统AEDs相比,新型AEDs没有或少有肝酶诱导作用,少有药物间相互作用和不良反应,为耐药性癫痫的治疗带来了更多希望,受到关注^[3]。国内鲜有唑尼沙胺治疗耐药性癫痫的研究报道,在儿童耐药性癫痫中的应用与研究更是罕见,现就唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的作用机制、药动学和剂量推荐、疗效分析、安全性与耐受性研究作一综述,旨在更好地指导儿童耐药性癫痫的治疗。

1 作用机制

唑尼沙胺是磺胺类AEDs,活性成分是1,2-苯异噁唑3-甲基磺酰胺,最终以药物原型或葡萄糖苷酸形式经尿液排泄^[4]。其抗癫痫的主要作用机制是通过阻滞电压依赖型钠离子通道和T型钙离子通道,阻滞神经元同步放电和癫痫性活动,抑制癫痫

发作的扩散^[4];另一种潜在作用机制是对过量一氧化氮产物和自由基产生抑制效应。Mori A等^[5]研究发现,唑尼沙胺通过清除过多一氧化氮来调节与癫痫发作起源和扩散密切相关的环鸟苷酸形成,也可以抑制小鼠铁诱导致痫灶内的脂质过氧化。通过这些效应保护神经元免受自由基损伤,维持神经元细胞膜的稳定性。

2 药动学和剂量推荐

2.1 药动学

唑尼沙胺具有好的生物利用度(>95%)及线性药动学特征,口服吸收迅速、完全,2~6 h达到峰浓度,在血浆中的半衰期约为63 h,达到稳定的剂量可以维持稳态达14 d^[3]。唑尼沙胺属于红细胞载药,有利于组织间的分布,经毛细血管运输穿过血脑屏障,从而平衡穿过血脑屏障的药物浓度^[6]。

传统AEDs会影响其他药物在肝脏的代谢,在添加治疗时,药动学的相互作用较常见,且可能干扰一些内源性物质的转换率,如激素、维生素^[7]。目前,大量研究报道唑尼沙胺不影响其他常用AEDs的药动学,也不抑制细胞色素P₄₅₀(CYP)活性,而CYP3A4酶诱导物或抑制剂可能会改变唑尼沙胺的药动学^[7-9]。Mandelbaum DE等^[10]研究发现,唑尼沙胺联合左乙拉西

- 2008,36(4):83.
- [24] 产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家委员会.产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):207.
- [25] Kanj SS, Kanafani ZA.Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa[J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(3):250.
- [26] 吴华,梁剑辉,刘晓青.哌拉西林/他唑巴坦治疗中重度下呼吸道感染的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2005,15(5):577.
- [27] 祁淑香,肖泉,朱凤鸽,等.哌拉西林/他唑巴坦治疗下呼吸道感染临床疗效[J].中国药师,2003,6(8):508.
- [28] Martin ET, Tansek R, Collins V, et al.The carbapenem-resistant Enterobacteriaceae score: a bedside score to rule out infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients[J].*Am J Infect Control*, 2013, 41(2):180.
- [29] Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al.Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant K pneumoniae[J].*Am J Infect Control*, 2012, 40(5):421.
- [30] 王立新,胡志东.产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的研究进展[J].国际流行病学传染学杂志,2011,38(5):349.

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:神经康复。电话:023-63633040。E-mail:1006143712@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,教授。研究方向:神经康复。电话:023-63633040。E-mail:xiaonongwl@163.com

(收稿日期:2015-04-21 修回日期:2015-05-19)
(编辑:陶婷婷)

坦(Levetiracetam, LEV)治疗预后较LEV添加其他AEDs明显恶化,提示唑尼沙胺可能影响LEV药动学,但具体机制仍需进一步研究证明。

2.2 剂量推荐

李彩燕^[14]的研究发现,成人唑尼沙胺治疗的剂量范围为100~600 mg/d,常用剂量为300~600 mg/d,添加治疗部分性发作的有效性更高,提示唑尼沙胺的有效性可能具有剂量依赖性。Sackellares JC等^[12]报道,唑尼沙胺>200 mg/d与≤200 mg/d治疗有效率一致,因此唑尼沙胺的疗效与剂量可能存在更为复杂的关系。儿童给药剂量按体质量计算,通常唑尼沙胺剂量范围为2~12 mg/(kg·d),起始剂量为1 mg/(kg·d),每1~2周加量1~2 mg/(kg·d),维持剂量为8~8.5 mg/(kg·d)^[10, 13-14]。Kim HL等^[15]的研究中唑尼沙胺最大剂量高达44.4 mg/(kg·d)。Eun SH等^[16]关于不同剂量组唑尼沙胺疗效及安全性的研究表明,低剂量组[3~4 mg/(kg·d)]和高剂量组[6~8 mg/(kg·d)]疗效分别为63.1%、57.6%,与成人剂量(100~600 mg)效应研究结果一致。

