

## Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии у взрослых и детей (обзор зарубежной литературы и описание случая)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;  
Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии. Представлен обзор современной литературы, посвященной эффективности и безопасности нового антиэпилептического препарата зонисамид (Зонегран) в лечении эпилепсии, с акцентом на монотерапию. Описаны механизм действия, особенности фармакокинетики, эффективность и переносимость зонисамида при резистентной фокальной эпилепсии, а также при других типах приступов и формах эпилепсии. Рассматриваются показания к применению препарата. Описаны также более широкие возможности применения зонисамида: в лечении генерализованных приступов, при монотерапии, а также у детей и подростков. В настоящее время Зонегран зарегистрирован для применения у детей (начиная с 6 лет и старше) с фокальными приступами в дополнительной терапии.

Авторы представляют собственное наблюдение высокой эффективности зонисамида в дополнительной терапии у ребенка 9 лет с криптогенной фокальной эпилепсией. Дебют эпилептических приступов в возрасте 5 месяцев. С момента начала заболевания ребенок получал множество антиэпилептических препаратов в разных комбинациях, без существенного эффекта. Зонисамид (Зонегран) был введен в терапию 4 мес назад в комбинации с препаратом вальпроевой кислоты (который ребенок получал на протяжении многих лет), и с момента выхода на полную дозу эпилептические приступы до настоящего времени отсутствуют. Следует отметить, что ремиссии длительностью 4 мес не было ни разу с момента начала заболевания. Также отмечалась нормализация сна. Переносимость терапии хорошая. Побочных эффектов не отмечалось.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фокальные приступы, резистентные формы эпилепсии, зонисамид, дополнительная терапия, монотерапия, механизм действия, фармакокинетика, эффективность, переносимость, дети

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63

### ZONISAMIDE (ZONEGRAN) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY IN ADULTS AND CHILDREN (A REVIEW AND CLINICAL CASE)

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

Despite the significant progress made in epileptology, resistant epilepsies constitute approximately 30 % of all forms of epilepsy. An overview of recent literature is provided on the efficacy and safety of a new antiepileptic drug zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy with emphasis on monotherapy. The mode of action, pharmacokinetic characteristics, the effectiveness and tolerance of zonisamide in resistant focal epilepsy, as well as other types of seizures and forms of epilepsy are described. Indications for use of the drug are discussed. Also a wider potential for application of zonisamide are described: in the treatment of generalized seizures, in monotherapy as well as in children and adolescents. At present, Zonegran is registered for application in children from 6 years and older, with focal seizures, in additional therapy.

The authors present their own observation of high efficacy of zonisamide in adjunctive therapy in a child of 9 years with cryptogenic focal epilepsy. Onset of epileptic seizures at the age of 5 months. Since the onset of the disease the child has received a lot of antiepileptic drugs in various combinations, with no significant effect. Zonisamide (Zonegran) was introduced in therapy 4 months ago in combination with the valproate acid drug (which the child received over the years), and since the release to the full dose epileptic seizures are absent up to present. It should be noted that there was not a single remission of four-month duration since the onset of the disease. Moreover, normalization of sleep has been noted. Tolerability of the therapy is good. No side effects were noted.

**Key words:** epilepsy, focal seizures, resistant forms of epilepsy, zonisamide, polytherapy, monotherapy, mode of action, pharmacokinetics, efficacy, tolerability, children

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно

у пациентов с фокальными приступами [86]. По данным P. Kwan, M.J. Brodie (2006), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения

приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях один из подходов — рациональные комбинации существующих антиэпилептических препаратов (АЭП) с супрааддитивным и синергичным эффектом [51–53]. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [22]. Однако всегда сохраняется надежда как на успех нейрохирургического лечения, так и на синтез новых АЭП.

Зонисамид (Зонегран, Eisai, Inc.) — новый АЭП широкого спектра терапевтического действия с множественным механизмом действия, благоприятным профилем побочных эффектов и более простым режимом дозирования по сравнению с АЭП предыдущих поколений [17, 36, 64].

Зонисамид был синтезирован в 70-х годах прошлого века в научно-исследовательской лаборатории Dainippon Pharmaceutical Company в г. Осака (Япония) [83]. После того как в экспериментальных исследованиях были установлены противосудорожные свойства зонисамида, препарат стал применяться: в Японии — с 1989 г. (лицензирован под торговым названием Excegran, зарегистрирован для лечения фокальных и генерализованных эпилептических приступов); в Корее — с 1992 г.; в США — с марта 2000 г. (зарегистрирован для лечения фокальных приступов у пациентов старше 12 лет) [9, 10, 23]. Таким образом, к настоящему времени накоплен более чем 20-летний опыт широкого применения этого препарата у больных эпилепсией во всем мире (клинический опыт, составляющий > 2 млн пациенто-лет) [12, 13, 102].

