

Опыт применения зонисамида у детей в реальной клинической практике (мультицентровое наблюдение)

М.Ю. Бобылова^{1, 2}, И.В. Волков³, О.К. Волкова^{3, 4}, И.С. Бахтин⁵, Д.И. Гукосян⁵, О.А. Рахманина⁶, М.В. Бархатов⁷, И.Г. Щукина⁸, Ю.Ю. Калинина⁹, К.Ю. Мухин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

²ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

³ООО «Сибнейромед»; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, 5;

⁴ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; Россия, 630011 Новосибирск, Красный проспект, 3;

⁵ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350007 Краснодар, площадь Победы, 1;

⁶ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁷ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

⁸БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница № 2»; Россия, 394024 Воронеж, ул. 45-й Стрелковой Дивизии, 64;

⁹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «МЕДСОЮЗ»; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Введение. Проблема лечения эпилепсии у детей остается актуальной в связи с недостаточной эффективностью базовых препаратов, побочными эффектами и ограничениями клинических рекомендаций.

Цель исследования – оценить эффективность, переносимость и удержание на терапии зонисамида (Зонеграна) у детей с эпилепсией.

Материалы и методы. Мультицентровое исследование проведено в эпилептологических центрах различных регионов РФ (Москва, Новосибирск, Краснодар, Тюмень, Красноярск, Воронеж, Рязань). В исследование включены ретроспективные данные 340 пациентов с эпилепсией в возрасте до 18 лет (202 мальчика и 138 девочек) с различными эпилептическими синдромами при применении зонисамида, средний возраст пациентов составил 10,63 года. Эпилептические синдромы, при которых назначался зонисамид: возрастзависимые самокупирующиеся фокальные эпилепсии детского возраста – 49 (14 %) пациентов, структурные фокальные эпилепсии – 102 (30 %), фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме – 38 (11,2 %), идиопатические генерализованные эпилепсии – 23 (6,7 %), энцефалопатии развития и эпилептические – 44 (12,9 %), из них энцефалопатии развития и эпилептические со спайк-волновой активацией во сне – 23 (6,7 %), синдром Леннокса-Гасто и синдром инфантильных эпилептических спазмов – 32 (9,4 %), генетические эпилепсии с генерализованными и фокальными приступами – 81 (23,8 %) пациент. Распределение по типу приступов: фокальные моторные – 205 случаев, билатеральные тонико-клонические – 192, генерализованные – 197, включая генерализованные судорожные – 44, тонические – 70, атонические – 2, миоклонические – 26, эпилептические спазмы – 36, абсансы – 19. У 1 пациента могло сочетаться несколько типов приступов. Изменения по данным магнитно-резонансной томографии выявлены у 185 пациентов. У 117 пациентов на томограмме структурных изменений не обнаружено. Остальным 38 пациентам магнитно-резонансную томографию не проводили в связи с отсутствием показаний. Среди структурных эпилептогенных изменений преобладали последствия перинатальных поражений в виде кистозно-глиозной трансформации, атрофии – суммарно 125 случаев, реже выявлялись фокальные кортикальные дисплазии, аномалии развития (такие как полимикрогирии, лиссэнцефалия, голопроэнцефалия), мезиальный височный склероз, опухоли. Зонегран (зонисамид) в качестве дополнительной терапии назначался в суточной дозе 3–8 мг/кг (средняя доза – 5 мг/кг/сут) 321 пациенту.

Результаты. Эффективность при приеме Зонеграна (зонисамида) отмечена у 257 (75,6 %) пациентов, причем ремиссия достигнута в 174 (67,7 %) случаях, а снижение частоты приступов на 50 % и более – в 83 (32,3 %). Не отмечено

эффекта от Зонеграна (зонисамида) у 72 (21,2 %) пациентов. У 20 (5,8 %) пациентов развились нежелательные явления: в 4 случаях нежелательные явления прошли после снижения дозы зонисамида, в 16 случаях препарат был отменен.

Заключение. Зонисамид (Зонегран) является эффективным препаратом в комплексном лечении как фокальной, так и генерализованной эпилепсии у детей*.

Ключевые слова: зонисамид, Зонегран, эпилепсия у детей

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Волков И.В., Волкова О.К. и др. Опыт применения зонисамида у детей в реальной клинической практике (мультицентровое наблюдение). Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):20–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-20-32>

Experience of using zonisamide in children in routine clinical practice (a multicenter study)

M.Yu. Bobylova^{1,2}, I.V. Volkov³, O.K. Volkova^{3,4}, I.S. Bakhtin⁵, D.I. Gukosyan⁵, O.A. Rakhmanina⁶, M.V. Barkhatov⁷, I.G. Shchukina⁸, Yu.Yu. Kalinina⁹, K.Yu. Mukhin^{1,2}

¹Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

³Sibneyromed LLC; 5 Vokzalnaya Magistral, Novosibirsk 630091, Russia;

⁴City Children's Clinical Hospital of Emergency Care; 3 Krasniy Prospekt, Novosibirsk 630011, Russia;

⁵Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health of Krasnodar Region; 1 Ploshchad Pobedy, Krasnodar 350007, Russia;

⁶Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

⁷Federal Siberian Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

⁸Regional Children's Clinical Hospital No. 2; 64 45-y Strelkovoy Divizii St., Voronezh 394024, Russia;

⁹Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; MEDSOYUZ LLC; 9 Vysokovolt'naya St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Background. The problem of antiepileptic therapy in children remains highly relevant due to the insufficient efficacy of standard drugs, adverse events, and limitations of clinical guidelines.

Aim. To assess the efficacy, tolerability, and continuation of zonisamide (Zonegran) therapy in children with epilepsy.

Materials and methods. This retrospective multicenter study was conducted in epileptology centers in various regions of the Russian Federation, including Moscow, Novosibirsk, Krasnodar, Tyumen, Krasnoyarsk, Voronezh, Ryazan). We included 340 patients under the age of 18 (202 boys and 138 girls) with various epileptic syndromes receiving zonisamide (mean age was 10.63 years). Zonisamide was administered to patients with the following epileptic syndromes: age-dependent self-limited focal epilepsy of childhood ($n = 49$; 14 %) structural focal epilepsy ($n = 102$; 30 %), focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood visualized at electroencephalography ($n = 38$; 11.2 %), idiopathic generalized epilepsy ($n = 23$; 6.7 %), developmental and epileptic encephalopathies ($n = 44$; 12.9 %) (including developmental and epileptic encephalopathies with spike-and-wave activation during sleep ($n = 23$; 6.7 %)), Lennox–Gastaut syndrome and infantile epileptic spasms syndrome ($n = 32$; 9.4 %), genetic epilepsy with generalized and focal seizures ($n = 81$; 23.8 %). The type of the seizures was distributed as follows: focal motor ($n = 205$), bilateral tonic-clonic ($n = 192$), generalized ($n = 197$), including generalized convulsive ($n = 44$), tonic ($n = 70$), atonic ($n = 2$), myoclonic ($n = 26$), epileptic spasms ($n = 36$), absence seizures ($n = 19$). One patient could have more than one type of seizures. Magnetic resonance imaging demonstrated some changes in 185 patients, whereas 117 patients had no magnetic resonance imaging changes. Thirty-eight patients did not undergo magnetic resonance imaging as they had no indications to it. The most common structural epileptogenic changes were the consequences of perinatal lesions manifesting as cystic-gliotic transformation, atrophy (125 cases in total); less common changes included focal cortical dysplasia, developmental abnormalities (such as polymicrogyria, lissencephaly, holoprosencephaly), mesial temporal sclerosis, and tumors. Zonegran (zonisamide) as an additional therapy was administered at a dose of 3–8 mg/kg/day (mean dose 5 mg/kg/day) to 321 patients.