3 疗效分析

3.1 适应证

唑尼沙胺作为一线或辅助药物对成人部分性癫痫具有较好的疗效,对儿童部分性和全身性癫痫,尤其是肌阵挛性癫痫具有广谱疗效,也是婴儿痉挛症(Infantile spasms, IS)、Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)和青少年肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonus epilepsy, JME)的二线药物^[17]。Yun MS等^[18]关于高剂量唑尼沙胺单药治疗IS患儿研究中,41.2%患儿达到完全缓解。Kothare SV等^[19]对唑尼沙胺治疗JME的疗效和耐受性进行评估发现,单药疗效为80%。Lee YJ等^[14]关于唑尼沙胺添加治疗儿童难治性癫痫的疗效及耐受性的回顾性研究报道,用药随访时间至少大于6月,唑尼沙胺对儿童癫痫综合征的疗效分别为婴儿癫痫性脑病(Infantile epileptic encephalopathy, EIEE)50%、婴儿期严重肌阵挛癫痫(Severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)45.5%、LGS 45.0%、IS 26.9%,其中13.8% LGS患儿和9.1% SMEI患儿达到完全缓解。Velizarova R等^[20]的研究表明,唑尼沙胺添加治疗对青少年难治性失神发作也有一定疗效(61.5%)。然而,唑尼沙胺在耐药性癫痫患儿中的研究现状与应用较成人患者局限,可能与唑尼沙胺在儿童和成人体内药动学不同有关^[8],不能直接以成人相关研究成果作为循证医学证据,因而仍需大量关于唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的大样本、多中心、随机对照研究证明。

3.2 疗效影响因素

相关研究发现,唑尼沙胺疗效与智力水平及疗程有关,而与用药剂量无明显相关性^[13, 17, 21]。Iinuma K等^[21]对759例癫痫患儿使用唑尼沙胺的疗效进行长期随访研究发现,智力正常组疗效明显高于智力低下组(78% vs. 43%),智力低下组中部分性发作组疗效高于全身性发作组(50% vs. 36%)。智力低下组疗效更低的原因可能与智力低下儿童中难治性癫痫的患病比例更高有关。药物保留率是指一定观察期后继续使用初始治疗药物的例数与初始使用该药的例数的比例,是药物有效性和安全性的综合体现。唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫保

留率高,但不同疗程唑尼沙胺疗效有差异^[13, 21]。Karimzadeh P等^[13]对唑尼沙胺添加治疗儿童耐药性癫痫研究中,随访至用药后6个月,唑尼沙胺保留率为89.7%,且1个月和6个月疗效分别为49.2%、31.1%。因此,进一步明确唑尼沙胺治疗儿童耐药性癫痫的长程保留率及疗效维持情况可能是未来研究的方向。

无论单药还是添加治疗,唑尼沙胺对儿童耐药性癫痫均有一定的疗效^[13, 14, 16, 22]。Eun SH等^[16]和Kim DW等^[22]的研究显示,唑尼沙胺单药治疗儿童癫痫疗效分别为70.8%、60.4%。Karimzadeh P等^[13]和Lee YJ等^[14]关于唑尼沙胺添加治疗儿童耐药性癫痫研究表明,40.2%~48.5%患儿治疗有效。Tosches WA等^[23]的研究显示,唑尼沙胺单药与添加治疗的疗效分别为75.6%、66.7%,而单药治疗完全缓解率明显高于添加治疗(55.6% vs. 28.9%)。Kayani S等^[3]和Tosches WA等^[23]的研究显示,唑尼沙胺单药治疗较添加治疗安全性更高,但唑尼沙胺添加治疗相关研究较单药治疗多,而关于疗效的对比研究较少,且疗效的差异并不明确。就研究对象来说,选择单药治疗患儿较联合用药患儿癫痫发作可能更轻,因此疗效可能更好。将唑尼沙胺作为一线首选药物的临床研究报道相对少,这可能与药物本身的疗效及成本有关。