Первоначально Зонегран был зарегистрирован в качестве препарата для дополнительной терапии резистентных фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых пациентов в Японии и Корее, затем в США и Европе и как препарат для дополнительной терапии или монотерапии фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей. В дальнейшем изучались и были подтверждены более широкие терапевтические возможности зонисамида, его эффективность при разных типах приступов и формах эпилепсии (включая фокальные и генерализованные эпилепсии, эпилептические энцефалопатии), при монотерапии, а также у пациентов разных возрастных групп, включая детей и подростков [9, 10, 25, 45, 58, 67, 68, 70, 71, 74–76, 80, 85, 89, 95, 97, 98, 110]. Накопленный к настоящему времени опыт определяет многочисленные преимущества зонисамида, создающие стабильный фундамент для его применения в монотерапии: длительный период полувыведения, возможность приема препарата 1 раз в день, отсутствие индуцирующего влияния на ферменты печени и широкий спектр действия [4]. Зонисамид был разрешен для применения в монотерапии в Япо-

нии и Южной Корее более 10 лет назад и недавно был одобрен для применения в монотерапии в странах Европы. В настоящее время в странах Европы и Азии зонисамид разрешен к применению в добавочной терапии у детей, в монотерапии и добавочной терапии у взрослых при фокальных и генерализованных формах эпилепсии и эпилептических энцефалопатиях.

В России в настоящее время Зонегран разрешен к применению также как препарат для добавочной терапии при фокальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без нее у взрослых пациентов, подростков и детей, начиная с 6 лет, и для монотерапии фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых.

Важно отметить, что в новых рекомендациях Международной противосудорожной лиги (ИЛАЕ) от 2013 г. зонисамид (наряду с леветирацетамом, карбамазепином и фенитоином) в настоящее время отнесен к уровню доказательности А по эффективности в монотерапии фокальных приступов у взрослых (табл. 1) [31].

В наших предыдущих публикациях — обзорах зарубежной литературы (О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин, 2012, 2014) рассматривались преимущественно вопросы эффективности и переносимости зонисамида в качестве препарата для дополнительной терапии различных форм эпилепсии и других коморбидных состояний [2, 3]. В рамках данного обзора сделан акцент на исследования, в которых зонисамид применялся в монотерапии (у всех пациентов или в некоторых группах участвующих в исследовании пациентов), а также на его применение у детей.

#### Механизм действия

В структурном отношении зонисамид (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) отличается от других АЭП. Зонисамид — синтетическое производное сульфонида (бензизоксазола) с противосудорожными свойствами — имеет многокомпонентный механизм действия [6]. Первоначально предполагалось, что сульфонида группа зонисамида подавляет возникновение эпилептических приступов при помощи того же механизма, который лежит в основе действия другого производного сульфонида — ацетазоламида, — посредством ингибирования карбоангидразы. Однако это, по-видимому, не основной механизм действия зонисамида, так как по сравнению с ацетазоламидом требуется применение значительно более высоких доз зонисамида для достижения эффекта ингибирования карбоангидразы *in vivo*. Зонисамид является достаточно слабым ингибитором карбоангидразы, и антиэпилептический эффект этого механизма действия зонисамида не доказан [9, 56]. Исследования в культурах нейронов показали, что зонисамид

ингибирует ионные каналы нескольких типов: блокирует стойкие повторяющиеся высокочастотные разряды вольтаж-зависимых натриевых каналов (изменяя пороговое значение для быстрой инактивации каналов этого типа) и уменьшает ионные потоки через низкороговые кальциевые каналы Т-типа (не оказывая влияния на кальциевые каналы L-типа), таким образом препятствуя распространению эпилептических разрядов в нейронах [5, 56]. В связи с этим препарат обладает свойством блокирования как натриевых, так и кальциевых каналов. Этот «двойной» механизм воздействия на ионные каналы может объяснить его эффективность в некоторых резистентных к терапии случаях [23]. Исследования на животных позволяют предположить участие зонисамида в ГАМКергических и глутаматергических процессах (влияние зонисамида на переносчики гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и повышение ее концентрации на уровне синапсов) [94]; препарат усиливает высвобождение ГАМК и подавляет высвобождение глутамата — одного из основных возбудимых медиаторов [36]. Зонисамид также влияет на нейротрансмиссию нейротрансмиттеров — изменяет метаболизм дофамина, серотонина и ацетилхолина; обладает серотонинергическим и дофаминергическим действием; свойством ингибирования моноаминоксидазы В (МАО В), хотя участие этих механизмов в антиэпилептическом действии зонисамида не доказано [9, 30]; однако эти механизмы могут объяснять эффективность зонисамида при других заболеваниях нервной системы. Известно нейропротекторное действие зонисамида — препарат обладает защитными свойствами против воздействия свободных радикалов [9, 39, 86]. Потенциальное нейропротекторное действие зонисамида может предотвращать гибель нейронов в результате рецидивирующих приступов [9, 40, 41, 50, 62, 79, 91].

#### Фармакокинетика

По мнению многих авторов, зонисамид обладает линейной и благоприятной фармакокинетикой [6, 25]. Препарат быстро и полностью абсорбируется и имеет высокую биодоступность при пероральном приеме [86]. Зонисамид имеет длительный период полувыведения (63–69 ч у здоровых добровольцев), что позволяет принимать препарат 2 или даже 1 раз в день [6], а возможность однократного приема в сутки удобна для пациентов. По опыту других стран однократный прием является важным преимуществом для пациентов, так как позволяет существенно улучшить комплаентность терапии (правильное выполнение назначений врача). В подавляющем большинстве случаев возможен однократный прием зонисамида в поддерживающей дозе 200–400 мг. Препарат связывается с белками плазмы на 40 % (этот показатель меньше, чем у многих других АЭП). Следовательно, он не ока-

зывает влияния на концентрацию других АЭП, имеющих высокий процент связывания с белками плазмы (не вытесняет их из связей с белками) [25].