Results. Zonegran (zonisamide) therapy was effective in 257 (75.6 %) of patients; remission was achieved in 174 patients (67.7 %), while reduced seizure frequency (50 % and greater) was registered in 83 patients (32.3 %). A total of 72 patients (21.2 %) reported no adverse events. Twenty participants (5.8 %) had some adverse events; in 4 cases, they were resolved after dosage decrease; in 16 cases, treatment with zonisamide was discontinued.

Conclusion. Zonegran (zonisamide) is effective for comprehensive treatment of both focal and generalized epilepsy in children*.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company "Firma EVROSERVIS" recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

Keywords: zonisamide, Zonegran, epilepsy in children

For citation: Bobylova M.Yu., Volkov I.V., Volkova O.K. et al. Experience of using zonisamide in children in routine clinical practice (a multicenter study). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):20–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-20-32>

Введение

Основным методом лечения эпилепсии является применение антиэпилептических препаратов (АЭП). Согласно современным представлениям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), лечение должно начинаться сразу после установления диагноза «эпилепсия», за исключением некоторых возрастзависимых синдромов детского возраста с редкими приступами [16].

Целью лечения являются достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (нервно-психических, соматических и др.), обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов, сохранение оптимального качества жизни [4].

В настоящее время в России зарегистрированы 23 АЭП с разными механизмами действия, имеющие различные профили эффективности и безопасности/переносимости. Выбор АЭП зависит от формы эпилепсии/эпилептического синдрома, типа приступов, стадии и течения заболевания, пола, возраста, коморбидных состояний и других факторов. В первую очередь важно установить, является ли эпилепсия фокальной (с фокальными приступами с нарушением сознания или без него, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом), генерализованной (с генерализованными приступами) или неуточненной (с недифференцированными приступами) [4].

Выбор препаратов осуществляется с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента [3].

Особенно трудным и ответственным является лечение эпилепсии у детей, поскольку необходимо принимать во внимание влияние препарата и на текущее состояние ребенка, и на развитие нервной системы в долгосрочной перспективе. Кроме того, ряд эпилептических синдромов встречаются только в детском и подростковом возрасте, поэтому выбор АЭП для детей может отличаться от такового во взрослой практике [7].

Примерно 60–70 % пациентов с эпилепсией достигают стойкой ремиссии или существенного урежения приступов на фоне приема АЭП. Предпочтительна монотерапия; лечение начинают с начальной дозы наиболее подходящего АЭП для данного пациента; дозу постепенно титруют до прекращения приступов или появления побочных эффектов [4].

При фокальных формах эпилепсии клиническая эффективность различных АЭП составляет 50–60 %. Примерно 30 % случаев приходится на фармакорезистентную эпилепсию, при которой приступы продолжают продолжаться, несмотря на адекватную терапию двумя АЭП в виде последовательной монотерапии или в комбинации. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удастся достичь ремиссии при смене терапии. При неэффективности политерапии рекомендованы нейрохирургические методы, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета, гормональная терапия и иммуноглобулины. Кроме того, всегда есть надежда на то, что применение нового АЭП, особенно с новым механизмом действия, может привести к урежению или полному прекращению эпилептических приступов у данной категории пациентов [6].

Зонисамид (ЗНС) — новый антиэпилептический препарат широкого спектра с множественным механизмом действия (рис. 1), благоприятным профилем безопасности и возможностью однократного приема в сутки [14].

Показания к применению. ЗНС был синтезирован в 1979 г., в качестве АЭП одобрен в Японии в 1989 г., затем в 2000 г. — в США, а затем в других странах. В многочисленных клинических исследованиях в Японии ЗНС продемонстрировал эффективность в отношении различных видов приступов [19, 14], таких как:

- 1) фокальные приступы с нарушением сознания или без него;
- 2) билатеральные тонико-клонические приступы;
- 3) генерализованные приступы:
 - тонико-клонические;
 - тонические;
 - клонические;
 - атонические;
 - миоклонические;
 - типичные абсансы;
 - атипичные абсансы.

Дальнейшие исследования подтвердили широкие терапевтические возможности ЗНС: эффективность при разных типах приступов и формах эпилепсии (включая фокальные и генерализованные эпилепсии, эпилептические энцефалопатии) в монотерапии, а также в дополнительной терапии у пациентов разных возрастных групп, включая детей и подростков [11].

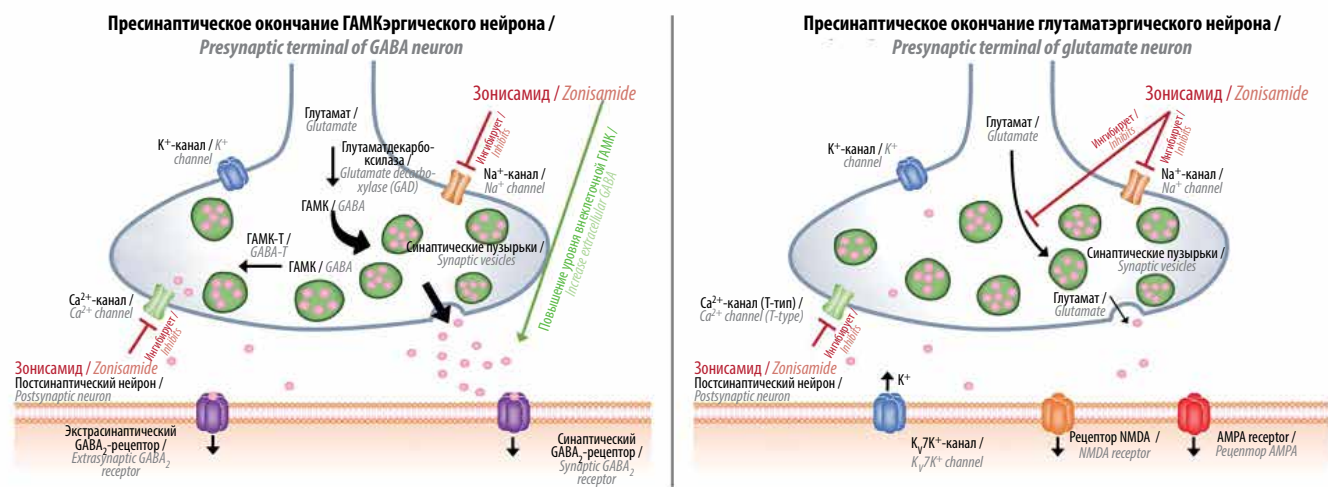


Рис. 1. Механизм антиэпилептического действия зонисаида (Зонеграна) включает несколько направлений: блокаду натриевых и кальциевых каналов, блокаду высвобождения глутамата, модуляцию высвобождения гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК), дофамина, серотонина и/или ацетилхолина [14]