3.3 药物相互作用

当单药抗癫痫治疗效果不理想时,添加治疗可能使发作得到更好的控制,但添加治疗可能导致药动学间的相互影响。因此,明确唑尼沙胺与其他AEDs的相互作用非常重要。

Bialer M等^[24]的研究报道,唑尼沙胺不会对苯妥英钠、卡马西平及丙戊酸的稳态浓度产生影响。Shellenberger K等^[25]在临床添加治疗的过程中发现,拉莫三嗪和10, 11-环氧化卡马西平的清除率明显降低,但并未发现丙戊酸、拉莫三嗪、苯妥英钠和卡马西平药动学的明显改变。部分AEDs可以通过调节肝酶活性影响唑尼沙胺的药动学特征^[26-27]。添加卡马西平和苯妥英钠时,唑尼沙胺的半衰期缩短可能与唑尼沙胺的代谢被加速有关^[26]。Seino M等^[27]和Masuda Y等^[28]的研究发现,丙戊酸只对唑尼沙胺在血浆中的稳态水平有影响,而卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥的治疗浓度对唑尼沙胺与血浆蛋白的结合水平没有影响。

Nagamoto I等^[29]的动物研究中,唑尼沙胺添加苯妥英钠或丙戊酸比单药治疗的疗效更好,且唑尼沙胺在血浆和大脑中的浓度随丙戊酸和苯妥英钠用药剂量增加而增高的趋势。唑尼沙胺添加苯巴比妥治疗的效果同样较单药治疗好,但添加苯巴比妥治疗时,只有大脑中唑尼沙胺的浓度会增加^[30]。Mimaki T等^[31]的研究阐明,巴比妥类药物增加中枢神经系统唑尼沙胺特异性结合位点的数量和密度。McJilton J等^[32]的研究提示,唑尼沙胺添加拉莫三嗪治疗增加了唑尼沙胺的血浆浓度,拉莫三嗪可能抑制唑尼沙胺的清除。Bialer M等^[33]的研究数据表明,唑尼沙胺与其他AEDs的相互作用在添加用药时非常重要,此时需要对唑尼沙胺的剂量作适当调整。

4 安全性与耐受性

4.1 不良反应

Verdier MC等^[34]的研究发现,唑尼沙胺的有效血药浓度为10~40 μg/ml,神经毒性浓度大于70 μg/ml。Karimzadeh P等^[13]

研究发现,唑尼沙胺添加治疗儿童耐药性癫痫不良反应发生率为16.4%,且发生不良反应者唑尼沙胺剂量均超过200 mg/d(体质量均大于20 kg)。而Mandelbaum DE等^[10]研究表明,在2.5~34.5 mg/(kg·d)剂量范围内,不良反应发生率与剂量无关。Iinuma K等^[21]和Ohtahara S等^[35]的研究表明,儿童唑尼沙胺治疗不良反应发生率较成人低(24.3% vs. 40.1%),而添加用药不良反应发生率都较单药治疗高(29.4% vs. 18.9%, 28% vs. 16%)。Iinuma K等^[21]的研究中不同年龄组唑尼沙胺不良反应发生率没有显著差异,但小于1岁患儿不良反应发生率为50%,智力正常组与智力低下组不良反应发生率分别为21%、28%。

唑尼沙胺治疗最常见的不良反应为心理、精神症状,包括嗜睡、疲倦、易怒或易激动、幻觉或妄想、叹气、神经衰弱、焦虑或抑郁;神经系统不良反应包括共济失调、眩晕或头晕、复视及视物模糊、构音障碍;胃肠道不良反应包括食欲不振、恶心、呕吐、腹痛^[15,36]。Biton V^[36]和Paul E等^[37]的研究提示,唑尼沙胺治疗过程中还须警惕闭汗症、血尿、尿石症等。

唑尼沙胺治疗相关尿石症相对罕见。Taguchi S等^[38]和Sato S等^[39]分别报道了唑尼沙胺治疗相关硅酸盐尿石症和钙酸盐尿石症个案,认为结石形成可能与尿液碱化和硅酸盐浓度增加有关,强调短期脱水状态下唑尼沙胺相关尿石症的风险可能更高。Go T^[40]的研究证明,唑尼沙胺不导致尿液碱化。因此,目前唑尼沙胺治疗相关尿石症形成机制尚不明确,但在长期应用唑尼沙胺治疗过程中监测泌尿系统可能降低尿石症风险,尤其是有家族史和处于特殊生理状态的患儿^[36]。