Хотя метаболизм зонисамида осуществляется с помощью ферментов цитохрома Р450, зонисамид не индуцирует собственный метаболизм и ферменты печени, что является важным преимуществом препарата, так как снижает риск лекарственных взаимодействий при политерапии в отличие от старых АЭП, вступающих в многочисленные лекарственные взаимодействия [28, 78, 102].

Зонисамид выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг.

Средние дозы для взрослых: 200–400 мг/сут. Средние дозы у детей: от 3–6 до 8 мг/кг/сут. Титрация дозы обязательна: у детей начинают с 12,5–25 мг/сут, увеличивая на эту же дозу 1 раз в неделю; у взрослых — с 50 мг/сут, увеличивая на 50 мг 1 раз в 1–2 нед. При дополнительной терапии у взрослых титрация зависит от совместного приема с индукторами ферментов печени: на 1-й и 2-й неделе доза увеличивается на 50 мг, далее на 100 мг. А при монотерапии у взрослых возможна титрация по 100 мг в неделю [1].

#### Эффективность зонисамида в лечении эпилепсии

Результаты клинических исследований демонстрируют эффективность зонисамида при широком спектре эпилептических приступов, прежде всего при фокальных приступах разных видов, в том числе резистентных к терапии [60]. Эффективный контроль фокальных эпилептических приступов (снижение частоты приступов более 50 %) достигается при применении зонисамида в дозах  $\geq 300$  мг в день [6], и доля респондеров в 4 опорных клинических исследованиях у пациентов с резистентными фокальными эпилептическими приступами варьировала от 28 до 47 % для всех типов приступов [8].

Однако спектр терапевтического действия зонисамида очень широк и включает как фокальные, так и генерализованные приступы [100–102]. Эффективность и безопасность зонисамида в лечении фокальных и генерализованных приступов доказаны в клинических исследованиях II и III фазы [83]. Зонисамид также может быть эффективен при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) и некоторых формах эпилепсии, трудно поддающихся терапии, включая синдромы Веста, Леннокса–Гасто, Драве и Дозе [39, 42, 43, 82, 93, 112]. Зонисамид может быть эффективен при типичных и атипичных абсансах, тонических и миоклонических приступах [5, 112].

D.W. Chadwick и A.G. Marson (2002) суммировали данные об эффективности зонисамида в дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии. Авторы провели поиск в Кокрановских регистрах: Cochrane Epilepsy Group trial register (14/12/01) и Со-

chranе Controlled Trials Register (Cochrane Library, Issue 4, 2001). Анализировали данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дополнительной терапии зонисамидом при резистентной фокальной эпилепсии. В обзор включено 3 исследования ( $n = 499$ ). Общее отношение шансов (ОШ) для 50 % редукции частоты приступов по сравнению с плацебо составило 2,07 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,36–3,15) при приеме зонисамида в дозе 400 мг/сут. При длительности периода лечения 12 нед во всех 3 исследованиях ОШ по сравнению с плацебо составило 2,72 (95 % ДИ 1,74–4,25). Достоверная связь с приемом зонисамида (99 % ДИ) была обнаружена для следующих побочных эффектов: атаксия – 3,94 (1,23–12,57); сонливость – 2,11 (1,11–3,98); ажитация – 3,52 (1,26–9,68); ажитация и раздражительность – 2,43 (1,04–5,66); анорексия – 2,98 (1,38–6,42) [15, 16].

По данным обзоров M.J. Brodie (2004, 2006), 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (продолжительностью  $\leq 6$  мес) в США и в Европе (в целом включавшие 848 пациентов) продемонстрировали, что зонисамид в дозе  $\geq 300$  мг в день эффективен в лечении резистентных фокальных эпилептических приступов у взрослых. В опорном европейском исследовании зонисамид в дозе 500 мг в день имел достоверные преимущества перед плацебо по уменьшению частоты сложных фокальных эпилептических приступов (–51 % против –16 %), фокальных эпилептических приступов всех типов и всех типов эпилептических приступов в целом; выявлена зависимость терапевтического эффекта от дозы в спектре терапевтических доз 100–500 мг в день. Поддерживающие исследования подтвердили достоверное уменьшение средней частоты приступов (до 41 %) и увеличение доли респондеров (35–42 %) по сравнению с плацебо при приеме зонисамида в дозе 400–600 мг в день, что позволило 20–27 % пациентам достигнуть  $\geq 75$  % редукции частоты приступов. Объединенный анализ данных всех 4 плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал отличную переносимость и профиль безопасности препарата; нежелательные явления были в целом легко или умеренно выражены и редко приводили к отмене терапии, а частота серьезных нежелательных явлений существенно не отличалась от плацебо [12–14].