Fig. 1. Mechanism of zonisamide (Zonéggran) antiepileptic action includes several directions: inhibition of sodium and calcium channels; inhibition of glutamate release; modulation of the release of gamma-aminobutyric acid type A (GABA), dopamine, serotonin, and/or acetylcholine [14]

Результаты исследований дополнительной терапии ЗНС у детей доказывают его эффективность при идиопатических генерализованных эпилепсиях, в частности в отношении абсансов и миоклонических приступов, при юношеской миоклонической эпилепсии, в том числе резистентной к терапии, при миоклонических абсансах. Также отмечен положительный эффект при прогрессирующих миоклонических эпилепсиях [6].

В России в настоящее время ЗНС разрешен к применению как препарат для дополнительной терапии при фокальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без нее у взрослых пациентов, подростков и детей с 6 лет и для монотерапии фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых; уровень убедительности рекомендаций – А (1-й уровень достоверности доказательств) [2, 4].

Фармакокинетика. ЗНС обладает рядом фармакокинетических преимуществ, таких как длительный период полувыведения, возможность приема препарата 1 раз в день, отсутствие индуцирующего влияния на ферменты печени и широкий спектр действия. ЗНС хорошо сочетается с другими АЭП. Препарат легко и быстро всасывается, достигая пиковых концентраций в течение 2–4 ч, имеет высокую биодоступность, равную 100 %, линейную фармакокинетику, связывается с белками плазмы незначительно (40 %). Преимущественно концентрируется в эритроцитах. Клиническая эффективность ЗНС соответствует концентрации препарата от 10 до 40 мг/л. Длительный период полувыведения (60 ч) позволяет принимать ЗНС 1 раз в день, что повышает приверженность лечению. ЗНС метабо-

лизируется в печени, не ингибирует цитохром Р450 и потому не влияет на концентрацию других АЭП в крови. Однако индукторы цитохрома Р450, изофермента СУР (фенобарбитал, фенитоин, примидон и карбамазепин) могут снижать уровень ЗНС в крови при совместном применении, но данные эффекты не являются клинически значимыми, когда ЗНС добавляется к уже получаемой терапии [2, 9]. Согласно результатам клинических исследований, ЗНС не взаимодействует с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норэтиндрон [10].

Дозирование и титрация. ЗНС выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг. Имеет удобную схему титрации. Прием препарата не зависит от приема пищи. Средние дозы для взрослых – 200–400 мг/сут, средние дозы у детей – от 3–6 до 8 мг/кг/сут.

Титрация дозы обязательна. Для детей с 6 лет начальная доза составляет 1 мг/кг/сут (однократно), затем она увеличивается на 1 мг/кг каждую неделю при сопутствующем приеме индукторов ферментов печени или на 1 мг/кг каждые 2 нед при отсутствии приема индукторов ферментов печени. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта [4].

У взрослых при монотерапии начальная доза составляет 100 мг/сут однократно, титрация проводится с повышением на 100 мг каждые 2 нед до максимальной рекомендованной дозы 500 мг.

У взрослых при дополнительной терапии начальная доза составляет 50 мг/сут (с разделением на 2 приема в сутки). На 2–3-й неделе можно увеличить дозу до 100 мг/сут. Далее увеличение возможно не более чем на 100 мг каждые 7 дней для пациентов, принимающих

индукторы ферментов печени, и на 100 мг каждые 2 нед для пациентов, не принимающих индукторы ферментов печени, а также пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, до максимальной рекомендованной дозы 500 мг/сут. Эффективной терапевтической дозой считается суточная доза 300–500 мг [9].

Для пациентов с нарушением глотания, в том числе с гастростомой или на назогастральном питании, следует знать, что пероральную форму ЗНС можно смешивать с лечебной смесью [6].

Безопасность и переносимость ЗНС в лечении эпилепсии. По сравнению с другими АЭП ЗНС отличается относительной безопасностью и хорошей переносимостью. Как правило, нежелательные явления (НЯ) ЗНС легко или умеренно выражены. Профиль НЯ хорошо изучен. При правильной тактике ведения НЯ могут быть сведены к минимуму. Они чаще всего включают сонливость, головокружение и снижение аппетита. В литературе также описаны нарушения запоминания и концентрации внимания, которые могут быть нивелированы путем снижения дозы [14].

Камни в почках и олигогидроз — специфические НЯ ингибиторов карбоангидразы. У некоторых пациентов с предрасположенностью к нефролитиазу при применении ЗНС возможно повышение риска образования камней в почках. Риск образования камней в почках снижается при увеличении объема употребляемой жидкости; также следует избегать сопутствующего применения топирамата и/или кетогенной диеты. Олигогидроз можно предотвратить, увеличивая объем употребляемой жидкости и избегая перегревания. Переносимость ЗНС улучшается при более медленном титровании дозы препарата. Риск развития НЯ тем выше, чем выше доза ЗНС [18].

Зонисамид противопоказан при непереносимости сульфаниламидов, очень редко (<1/10 000) могут развиваться синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, молниеносный некроз печени, агранулоцитоз, апластическая анемия и другие поражения крови. Следует отменить ЗНС при развитии сыпи.

Во избежание побочных эффектов необходимы медленная титрация, минимальные или средние терапевтические дозы, исключение комбинаций ЗНС с АЭП с аналогичными НЯ. Частота НЯ ЗНС не больше, чем у других современных АЭП [15].

Мы представляем собственный мультицентровой анализ данных по применению ЗНС у детей*.

Цель исследования — оценить эффективность, переносимость и удержание на терапии ЗНС у детей с эпилепсией.

Материалы и методы

Исследование проведено в эпилептологических центрах различных регионов РФ (Москва, Новосибирск, Краснодар, Тюмень, Красноярск, Воронеж, Рязань; последовательность регионов проставлена с учетом доли пациентов от максимума к минимуму). В исследование включены ретроспективные данные 340 пациентов: 202 мальчиков и 138 девочек в возрасте до 18 лет. Средний возраст пациентов составил 10,63 года. Восемь пациентов оказались младше 6 лет.