4.2 耐受性

Kayani S等^[3]的研究指出,儿童唑尼沙胺治疗通常耐受性良好,大多数不良反应为轻、中度,通过降低剂量或停药均能有效控制,因不良反应终止治疗的情况相对少见。Tan HJ等^[41]研究报道其不良反应的发生率为44%,但因此终止治疗的只有17%。White JR等^[42]研究报道精神不良事件和认知不良事件是终止唑尼沙胺治疗的主要原因,其发生率分别为6.9%和5.8%。精神不良事件的风险因素包括既往精神疾病史、症状性全面性癫痫、唑尼沙胺血浆浓度过低;认知不良事件的独立风险因素为添加AEDs种类过多和唑尼沙胺血浆浓度过低。Lee YJ等^[14]的研究表明,不良反应多发生在开始用药的前几周,且随时间推移递减,通过缓慢加量和用药疗程可以提高唑尼沙胺耐受性。

5 结语

综上所述,早期正确诊断和最佳治疗是目前儿童癫痫研究的热点^[43],唑尼沙胺作为新型广谱AEDs,单药或添加治疗儿童耐药性癫痫具有良好的疗效、安全性及耐受性,尤其是对IS、JMS等具有广谱疗效,为儿童耐药性癫痫治疗提供更多选择。目前,唑尼沙胺在儿童癫痫中的应用相对局限,缺乏大量多中心、大样本、随机对照研究^[44],因此进一步研究唑尼沙胺剂量效应关系、药物间相互作用机制、小年龄组及长程治疗的安全性、增加新AEDs的成本-效益以及药学监护等,能更好地指导唑尼沙胺在儿童耐药性癫痫中的应用^[45-46]。

参考文献

[1] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epi-

lepsy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):919.

[2] 刘晓燕. 小儿癫痫的研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(22):2 240.

[3] Kayani S, Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents[J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2012, 8(4):51.

[4] Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(4):230.

[5] Mori A, Noda Y, Packer L. The anticonvulsant zonisamide scavenges free radicals[J]. *Epilepsy Res*, 1998, 30(2):153.

[6] Nishiguchi K, Ohnishi N, Iwakawa S, et al. Pharmacokinetics of zonisamide: saturable distribution into human and rat erythrocytes and into rat brain[J]. *J Pharmacobio-dyn*, 1992, 15(8):409.

[7] Baulac M, Leppik IE. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2/3):75.

[8] Wallander KM, Ohman I, Dahlin M. Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy, and adverse events in children with epilepsy[J]. *Neuropediatrics*, 2014, 45(6):362.

[9] Yamanoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Impact of cytochrome P₄₅₀ inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(10):1 203.

[10] Mandelbaum DE, Bunch M, Kugler SL, et al. Broad-spectrum efficacy of zonisamide at 12 months in children with intractable epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2005, 20(7):594.

[11] 李彩燕. 唑尼沙胺添加治疗耐药性部分性癫痫有效性和安全性的Meta分析[D]. 济南:山东大学, 2013.

[12] Sackellares JC, Ramasy RE, Wilder BJ, et al. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(6):610.

[13] Karimzadeh P, Ashrafi MR, Bakhshandeh Bali MK, et al. Zonisamide efficacy as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy[J]. *Iran J Child Neurol*, 2013, 7(2):37.

[14] Lee YJ, Kang HC, Seo JH, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy[J]. *Brain Dev*, 2010, 32(3):208.

[15] Kim HL, Aldridge J, Rho JM. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center[J]. *J Child Neurol*, 2005, 20(3):212.

[16] Eun SH, Kim HD, Eun BL, et al. Comparatitive trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy[J]. *Seizure*, 2011, 20(7):558.