Y. Lu et al. (2011) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (продолжительность терапии – более 16 нед) с участием 104 пациентов с резистентными фокальными приступами, которые были рандомизированы для приема зонисамида или плацебо; 102 пациента завершили исследование. Эффективность зонисамида была достоверно выше по сравнению с плацебо (доля респондеров: 55,8 % по сравнению с 36,0 %,  $p < 0,05$ ),

выраженный терапевтический эффект получен у 55,2 % (16 из 29 пациентов) в группе, получавшей зонисамид в дозе 300 мг/сут, и 56,5 % (13 из 23 пациентов) в группе, получавшей 400 мг/сут. Зонисамид продемонстрировал сходную эффективность в дозе 300 и 400 мг/сут ( $p > 0,05$ ). Отмечена хорошая переносимость лечения; отсутствовали различия по частоте побочных эффектов в группах, получавших зонисамид и плацебо. Среди нежелательных явлений только частота пищеварительных нарушений была существенно, хотя и не достоверно, выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо (32,5 % против 30,2 %,  $p < 0,05$ ). Важно также отметить, что в исследовании Y. Lu et al. (2011) была получена сходная эффективность зонисамида при разных типах фокальных приступов: при сложных фокальных, простых фокальных и вторично-генерализованных приступах [60].

В проспективном многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании C. Helmstaedter et al. (2011) у 207 пациентов с фокальными приступами на фоне применения зонисамида в дозе  $244,8 \pm 108$  мг/сут к концу исследования (через 4 мес после начала терапии зонисамидом) частота приступов снизилась от  $8,8 \pm 19,2$  (в течение 8 нед до начала терапии) до  $3,6 \pm 9,1$  (за период 8 нед перед окончанием исследования). В целом у 79 % пациентов получен ответ на терапию с уменьшением частоты приступов  $\geq 50$  %; у 34 % пациентов была достигнута ремиссия.

Несмотря на то что первоначально зонисамид был зарегистрирован в странах Евросоюза для лечения резистентных к терапии фокальных приступов у взрослых пациентов, этот препарат прошел масштабные исследования и тщательную оценку в пре- и постмаркетинговых двойных слепых и открытых исследованиях в Японии (где зонисамид широко применяется для лечения фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей), и показания к его применению значительно расширились. Результаты многих исследований доказывают эффективность этого препарата также и при генерализованных формах эпилепсии, в том числе у детей и подростков, и в монотерапии [42]. Зонисамид не изучался в США как препарат для монотерапии, однако в процессе исследований длительной терапии некоторые пациенты смогли отменить другие АЭП и с успехом перешли на монотерапию зонисамидом [23, 55]. В Японии зонисамид может назначаться в качестве препарата первого выбора, независимо от возраста пациента [39].

Данные постмаркетинговых исследований, проведенных в рамках фармаконадзора, и данные 10-летнего клинического наблюдения также подтвердили целесообразность применения, эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии [83].

В литературе представлен целый ряд ретроспективных исследований историй болезни для оценки

эффективности и безопасности терапии зонисамидом [44, 47, 71, 101]. S. P. Park et al. (2007) подтвердили, что монотерапия зонисамидом эффективна при широком спектре эпилептических приступов, далеко выходящем за пределы только фокальных приступов [77]. Кроме того, за последние 25 лет проведено множество открытых проспективных исследований монотерапии зонисамидом. Результаты некоторых из них суммированы в табл. 2.

В следующих разделах более подробно рассмотрены результаты отдельных исследований.

### Эффективность зонисамида в монотерапии фокальных приступов

Как в дополнительной терапии, так и в монотерапии зонисамид эффективно уменьшает частоту фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей [25].

В исследовании T. Fujii, H. Furukama, K. Matsu-moto et al. (1989) участвовали 25 пациентов с фокальными приступами (в рамках криптогенной фокальной эпилепсии), ранее не получавших лечение. Зонегран применяли в дозе 8 мг/кг/сут, длительность лечения составила 12 мес. У 68 % пациентов была достигнута ремиссия фокальных приступов [26].

Проводились исследования монотерапии Зонеграном у детей, доказавшие его эффективность в лечении фокальных приступов у данной возрастной группы в монотерапии (в настоящее время зонисамид зарегистрирован у детей с 6 лет в дополнительной терапии [1]).

H. Miura (2004) изучал особенности фармакокинетики зонисамида у детей при однократном приеме в день в монотерапии; в исследовании участвовали 77 детей, из них 72 пациента завершили исследование. Возраст детей от 3 месяцев до 15 лет, средний возраст 8 лет и 3 месяца. В исследовании участвовали пациенты с криптогенной локализационно-обусловленной эпилепсией с простыми, сложными и вторично-генерализованными фокальными эпилептическими приступами; дети ранее не получали АЭП. Зонисамид назначался в стартовой дозе 2 мг/кг; в дальнейшем суточная доза удваивалась каждую неделю до поддерживающей дозы (в среднем 8,0 мг/кг; пределы: 7,97 ± 0,55 мг/кг). Минимальная и пиковая концентрации в плазме составляли 27,0 ± 9,4 и 33,8 ± 10,8 мкг/мл соответственно, соотношение этих параметров составило 1,28 ± 0,15. Отношение уровня в плазме к дозе препарата увеличивалось с возрастом; отношение пиковой концентрации к минимальной не зависело от возраста. Контроль над приступами не был достигнут лишь у 23 (32 %) из 72 пациентов; в этих случаях определялась низкая минимальная концентрация в плазме (около 15 мкг/мл). Сонливость/ухудшение концентрации внимания у 5 пациентов потребовали

снижения дозы (пиковый уровень препарата в плазме у этих пациентов составил > 40 мкг/мл). Во время лечения (длительность терапии составила 6–43 мес; в среднем – 27,2 мес) контроль над приступами был достигнут у 57 (79,2 %) из 72 пациентов, включая 8 пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии [66].