Характеристика пациентов. Согласно классификации эпилептических синдромов, диагнозы распределились следующим образом:

1. Возрастзависимые фокальные эпилепсии детского возраста (фокальные возрастзависимые эпилепсии с роландическими спайками) — 49 (14 %) пациентов.
2. Структурные фокальные эпилепсии — 102 (30 %) пациента. В эту группу включены дети с шунтированной гидроцефалией, последствиями нейроинфекций, кровоизлияния и нейротравм. Самую значительную долю в этиологии структурных фокальных эпилепсий у детей в нашем исследовании составили дети с диагнозом детского церебрального паралича в результате гипоксически-ишемического поражения головного мозга — 116 пациентов. Помимо структурной фокальной эпилепсии у них отмечалась форма с чертами самокупирующейся фокальной эпилепсии детского возраста — фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме, которую мы вынесли отдельно [5].
3. Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме — 38 (11,2 %) пациентов.
4. Идиопатические генерализованные эпилепсии — 23 (6,7 %) пациента:
 - детская абсансная эпилепсия и юношеская абсансная эпилепсия — совместно 9 случаев;
 - эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами — 7 случаев;
 - юношеская миоклоническая эпилепсия — 7 случаев.
5. Энцефалопатии развития и эпилептические — 44 (12,9 %) пациента, из них энцефалопатии развития и эпилептические со спайк-волновой активацией во сне — 23 (6,7 %) случая.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

6. Синдром Леннокса—Гастро и синдром инфантильных эпилептических спазмов — 32 (9,4 %) пациента.
7. Генетические эпилепсии — 81 (23,8 %) пациент. В данную группу вошли пациенты с разнообразными моногенными заболеваниями и хромосомопатиями. Среди частых генетических случаев можно выделить мутации в генах *CACNA1* (5 пациентов), *FOXG1* (2 пациента), *SCN1A* (7 пациентов), *STXBP1* (3 пациента), *TSC* (7 пациентов). Хромосомные мутации представлены микроделеционными и микродупликационными синдромами хромосом 1, 10, 17, 15 (в том числе 2 пациента с синдромом Ангельмана), 18 и 20; 1 пациент имел трипликационный синдром; аномалии половых хромосом, синдром Кляйнфельтера — 1 пациент; синдром Дауна, трисомия 21-й хромосомы — 1 пациент; врожденный гиперинсулинизм — 2 пациента; митохондриальные заболевания — 2 пациента. Включение пациентов с митохондриальной патологией представляет особый интерес, поскольку многие препараты им противопоказаны.
8. Вероятно генетическая эпилепсия диагностирована у 6 пациентов с эпилепсией и расстройством аутистического спектра. В эту же группу, согласно классификации 2022 г., включены 1 пациент с синдромом Дживонса (эпилепсия с миоклонией век) и 2 пациента с эпилепсией с миоклоническими абсансами. Генетические анализы у данных пациен-

тов не выявили мутаций или не проводились, но диагноз был установлен по клинической картине и электроэнцефалографическим признакам, согласно рекомендациям ILAE.

Большинство пациентов (268 (78,82 %)) имели фармакорезистентную эпилепсию. Таким образом, ЗНС назначался как минимум 3-м препаратом, причем у 177 (52 %) пациентов медикаментозный анамнез насчитывал от 3 до 14 АЭП.

Семиология эпилептических приступов и данные электроэнцефалографии. Ниже представлены характер приступов (табл. 1) и локализация региональной эпилептиформной активности при фокальных формах (табл. 2).

Характеристика эпилептических приступов (см. табл. 1). У пациентов отмечались фокальные моторные приступы (205 случаев), билатеральные тонико-клониче-

Таблица 1. Характеристика приступов

Table 1. Characteristics of seizures

Тип приступа Type of seizures	Частота приступов Frequency of seizures
Фокальные моторные Focal motor	205
Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	192
Генерализованные судорожные Generalized convulsive	44
Тонические Tonic	70
Атонические Atonic	2
Миоклонические Myoclonic	26
Эпилептические спазмы Epileptic spasms	36
Абсансы Absence seizures	19
Эпилептический статус Status epilepticus	30

Примечание. У одного пациента могло сочетаться несколько типов приступов.

Note. One patient could have several types of seizures.

Таблица 2. Характеристика изменений на электроэнцефалограмме

Table 2. Characteristics of changes in the electroencephalogram

Эпилептиформная активность Epileptiform activity	Число пациентов, n Number of patients, n
Мультирегиональная Multiregional	131
Региональная: Regional:	109
F (лобные отделы) F (frontal lobes)	61
P (теменные отделы) P (parietal lobes)	6
O (затылочные отделы) O (occipital lobes)	28
T (височные отделы) T (temporal lobes)	64
Вспышка—подавление Burst—suppression	6
Диффузная Diffuse	39
Генерализованная Generalized	30
Вторичная билатеральная синхронизация Secondary bilateral synchronization	32
Быстроволновая Fast-wave	6
Спайк-волновая с активацией во сне Spike-and-wave with activation during sleep	105
Норма Normal	11

Примечание. У одного пациента могло сочетаться несколько видов нарушений на электроэнцефалограмме.

Note. One patient could have several changes in the electroencephalogram.

ские приступы (192 случая), генерализованные приступы (197 случаев). Из них генерализованные судорожные приступы составили 44 случая, тонические — 70, атонические — 2, миоклонические — 26, эпилептические спазмы — 36, типичные абсансы — 19 случаев. У одного пациента могло сочетаться несколько типов приступов. У 30 пациентов течение эпилепсии осложнилось развитием эпилептического статуса.

Характеристика результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) (табл. 3). МРТ проводили пациентам с фокальными, фармакорезистентными формами и эпилептическими энцефалопатиями. Из 340 пациентов МРТ проведена в 338 случаях. Изменения на томограмме выявлены у 185 пациентов. У 117 пациентов по данным МРТ структурных изменений не выявлено. Остальным 38 пациентам с возрастзависимыми детскими фокальными эпилепсиями МРТ не проводили (в связи отсутствием показаний). Среди структурных эпилептогенных изменений преобладали последствия перинатальных поражений в виде кистозно-глиозной трансформации, корково-подкорковой атрофии, перивентрикулярной лейкомалации, корковой атрофии разной степени выраженности, фокальной кортикальной дисплазии 2-го и 3-го типов, врожденных пороков развития (лиссэнцефалия, пахигирия, полимикрогирия, голопрозэнцефалия, туберы, шизэнцефалия), мезиального височного склероза, опухолей или метастазов.

Таблица 3. Характеристика результатов магнитно-резонансной томографии

Table 3. Findings of magnetic resonance imaging

Результат Finding	Число случаев, n Number of cases, n
Кистозно-глиозная трансформация Cystic-gliotic transformation	67
Корково-подкорковая атрофия разной степени выраженности Cortical-subcortical atrophy of varying severity	16
Перивентрикулярная лейкомалация Periventricular leukomalacia	42
Фокальная кортикальная дисплазия 2-го и 3-го типов Type 2 and 3 focal cortical dysplasia	18
Врожденные пороки развития (лиссэнцефалия, пахигирия, полимикрогирия, голопрозэнцефалия, туберы, шизэнцефалия) Congenital malformations (lissencephaly, pachygyria, polymicrogyria, holoprosencephaly, tubers, schizencephaly)	26
Мезиальный височный склероз Mesial temporal sclerosis	9
Опухоли или метастазы Tumors or metastases	7
Норма Normal	117

атрофии — суммарно 125 случаев, реже выявлялись фокальные кортикальные дисплазии, аномалии развития (такие как полимикрогирии, лиссэнцефалия, голопрозэнцефалия и др.), мезиальный височный склероз, опухоли.