- [17] Hwang H, Kim KJ. New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy[J]. *Brain Dev*, 2008, 30(9):549.
- [18] Yun MS, Ko TS. Zonisamide in West syndrome: an open label study[J]. *Epileptic Disord*, 2009, 11(4):339.
- [19] Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epileptic Disord*, 2004, 6(4):267.
- [20] Velizarova R, Crespel A, Genton P, et al. Zonisamide for refractory juvenile absence epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(7):1 263.
- [21] Iinuma K, Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey[J]. *Seizure*, 2004, 13 (Suppl 1):S34.
- [22] Kim DW, Choi K, Moon HS, et al. Long-term retention rate of zonisamide in patients with epilepsy: an observational study[J]. *Clin Neuroph*, 2014, 37(5):133.
- [23] Tosches WA, Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide[J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(3):522.
- [24] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference: EILAT IV [J]. *Epilepsy Res*, 1999, 34(1):1.
- [25] Shellenberger K, Shah J, Dunkley L, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of antiepileptic drugs in the presence of zonisamide[C]//Zonegran scientific exhibit at the america epilepsy society annual meeting. Philadelphia: Zonegran scientific exhibit at the american epilepsy society, 2001: 4-5.
- [26] Ojemann LM, Shastri RA, Wilensky AJ, et al. Comparative pharmacokinetic of zonisamide (CI-912) in epileptic patients on carbamazepine or phenytoin monotherapy[J]. *Ther Drug Monit*, 1986, 8(3):293.
- [27] Seino M, Miyzaki H, Ito T. Zonisamide[J]. *Epilepsy Res Suppl*, 1991, 3:169.
- [28] Masuda Y, Ishaizaki M, Shimizu M. Zonisamide: pharmacology and clinical efficacy in epilepsy[J]. *Cns Drug Rev*, 1998, 4:341.
- [29] Nagamoto I, Akasaki Y, Uchida M, et al. Effects of combined administration of zonisamide and valproic acid or phenytoin to nitric oxide production, monoamines and zonisamide concentrations in the brain of seizure-susceptible EL mice[J]. *Brain Res Bull*, 2000, 53(2):211.
- [30] Nagatomo I, Akasaki Y, Nagase F, et al. Relationships between convulsive seizures and serum and brain concentrations of phenobarbital and zonisamide in mutant inbred strain EL mouse[J]. *Brain Res*, 1996, 731(1/2):190.
- [31] Mimaki T, Mino M. Neuropharmacological aspects of specific [3H] zonisamide binding site in rat brain[J]. *Ann Rep Jpn Epil Res Found*, 1990(2):19.
- [32] McJilton J, DeToledo J, Decerce J. Cotherapy of lamotrigine/zonisamide results in significant elevation of zonisamide levels[J]. *Epilepsia*, 1996, 37(5):173.
- [33] Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference: EILAT VI [J]. *Epilepsy Res*, 2002, 51(1/2):31.
- [34] Verdier MC, Bentué-Ferrer D, Tribut O. Therapeutic drug monitoring of zonisamide[J]. *Therapie*, 2010, 65(1):29.
- [35] Ohtahara S, Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey[J]. *Seizure*, 2004, 13 (Suppl 1):S50.
- [36] Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(4):230.
- [37] Paul E, Conant KD, Dunne IE, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy[J]. *Epilepsy Res*, 2010, 90(1/2):151.
- [38] Taguchi S, Nose Y, Sato T, et al. Silicate urolithiasis during long-term treatment with zonisamide[J]. *Case Rep Med*, 2013, doi:10.1155/2013/629381.
- [39] Sato S, Nishinaka K, Takahashi S, et al. Bilateral urolithiasis with zonisamide developed for a short period of time in a 10-year-old girl with intractable epilepsy[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2013, 104(5):674.
- [40] Go T. Zonisamide induces crystalluria without urinary pH changes in children and young adults[J]. *ISRN Neurol*, 2013, doi:10.1155/2013/841902.
- [41] Tan HJ, Martland TR, Appleton RE, et al. Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: a retrospective review[J]. *Seizure*, 2010, 19(1):31.
- [42] White JR, Walczak TS, Marino SE, et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study[J]. *Neurology*, 2010, 75(6):513.
- [43] Berg AT, Baca CB, Loddenkemper T, et al. Priorities in pediatric epilepsy research: improving children's futures today[J]. *Neurology*, 2013, 81(13):1 166.
- [44] 吴家骅. 唑尼沙胺添加治疗儿童难治性癫痫全面性发作 [C]//第十五届全国儿科神经学术会议暨北大国际小儿神经论坛论文集.苏州:中华医学会儿科学分会神经学组, 2011:364.
- [45] Gharibnaseri Z, Kebriaeezadeh A, Nikfar S, et al. Cost-effectiveness of adding-on new antiepileptic drugs to conventional regimens in controlling intractable seizures in children[J]. *Daru*, 2012, 20(1):17.
- [46] 吴惠金, 刘洋, 张大伟, 等. 癫痫治疗失败与抗癫痫药转换的药学监护体会[J]. *中国药房*, 2008, 19(29):2 319.

(收稿日期:2015-03-06 修回日期:2015-05-13)

(编辑:陶婷婷)