Но наибольшее значение имеет недавно проведенное масштабное исследование M. Vaulac et al. (2012). В рандомизированном двойном слепом, с параллельными группами исследовании III фазы по установлению не меньшей эффективности проводилось сравнение эффективности и переносимости инициальной монотерапии зонисамидом (при приеме 1 раз в сутки) и карбамазепином пролонгированного действия (при двукратном приеме в сутки) у взрослых пациентов (в возрасте 18–75 лет) с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. В исследование были включены только те пациенты, у которых было зарегистрировано не менее 2 фокальных приступов (с вторичной генерализацией или без нее) или генерализованных тонико-клонических приступов без четкого фокального начала в предшествующие началу исследования 12 мес (и не менее 1 приступа в предшествующие 3 мес). Включенные в исследование пациенты ранее не получали АЭП или могли получать лечение одним из АЭП не более 2 нед.

Рандомизированы были 583 пациента в группу монотерапии зонисамидом ( $n = 282$ ) или карбамазепином ( $n = 301$ ). Стартовая доза для зонисамида составила 100 мг/сут, для карбамазепина – 200 мг/сут в 2 приема, с последующим титрованием до 300 или 600 мг/сут соответственно. Далее пациенты переходили к 26–78-недельному периоду гибкого дозирования (200–500 или 400–1200 мг/сут, в соответствии с ответом на лечение и переносимостью). При отсутствии приступов на протяжении 26 нед пациенты переходили к 26-недельной фазе поддерживающего лечения. Первичной конечной точкой была доля пациентов с достигнутой ремиссией на протяжении 26 нед или более. Из 583 пациентов, включенных в исследование, у 456 был проведен анализ первичной конечной точки (популяция получивших лечение согласно протоколу: 223 в группе зонисамида, 233 в группе карбамазепина). У 177 (79,4 %) из 223 пациентов в группе зонисамида и у 195 (83,7 %) из 233 пациентов в группе карбамазепина была достигнута ремиссия на протяжении 26 нед или более (скорректированное абсолютное различие между препаратами – 4,5 %; 95 % ДИ 12,2–3,1). Частота нежелательных явлений составила 60 % в группе зонисамида и 62 % в группе карбамазепина. Частота серьезных нежелательных явлений: 5 и 6 % в группе зонисамида и карбамазепина соответственно. Частота нежелательных явлений, которые привели к преждевремен-

ной отмене терапии: 11 % в группе зонисаида и 12 % в группе карбамазепина. Результаты исследования показали, что зонисамид не менее эффективен по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением и может применяться в качестве инициальной монотерапии у пациентов с впервые диагностированной фокальной эпилепсией [7].

**Исследования зонисаида с участием пациентов разных возрастных групп (детей и взрослых) с разными формами эпилепсии, с акцентом на монотерапию**

Эффективность зонисаида в дополнительной терапии у детей [81], в том числе в лечении фокальных и генерализованных приступов, резистентных к терапии [54], а также при эпилептических энцефалопатиях — синдромах Веста и Леннокса—Гасто [108] доказана во многих исследованиях [18—20].

Полученные данные демонстрируют клиническую пользу применения зонисаида при разных типах приступов и в разных возрастных группах [72, 73]. При проведении анализа объединенных данных контролируемых и открытых исследований у взрослых и детей с фокальными эпилептическими приступами терапевтический ответ на зонисамид получен у 51—57 % пациентов (уменьшение частоты приступов на 50 % или более по сравнению с исходным уровнем). Препарат также эффективен при широком спектре генерализованных приступов, терапевтический ответ был получен у 22—66 % взрослых и детей с тонико-клоническими, тоническими, клоническими, миоклоническими приступами или абсансами. Доля пациентов, ответивших на терапию, была еще выше, если зонисамид назначался в виде монотерапии фокальных эпилептических приступов и генерализованных эпилептических приступов у пациентов, резистентных к другим АЭП, или у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией. Зонисамид также эффективен при резистентных к лечению эпилептических синдромах у детей, включая синдромы Леннокса—Гасто, Веста и Отахара. В спектре изучаемых эпилептических синдромов отмечена хорошая переносимость зонисаида и низкая частота нежелательных явлений. Как правило, встречаются нежелательные явления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) легкой степени выраженности. Эти данные показывают, что зонисамид — эффективный препарат широкого спектра в лечении эпилепсии у детей [72, 73].

Т. Hayakawa, Y. Nejihashi, T. Kishi et al. (1994) изучали эффективность монотерапии зонисаида при фокальных и генерализованных приступах у детей. Данные были получены у 32 детей с впервые диагностированной фокальной эпилепсией и у 15 детей с генерализованной эпилепсией. Дети получали зонисамид в дозе

2—10 мг/кг/сут. По результатам исследования, у 66 % пациентов была достигнута ремиссия и еще у 17 % — редукция приступов > 50 % [32].

К. Yagi, T. Seki (1994) изучали эффективность зонисаида в монотерапии у 65 детей с резистентными к терапии фокальными и генерализованными приступами. Средняя доза зонисаида составила 6 мг/кг/сут. По результатам исследования, у 91 % детей была достигнута редукция приступов > 50 % (у 42 пациентов с фокальными приступами и у 11 — с генерализованными приступами) [105].