Применение ЗНС. ЗНС назначался в качестве дополнительной терапии 321 пациенту (рис. 2). Самые частые сочетания ЗНС с АЭП: ЗНС с левитирацетамом получал 201 пациент, с вальпроевой кислотой — 192, с ламотриджином — 70, с окскарбазепином — 69 пациентов; 76 пациентов перевели с топирамата на ЗНС. Несколько реже ЗНС назначался в комбинациях с другими АЭП (с карбамазепином, вигабатрином, клоназепамом, клобазамом, фенобарбиталом, сульиамом, этосуксимидом, перампанелом, руфинамидом). Помимо стандартной антиэпилептической терапии получали гормональную терапию 36 пациентов, кетогенную диету — 4 пациента; нейрохирургическое вмешательство (в том числе стимулятор блуждающего нерва, гемисферотомия, квадрантная гемисферэктомия, резекция опухоли) проведено у 13 пациентов. Случаев одновременного применения иммуноглобулинов не выявлено.

Медиана доз ЗНС у пациентов составила 5 (3–8) мг/кг/сут. ЗНС назначался 1-м дополнительным препаратом 126 пациентам, 2-м дополнительным препаратом — 68 пациентам, 3-м дополнительным препаратом с дальнейшей отменой одного из предыдущих — в 53 случаях, 4-м дополнительным препаратом с дальнейшей отменой предыдущего АЭП — в 84 случаях (рис. 3). При этом у 27 пациентов удалось отменить 2 из 4 АЭП, оставив пациента на 2 (1 АЭП + ЗНС), сохранив ремиссию по приступам. Интересны наблюдения коллег из Новосибирска с назначением ЗНС

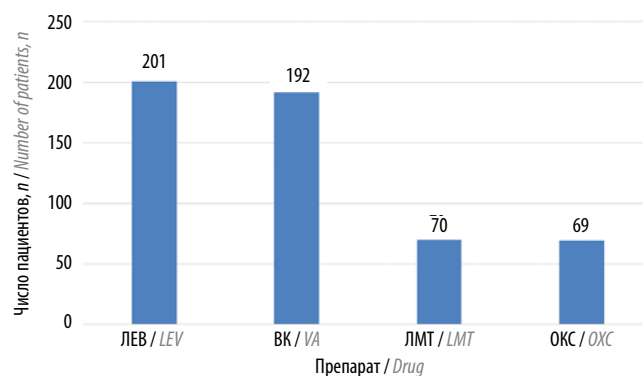


Рис. 2. Наиболее частые сопутствующие антиэпилептические препараты у пациентов с полученным терапевтическим ответом (респондеров). ЛЕВ — левитирацетам; ВК — вальпроевая кислота; ЛМТ — ламотриджин; ОКС — окскарбазепин

Fig. 2. Most common additional antiepileptic drugs used in responders. LEV — levetiracetam; VA — valproic acid; LMT — lamotrigine; OXC — oxcarbazepine

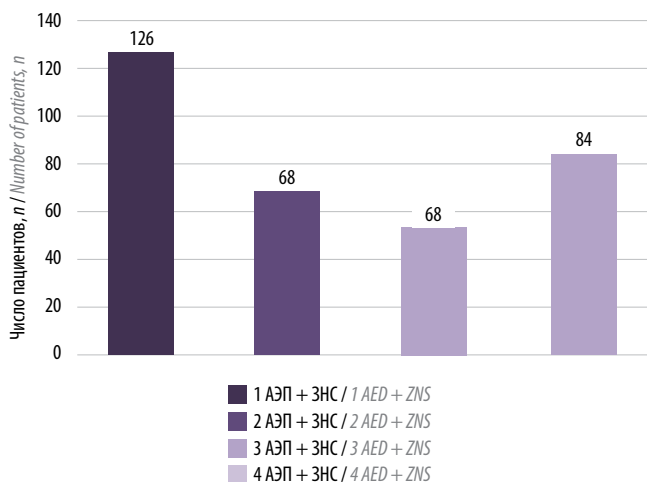


Рис. 3. Количество сопутствующих антиэпилептических препаратов (АЭП). ЗНС — зонисамид

Fig. 3. Number of additional antiepileptic drugs (AED) used. ZNS — zonisamide

на фоне кетогенной диеты и достижением ремиссии. В дальнейшем кетогенная диета была отменена, и пациенты сохранили ремиссию на фоне монотерапии ЗНС*.

Зонегран (ЗНС) в монотерапии. Важно отметить, что по ряду причин 23 пациента в данном исследовании получали ЗНС в качестве монотерапии. Среди этих причин можно выделить следующие:

- 1) монотерапия после отмены 1-го АЭП в связи с низкой дозой — 12 пациентов;
- 2) старт с монотерапии — 11 пациентов. В последнем случае терапия назначалась детям как таргетная при генетических эпилепсиях или подросткам при идиопатических генерализованных эпилепсиях, в частности юношеской миоклонической эпилепсии и эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами. При этом ремиссия по приступам наступила у 8 пациентов, в оставшихся 3 случаях препарат был заменен*.

Результаты и обсуждение

Эффективность, переносимость и удержание на терапии ЗНС. Эффективность при приеме ЗНС отмечена у 257 пациентов (доля респондеров составила 75,6 %), причем ремиссия достигнута в 174 (67,7 %) случаях, а снижение частоты приступов на 50 % и более — в 83 (32,3 %) (рис. 4). У 72 (21,2 %) пациентов не отме-

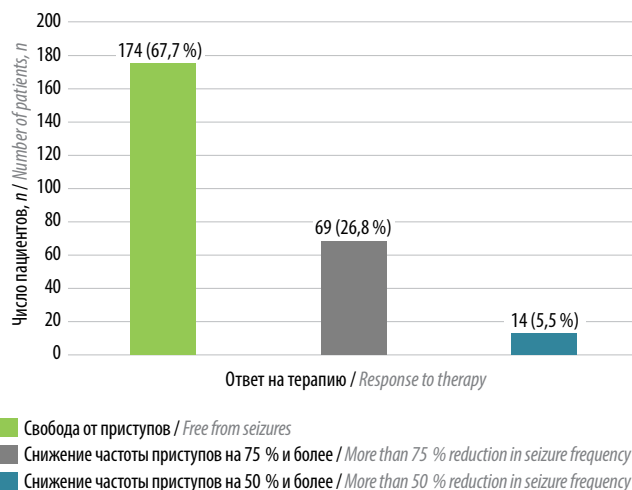


Рис. 4. Эффективность терапии зонисамидом, n = 257

Fig. 4. Efficacy of zonisamide therapy, n = 257

чено эффекта от ЗНС. Введение в терапию ЗНС позволило достичь ремиссии длительностью >5 лет у 13 пациентов (7,5 %), >3 лет — у 66 (37,9 %), >1 года — у 65 (37,4 %), >1 года с последующим рецидивом — у 30 (17,2 %) пациентов (табл. 4).

У 20 (5,8 %) пациентов развились НЯ (табл. 5): в 4 случаях НЯ прошли после снижения дозы ЗНС, в 16 случаях препарат был отменен.

Таблица 4. Удержание на терапии зонисамидом
Table 4. Continuation of zonisamide therapy

Длительность ремиссии Duration of remission	Число пациентов, n Number of patients, n
Более года More than 1 year	66
Более 3 лет More than 3 years	65
Более 5 лет More than 5 years	13
Более года с последующим рецидивом More than 1 year with a subsequent relapse	30
Всего Total	174

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company "Firma EVROSERVIS" recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

Таблица 5. Характеристика нежелательных явлений

Table 5. Characteristics of adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, n Number of patients, n
Головная боль Headache	1
Раздражительность Irritability	2
Нарушение сна (транзиторно) Sleep disorder (transient)	2
Снижение аппетита (легкой степени) Decreased appetite (mild)	4
Соли/камни в почках и мочевом пузыре Kidney and bladder salts/stones	2
Аллергия Allergy	2
Аггравация Aggravation	2
Заторможенность/нарушение звуко- произношения Lethargy/impaired sound reproduction	2
Вялость/сонливость Lethargy/drowsiness	2
Ангидроз Anhidrosis	1
Всего Total	20

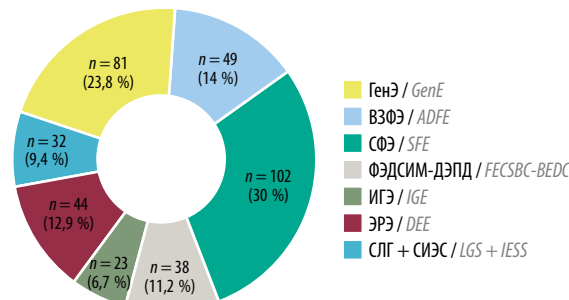


Рис. 5. Формы эпилепсии у пациентов в нашем исследовании. ВЗФЭ – возрастзависимые фокальные эпилепсии; СФЭ – структурные фокальные эпилепсии; ФЭДСИМ-ДЭПД – фокальная эпилепсия со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; ЭРЭ – энцефалопатии развития и эпилептические; СЛГ + СИЭС – синдром Леннокса–Гасто и синдром инфантильных эпилептических спазмов; ГенЭ – генетические эпилепсии

Fig. 5. Forms of epilepsy in patients from our study. ADFE – age-dependent focal epilepsy; SFE – structural focal epilepsy; FECSBC-BEDC – focal epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood; IGE – idiopathic generalized epilepsy; DEE – developmental and epileptic encephalopathies; LGS + IESS – Lennox–Gastaut syndrome and infantile epileptic spasms syndrome; GenE – genetic epilepsy

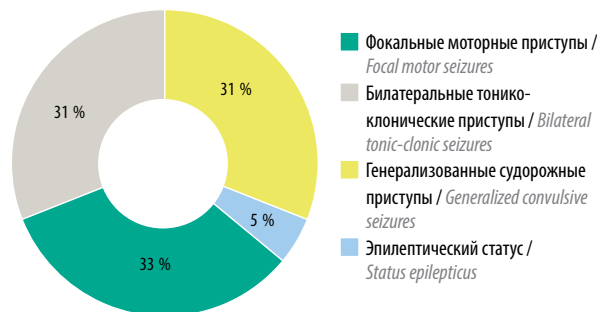


Рис. 6. Типы приступов у пациентов

Fig. 6. Types of seizures in patients

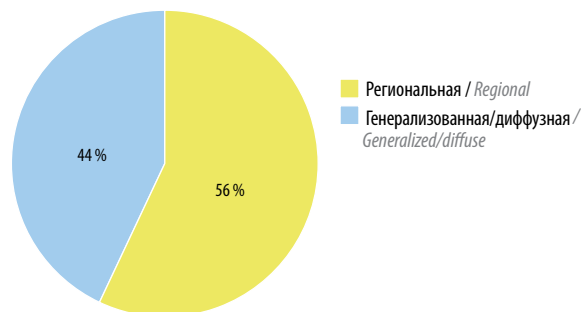


Рис. 7. Соотношение региональной и генерализованной/диффузной эпилептиформной активности

Fig. 7. Ratio of regional and generalized/diffuse epileptiform activity

Эффективность ЗНС при разных типах приступов.
В наше исследование включено 340 пациентов до 18 лет. Средний возраст пациентов – 10,63 года. Из них 228 пациентов с фокальными приступами и 23 пациента с генерализованными приступами (остальные 89 пациентов имели приступы с недифференцированным началом). Большинство пациентов имели сочетание фокальных и генерализованных приступов*. Распределение пациентов по формам эпилепсии и типам приступов представлено на рис. 5 и 6 соответственно, соотношение случаев региональной и генерализованной эпилептиформной активности – на рис. 7.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

При внутригрупповом анализе наших данных не выявлено достоверных различий между эффективностью ЗНС в отношении фокальных и генерализованных приступов.

Эффект ЗНС при фокальных приступах. В нашем исследовании из 228 пациентов с фокальными приступами доля респондеров составила 173 (75,87 %) случая. Эффективные комбинации других АЭП с ЗНС у пациентов с фокальными приступами при достижении ремиссии >3 лет представлены в табл. 6.

В рандомизированном клиническом исследовании 312 III фазы ЗНС назначался в качестве дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей 6–17 лет ($n = 207$, рандомизация 1:1). R. Guerrini и соавт. (2014) сделали вывод о том, что добавление ЗНС ($n = 107$) в целевой дозе 8 мг/кг/сут было достоверно более эффективным, нежели добавление плацебо ($n = 100$), у детей, страдавших фокальной эпилепсией и получавших стабильный режим терапии 1 или 2 АЭП. ЗНС в качестве дополнительной терапии эффективен и хорошо переносится у детей с фокальной эпилепсией. В течение 12-недельного поддерживающего периода в группе ЗНС свобода от приступов была достигнута у 14 % пациентов, снижение частоты приступов на 75 % и более – у 27 %, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 50 %. Общая частота НЯ была сопоставима в группах ЗНС и плацебо, большинство из них имели легкую и среднюю степени тяжести (головная боль, снижение аппетита, снижение массы тела, сонливость – наиболее частые НЯ в обеих группах). Снижение массы тела наблюдалось у 4,7 % пациентов в группе ЗНС и 3 % пациентов в группе плацебо. Других (ранее не описанных) НЯ не отмечалось. Далее в открытой продленной фазе (исследование 313) изучались эффективность, безопасность/переносимость ЗНС в качестве дополнительной терапии у детей 6–18 лет ($n = 144$), а также его влияние на рост и развитие при длительном применении. 75 % пациентов принимали ЗНС >1 года. Медиана доз составила 7,5 мг/кг/сут. На 45–57-й неделях наблюдения отсутствие приступов было отмечено у 11,1 % пациентов, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 56,3 %. ЗНС не оказывал стойкого негативного влияния на рост/развитие и когнитивные функции, что подтверждалось рядом тестов (определение стадии полового созревания по Таннеру, определение индекса успеваемости в школе, оценки общего впечатления от врача/опекуна, тест вербальной ассоциации и беглости речи). Не было выявлено негативного влияния ЗНС на показатели электрокардиограм-