T. Seki et al. (2004) изучали эффективность и безопасность зонисаида в монотерапии у 77 детей с эпилепсией (от 8 месяцев до 15 лет). У 9 детей зонисамид был отменен из-за нежелательных явлений; эти пациенты были включены в анализ безопасности, но не в анализ эффективности. Таким образом, проводили анализ данных по эффективности у 68 детей (в том числе 44 — фокальные формы эпилепсии, 11 — генерализованная эпилепсия). Стартовая доза зонисаида составила примерно 2 мг/кг и титровалась на индивидуальной основе, максимально до 12 мг/кг/сут. Из 44 пациентов с криптогенной и/или симптоматической фокальной эпилепсией у 36 (82 %) была достигнута ремиссия; у 4 (9 %) — редукция частоты приступов  $\geq$  50 %; у 4 (9 %) эффекта от лечения не было. Из 11 пациентов с криптогенной/симптоматической генерализованной эпилепсией у 10 (91 %) была достигнута ремиссия, и у 1 эффект от лечения отсутствовал. Сходным образом, у 4 (100 %) пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией и у 8 (89 %) из 9 пациентов с ИГЭ была достигнута ремиссия на фоне лечения зонисамидом; в последней группе у 1 пациента эффект отсутствовал. У 30 (39 %) пациентов возникли нежелательные явления, включая сонливость (11,7 %), анорексию (6,5 %) и сыпь (6,5 %). Исследование показало, что зонисамид эффективен при разных типах эпилептических приступов и синдромов у детей [84].

H. L. Kim et al. (2005) оценивали эффективность зонисаида у детей с медикаментозно-резистентной эпилепсией. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся под наблюдением в специализированном центре по лечению эпилепсии. В анализ включены 68 пациентов (в возрасте 1,9—18,1 года; средний возраст — 6,9 года; соотношение пациентов мужского и женского пола 1,3:1), получавших зонисамид в течение 0,7—28,9 мес. На последнем визите 22 и 78 % пациентов получали зонисамид в монотерапии и в дополнительной терапии соответственно. Средняя продолжительность лечения и поддерживающая доза в конце периода наблюдения составили 11,2 мес и 8,0 мг/кг/сут соответственно. Изучалась эффективность зонисаида при генерализованных (первично-генерализован-

ных тонико-клонических, миоклонических, тонических, атонических приступах и абсансах) и фокальных приступах (простых, сложных и вторично-генерализованных). У 10 (15 %) пациентов сочетались фокальные и генерализованные приступы. У 16 (25,8 %) больных достигнута ремиссия, у 13 (21,0 %) — редукция частоты приступов на  $\geq 50$  %, у 10 (16,1 %) пациентов частота приступов уменьшилась на  $< 50$  %, в 14 (22,6 %) случаях отсутствовало улучшение по сравнению с исходным уровнем и в 9 (14,5 %) наблюдениях отмечено ухудшение приступов (что было связано преимущественно с изменением дозы сопутствующих АЭП). Среди нежелательных явлений преобладали расстройства со стороны ЦНС, включая поведенческие нарушения (23,5 %), когнитивную дисфункцию (12,0 %) и седативное действие (10,3 %). У 11 (16,2 %) пациентов зонисамид был отменен, однако только в 5 случаях отмена препарата была связана с нежелательными явлениями. Таким образом, исследование показало эффективность и хорошую переносимость зонисамида при широком спектре резистентных к терапии эпилептических приступов у детей [44].

A.A. Wilfong (2005) провел анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида в монотерапии у детей и молодых взрослых, находящихся под наблюдением в Blue Bird Circle Clinic for Pediatric Neurology (США). Эффективность оценивали на основании дневников приступов и субъективной оценки пациентов. Безопасность и переносимость оценивали на основании нежелательных явлений. В исследование был включен 131 пациент в возрасте от 1 до 21,8 года с широким спектром эпилептических приступов и эпилептических синдромов. В целом у 101 (77,1 %) пациента была достигнута  $\geq 50$  % редукция частоты приступов, включая 39 пациентов, у которых была достигнута ремиссия. Монотерапия зонисамидом хорошо переносилась, только у 3 (2,3 %) пациентов препарат был отменен в связи с появлением нежелательных явлений. Результаты этого исследования подтверждают данные японских открытых исследований, отмечающих эффективность и хорошую переносимость монотерапии зонисамидом у детей и молодых взрослых [100, 101].

S.V. Kothare et al. (2006) изучали эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии в когорте детей и подростков с различными формами эпилепсии. Ретроспективный обзор историй болезни пациентов, наблюдавшихся в данном медицинском учреждении в период с 2001 по 2004 г., выявил 69 детей (19 мальчиков и 50 девочек, средний возраст 13,2 года), получавших монотерапию зонисамидом. У 61 % пациентов диагностирована ИГЭ, у 4 % — симптоматическая генерализованная эпилепсия, у 35 % — фокальная эпилепсия. Зонисамид назначался как препарат первого или второго выбора соответственно в монотера-

пии у 32 и 68 % пациентов. Средняя продолжительность периода наблюдения на лечении составила 22 мес (пределы: 3–48 мес). В целом эффективность зонисамида достигнута в 75,4 % случаев ( $\geq 50$  % редукция частоты приступов — хороший терапевтический ответ). У 67 % пациентов с хорошим терапевтическим ответом достигнута ремиссия. Хороший терапевтический ответ получен у 79 % пациентов с фокальной эпилепсией и у 71 % с генерализованной эпилепсией, из них у 79 и 63 % соответственно достигнута ремиссия. У 18 (26 %) пациентов отмечено появление нежелательных эффектов: снижение веса ( $n = 9$ ), когнитивные нарушения ( $n = 3$ ), сонливость ( $n = 3$ ), головокружение ( $n = 2$ ) и снижение аппетита ( $n = 1$ ). У 7 (10 %) пациентов зонисамид был отменен: у 4 — в связи с нежелательными явлениями терапии и у 3 — в связи с плохим контролем над приступами [47].