мы, лабораторные показатели. Отдельно в субанализе по результатам исследований 312 и 313 изучалось влияние ЗНС на массу тела. Снижение массы тела было более выраженным у пациентов, имевших высокие исходные значения индекса массы тела, снижение массы тела не ассоциировалось с влиянием на рост и развитие при длительном применении ЗНС в дополнительной терапии эпилепсии у детей 6–17 лет [15].

О.Л. Бадалян и соавт. провели ретроспективный анализ применения ЗНС у 64 детей (28 девочек и 36 мальчиков) с детским церебральным параличом и структурной фокальной эпилепсией, которые получали препарат в течение 6 мес и более в дозе 6,0–8,8 мг/кг/сут. ЗНС показал эффективность при структурных фокальных эпилепсиях с разными типами приступов у детей на кетогенной диете, когда другие АЭП оказывались неэффективны. У 39 (60,9 %) из 64 на фоне терапии уменьшилось число приступов более чем на 50 %. Наибольшую эффективность препарат показал в группе детей со спастическим гемипарезом – у 30 (46,8 %), причем у 7 (10,9 %) из них приступы купировались полностью (а ведь это пациенты со структурной фокальной эпилепсией и порэнцефалическими кистами по результатам МРТ!). Наибольшая эффективность достигнута при комбинации ЗНС с левитирацетамом. Для профилактики развития уrolитиаза и гипертермии на фоне терапии ЗНС авторы рекомендовали регулярное употребление большого количества жидкости и исключение перегревания ребенка (пребывание в прохладном, хорошо проветриваемом, достаточно увлажненном помещении). Преобладали легкие НЯ, которые не требовали изменения схем лечения. Не было отмечено повышения значений активности печеночных трансаминаз, уровня оксалатов в моче, угнетения когнитивных функций и нарушения сердечной проводимости [1].

Эффект ЗНС при генерализованных приступах описан многими авторами [6, 17]. Из 23 пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, включенных в наше исследование, доля респондеров составила 73,9 %. Ремиссия >3 лет достигнута у 7 (30,43 %) пациентов, причем 2 из них принимали ЗНС в монотерапии*. Эффективные комбинации при ремиссии >3 лет у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией представлены в табл. 6.

Существуют публикации, в которых исследована эффективность ЗНС у детей до 18 лет с типичными и атипичными абсансами в структуре разных эпилептических синдромов [17]. А. Wilfong и соавт. (2005) описали 45 пациентов (24 девочки и 21 мальчик),

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

Таблица 6. Эффективные комбинации зонисамида с другими антиэпилептическими препаратами при фокальных и генерализованных приступах у пациентов с достигнутой ремиссией ≥ 3 лет ($n = 54$)

Table 6. Effective combinations of zonisamide with other antiepileptic drugs in patients with focal and generalized seizures and remission lasting for ≥ 3 years ($n = 54$)

Пациенты с фокальными приступами ($n = 228$). Ремиссия >3 лет — 47 пациентов Patients with focal seizures ($n = 228$). Remission >3 years — 47 patents	Пациенты с идиопатической генерализованной эпилепсией ($n = 23$). Ремиссия >3 лет — 7 пациентов Patients with idiopathic generalized epilepsy ($n = 23$). Remission >3 years — 7 patients
Леветирацетам + ЗНС — 17 случаев Levetiracetam + ZNS — 17 cases	Леветирацетам + ЗНС — 3 случая Levetiracetam + ZNS — 3 cases
Вальпроевая кислота + ЗНС — 10 случаев Valproic acid + ZNS — 10 cases	Вальпроевая кислота + ЗНС — 2 случая Valproic acid + ZNS — 2 cases
Вальпроевая кислота + леветирацетам + ЗНС — 37 случаев Valproic acid + levetiracetam + ZNS — 37 cases	Вальпроевая кислота + леветирацетам + ЗНС — 1 случай Valproic acid + levetiracetam + ZNS — 1 case
Другие комбинации: Other combinations: ламотриджин + ЗНС — 4 случая lamotrigine + ZNS — 4 cases окскарбазепин + ЗНС — 4 случая oxcarbazepine + ZNS — 4 cases клоназепам + ЗНС — 1 случай clonazepam + ZNS — 1 case вальпроевая кислота + этосуксимид + ЗНС — 1 случай valproic acid + ethosuximide + ZNS — 1 case руфинамид + ЗНС — 1 случай rufinamide + ZNS — 1 case руфинамид + окскарбазепин + вальпроевая кислота + ЗНС — 1 случай rufinamide + oxcarbazepine + valproic acid + ZNS — 1 case вальпроевая кислота + руфинамид + клоназепам + ЗНС — 1 случай valproic acid + rufinamide + clonazepam + ZNS — 1 case	—

Примечание. ЗНС — зонисамид.

Note. ZNS — zonisamide.

которые получали ЗНС при абсансах. Средний возраст пациентов составил 11,4 (2,8–17,9) года, средняя доза ЗНС — 343,0 мг/сут, или 9,0 мг/кг/сут (100–600 мг/сут). У 23 (51,1 %) пациентов абсансы купировались на 100 %. В течение года ремиссия сохранилась у 80 % пациентов. Все выявленные неблагоприятные явления были легкой и средней степени тяжести. Это исследование показывает высокую эффективность и переносимость ЗНС в отношении абсансов у детей [20]. Необходимо напомнить, что ЗНС (Зонегран) — АЭП, который зарегистрирован в РФ при фокальной эпилепсии у взрослых пациентов в монотерапии и дополнительной терапии, у детей — в дополнительной терапии [8].

Тем не менее приведем результаты рандомизированного сравнительного исследования ЗНС в низких и высоких дозах у детей в монотерапии, опубликованные S.H. Eun и соавт. (2011). Были проанализированы данные 90 пациентов младше 16 лет (49 пациентов принимали низкие дозы ЗНС — 3–4 мг/кг/сут, 41 пациент — высокие дозы — 6–8 мг/кг/сут). Дети имели нормальный уровень

интеллекта. Возрастзависимые формы с роландическими спайками диагностированы у 62 пациентов, идиопатические генерализованные эпилепсии — у 7 пациентов (детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами при пробуждении, юношеская миоклоническая эпилепсия). Результаты: 41 (68,3 %) пациент достиг ремиссии по приступам в течение 6 мес в группе низких доз, 34 (57,6 %) — в группе высоких доз. Отмечены улучшение психологических тестов в группе низких доз (благоприятный нейрокогнитивный профиль), улучшение поведения [12].

S.J. You и соавт. (2008) показали, что эффект ЗНС при синдроме Леннокса–Гастро не зависит от типа приступов. В группе из 62 пациентов с синдромом Леннокса–Гастро у 4,8 % пациентов приступы прекратились, у 22,6 % частота приступов снизилась на 75 % и более, у 24,2 % — на 50 % и более. НЯ включали потерю аппетита и сонливость, но во всех случаях они имели транзиторный характер [21].

В нашем исследовании 76 пациентов переведено с топирамата на ЗНС с положительным эффектом и последующей отменой топирамата. Замена проводилась в связи недостаточной эффективностью (27 пациентов) или НЯ топирамата с хорошим ответом (49 пациентов). При замене дозу ЗНС повышали на 25 мг, а дозу топирамата снижали на 25 мг каждые 2 нед до полного перехода. Во всех 76 случаях приступы либо купировались с наступлением ремиссии, либо урежались на 50 % и более. Данное наблюдение позволяет заключить, что ЗНС более эффективен, чем топирамат, и лучше переносится. Так, во всех случаях перехода с топирамата улучшилась психическая активность пациентов, не отмечалось заторможенности, вялости, нормализовались показатели анализа мочи и компенсировалась дисметаболическая нефропатия, которая отмечалась на фоне приема топирамата.

О.А. Рахманина и соавт. (2019) провели сравнение терапии у пациентов с разными формами эпилепсии, получавших ЗНС и топирамат в моно- и комбинированной терапии. Не получено значимых различий

по эффективности ЗНС и топирамата. Эффективность при структурных фокальных эпилепсиях также была сопоставима (отсутствие приступов — 54,6 и 45,5 % соответственно). Побочные эффекты ЗНС зарегистрированы у 27,8 % пациентов, побочные эффекты топирамата — у 38,9 % ($p = 0,480$). Отмечены различия по влиянию данных препаратов на когнитивные функции. ЗНС имеет хорошую переносимость, оказывая меньшее влияние на когнитивные функции у детей, чем топирамат [7].

Заключение

Полученные результаты нашего анализа продемонстрировали эффективность ЗНС в комплексном лечении как фокальной, так и генерализованной эпилепсии у детей*. НЯ были легкими, отмечены у 5,8 % пациентов. При назначении ЗНС в качестве 1-го дополнительного препарата эффективность оказалась выше, чем при назначении его 2-м и 3-м дополнительным препаратом (что указывает на эффективность ранней дополнительной терапии ЗНС).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисаида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2018;118(10–2):90–7.
Badalyan O.L., Trepilets V.M., Trepilets S.V. Clinical experience of using zonisamide in structural focal epilepsy in children with cerebral palsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues 2018;118(10–2):90–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811810290
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран (Зонисамид). Номер регистрационного удостоверения ГРЛС: ЛП-000739.
Instructions for medical use of the drug Zonegran (Zonisamide). Registration certificate number: LP-000739. (In Russ.).
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд-е. М.: БИНОМ, 2019. 896 с.
Karlov V.A. Epilepsy in Children and Adult Women and Men. 2nd edn. Moscow: BINOM, 2019. 896 p. (In Russ.).
4. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» Минздрава России. 2022 г. С. 130.
Clinical Recommendations “Epilepsy and status epilepticus in adults and children” of the Ministry of Health of Russia, 2022. P. 130. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 570–572.
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Kholin A.A. Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 570–572. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение зонисаида (Зонегран) в лечении эпилепсии у взрослых и детей (обзор зарубежной литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):47–63. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy in adults and children (a review and clinical case). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015; 10(1):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63
7. Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б. и др. Сравнительный анализ применения зонисаида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):17–25. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25
Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Khranova E.B. et al. Comparative analysis of zonisamide and topiramate use in treatment of pediatric epilepsy in real clinical practice: The results of a retrospective study and related clinical cases. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25
8. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С., Романова М.В. Ретроспективный анализ применения и удержания на монотерапии зонисамидом больных эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2019;119(11–2):80–7.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

- Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov A.S., Romanova M.V. A retrospective analysis of using zonisamide and retention in monotherapy among patients with epilepsy in routine clinical practice. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues 2019;119(11–2):80–7. (In Russ.).
9. Abou-Khalil B.W. Update on Antiseizure Medications 2022. Continuum (Minneapolis Minn) 2022;28(2):500–35.
 10. Baulac M. Introduction to zonisamide. Epilepsy Res 2006; 68(Suppl 2):3–9.
 11. Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Res 2007;75(2–3): 75–83.
 12. Eun S.H., Kim H.D., Eun B.L. et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. Seizure 2011;20(7):558–63. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.04.005
 13. Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. Seizure 2004;13(Suppl 1):59–65;discussion: 71–2.
 14. Gidal B.E., Resnick T., Smith M.C., Wheless J.W. Zonisamide: A comprehensive, updated review for the clinician. Neurol Clin Pract 2024;14(1):e200210. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200210.
- Available at: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/CPJ.0000000000200210>.
15. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: Results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55(4):568–78. DOI: 10.1111/epi.12548
 16. ILAE. Medical Therapies for Epilepsy. Available at: <https://www.ilae.org/patient-care/medical-therapies>.
 17. Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. Ideggyogy Sz 2009;62(11–12): 383–9.
 18. Liparoti G., Burchiani B., Mencaroni E. et al. Individualizing doses of antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2022;18(3):219–33.
 19. Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z. et al. Zonisamide: A new antiepileptic drug. Pol J Pharmacol 2003;55(5):683–9.
 20. Wilfong A., Schultz R. Zonisamide for absence seizures. Epilepsy Res 2005;64:31–4.
 21. You S.J., Kang H.-Ch., Kim H.D. et al. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox–Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. Brain Dev 2008;30(4):287–90. DOI: 10.1016/j.braindev.2007.09.004

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>
 И.В. Волков / I.V. Volkov: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>
 О.К. Волкова / O.K. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>
 И.С. Бахтин / I.S. Bakhtin: <https://orcid.org/0000-0003-3600-687X>
 Д.И. Гукосьян / D.I. Gukosyan: <https://orcid.org/0009-0004-4321-7186>
 О.А. Рахманина / O.A. Rakhmanina: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>
 М.В. Бархатов / M.V. Barkhatov: <https://orcid.org/0000-0002-6372-4677>
 И.Г. Шукина / I.G. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-8685-4143>
 Ю.Ю. Калинина / Yu.Yu. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-7280-7212>
 К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Конфликт интересов и финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке фармацевтической компании АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС».

Conflict of interest and funding. The article was published with the financial support of the pharmaceutical company AO “Firma “EVROSERVIS”.