В исследовании K. Iinuma, K. Haginoya (2004) сравнивали эффективность зонисамида у детей с нормальным интеллектом и умственной отсталостью. Исследование было основано на постмаркетинговых данных об эффективности зонисамида при эпилепсии у детей. Данные были получены у 759 детей с различными формами эпилепсии (в возрасте от 3 мес до 15 лет). Авторы сравнивали длительную эффективность зонисамида в лечении эпилепсии у детей с нормальным интеллектом и у детей с интеллектуальной недостаточностью. Период наблюдения составил от 6 мес до 3 лет; 291 ребенок (245 детей с нормальным интеллектом, 46 — с умственной отсталостью) получал зонисамид в монотерапии. Остальные пациенты получали сопутствующие АЭП (среднее число сопутствующих АЭП составило 1,6 и 2,9 в группах с нормальным интеллектом и с умственной отсталостью соответственно). Невозможно было оценить эффективность у 30 из 759 пациентов в связи с очень редкими приступами или нерегулярной частотой приступов («циклолептическое течение»). Из 729 оцениваемых пациентов у 78 % детей с нормальным интеллектом и у 43 % пациентов с умственной отсталостью была достигнута  $\geq 50$  % редукция числа приступов ( $p < 0,001$ ). В группе с нормальным интеллектом доля пациентов с достигнутым улучшением практически не различалась при генерализованной (82 %) и фокальной (77 %) эпилепсии; в группе с умственной отсталостью доля пациентов с достигнутым улучшением была выше при фокальных (50 %), чем при генерализованных (36 %) формах эпилепсии ( $p < 0,01$ ). Эти результаты соответствуют ранее полученным данным о том, что у детей с умственной отсталостью вероятность резистентных приступов выше, чем у детей с нормальным интеллектом [37].

Исследование T. Yamauchi, H. Aikawa (2004) основано на результатах длительного проспективного постмаркетингового опроса и данных о применении

зонисамида в Saitama Medical College, Department of Neuropsychiatry. Данные были получены при опросе отдельных врачей и на основе 23 исследуемых групп в Японии и включали информацию об эффективности зонисамида у 1631 пациента. Зонисамид был высокоэффективен в лечении фокальных эпилептических приступов, при этом у 70 % пациентов было отмечено улучшение. Улучшение при приеме зонисамида также отмечено более чем у 50 % пациентов с генерализованными приступами (58 %), в том числе в половине всех случаев у пациентов с миоклоническими приступами и атипичными абсансами. Среди пациентов с различными эпилептическими синдромами зонисамид был высокоэффективен в лечении ИГЭ ( $\geq 78$  % улучшение) и фокальной эпилепсии ( $\geq 58$  % улучшение). У 28 % пациентов с синдромом Веста или синдромом Леннокса—Гастро было достигнуто улучшение. Большинство пациентов получали зонисамид в комбинации с другими АЭП. Однако более высокие результаты лечения были достигнуты на монотерапии зонисамидом по сравнению с политерапией, включавшей зонисамид. Результаты исследования показали, что зонисамид высокоэффективен в лечении фокальных и генерализованных приступов, и эффективность препарата не снижается при длительном применении [106].

#### Эффективность зонисамида в лечении эпилептических спазмов и синдрома Веста

Инфантильные спазмы часто резистентны к традиционным АЭП. Хотя адренкортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин считаются стандартом в лечении инфантильных спазмов, возможности их применения и эффективность также ограничены [109].

Y. Suzuki et al. (2002) оценивали эффективность длительной терапии у 11 пациентов с синдромом Веста (из них 7 — симптоматических случаев), у которых было отмечено прекращение эпилептических спазмов на монотерапии зонисамидом. За период катамнестического наблюдения (от 24 до 79 мес, в среднем — 53 мес) данный терапевтический ответ сохранялся у 7 пациентов (3 — симптоматические случаи синдрома Веста, частота рецидивов — 36 %), включая 2 детей, у которых зонисамид был в дальнейшем отменен. Серьезных побочных реакций не зарегистрировано. Результаты исследования показали, что зонисамид может быть эффективен в лечении синдрома Веста и хорошо переносится у этой категории пациентов [87].

T.E. Lotze, A.A. Wilfong (2004) оценивали эффективность зонисамида в лечении симптоматических инфантильных спазмов у 23 пациентов. Эффект в отношении частоты эпилептических спазмов и изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), а также переносимость терапии оценивали на протяжении 6,5 мес.

У 6 (26 %) пациентов достигнута ремиссия эпилептических спазмов и исчезновение гипсаритмии на ЭЭГ. Средний период времени от начала терапии зонисамидом до полного купирования эпилептических спазмов составил 19 дней. Ни в одном случае терапия не была отменена в связи с нежелательными явлениями [59].

S. Yanagaki et al. (2005) применяли зонисамид у пациентов с синдромом Веста, используя 3 различных протокола титрования для сравнения их эффективности: 1) повышение дозы в три этапа от 3 до 10 мг/кг каждые 3 дня; 2) повышение дозы от 5 до 10 мг/кг на протяжении 3–7 дней; 3) начало терапии с 10 мг/кг и продолжение терапии в этой поддерживающей дозе на протяжении 2 нед. На 3 группы были разделены 23 пациента младенческого возраста с синдромом Веста: по 8, 5 и 10 пациентов в каждой из групп соответственно. В целом отличный и хороший эффект терапии был получен у 7 (30,4 %) и у 1 пациента соответственно (1/8 в 1-й группе, 3/5 во 2-й группе и 4/10 в 3-й группе). Максимальная концентрация зонисамида была выше у пациентов с отличным и хорошим эффектом ( $n = 8$ ;  $32,0 \pm 8,0$  мкг/мл), чем у пациентов, у которых лечение было неэффективным ( $n = 15$ ;  $22,4 \pm 8,2$  мкг/мл) ( $p < 0,05$ ). Период времени, требуемый для купирования эпилептических спазмов, оказался короче в 3-й группе ( $n = 4$ ; в среднем — 5,7 дня) по сравнению с 1-й и 2-й группами ( $n = 4$ ; в среднем — 10,3 дня). Побочные эффекты включали лишь транзиторную гипертермию и желудочно-кишечные нарушения в единичных случаях. Авторы считают, что предложенный ими новый протокол с началом терапии с 10 мг/кг хорошо переносится и позволяет достичь терапевтического эффекта в течение 2 нед [107].

M.S. Yum, T.S. Ko (2009) изучали эффективность и переносимость высоких доз зонисамида у 17 пациентов с инфантильными спазмами (диагностированными не менее 2 мес назад). Зонисамид вводили в стартовой дозе 2–8 мг/кг/сут, повышая дозу на 2–5 мг/кг/сут каждые 3–4 дня до прекращения приступов или достижения дозы 30 мг/кг/сут. Из 17 пациентов 9 получали зонисамид в инициальной монотерапии и 8 — в дополнительной терапии, у 5 (42,0 %) из 12 пациентов с криптогенной эпилепсией и у 2 (40,0 %) из 5 пациентов с симптоматической эпилепсией достигнуто полное исчезновение эпилептических спазмов. Максимальная суточная доза составила 28 мг/кг, эффективная суточная доза — 10–22 мг/кг. Средний период до исчезновения спазмов и гипсаритмии составил 8 дней. Рецидив после полного исчезновения спазмов в дальнейшем наблюдался у 3 из 7 пациентов. В качестве нежелательных явлений рассматривались раздражительность у 4 пациентов и нарушение глотания — у 2 [109].



По мнению S. Kayani, D. Sirsi (2012), можно рассматривать зонисамид как препарат 2-й линии в лечении инфантильных спазмов и синдрома Леннокса–Гастро.

#### Исследования зонисамида при генерализованных приступах

A. Marinás et al. (2009) оценивали эффективность и безопасность зонисамида в лечении различных синдромов ИГЭ. В исследовании участвовали 13 пациентов с ИГЭ, которые получали зонисамид в 2006–2008 гг. Эффективность и переносимость оценивали через 6 и 12 мес терапии. Терапевтическим ответом считали уменьшение частоты приступов  $\geq 50\%$  по сравнению с базовым уровнем. Через 6 мес продолжали получать зонисамид 12 (92,3 %) пациентов, через 12 мес – 11 (84,6 %). Средняя суточная доза составила 319 мг/сут (пределы: 100–500 мг/сут). Терапевтический ответ был достигнут через 6 мес у 8 (66,6 %) из 12 пациентов, которые продолжали получать зонисамид, из них у 7 (58,3 %) пациентов была достигнута ремиссия. Через 12 мес терапевтический ответ зарегистрирован у 8 (72,7 %) из 11 пациентов, которые продолжали принимать зонисамид, из них у 6 (63,6 %) была достигнута ремиссия. При сравнении различных типов приступов наилучший терапевтический ответ наблюдался в отношении абсансов и генерализованных судорожных приступов. У 4 (30,7 %) из 13 пациентов возникли нежелательные явления, у 2 (15,3 %) из них зонисамид был отменен. Несмотря на ограничения исследования (небольшой объем выборки и относительно небольшая продолжительность катамнестического наблюдения), результаты продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость зонисамида при различных формах ИГЭ [63].

Результаты исследований дополнительной терапии зонисамидом доказывают эффективность препарата в лечении различных форм резистентной к терапии генерализованной эпилепсии, включая ИГЭ, в том числе абсансы, миоклонические приступы: юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), в том числе резистентная к терапии [77], миоклонические абсансы, а также положительный эффект при прогрессирующих миоклонических эпилепсиях (ПМЭ) [42]. В исследовании A. Kelemen et al. (2011) наилучший эффект достигнут при прогрессирующей миоклонической эпилепсии – у всех пациентов получен терапевтический ответ. Частота миоклонических приступов уменьшилась на 80 %, генерализованные тонические приступы отсутствовали. У 2 из 4 пациентов все другие АЭП были постепенно отменены (включая пираретам), таким образом, пациенты с резистентной к другим препаратам ПМЭ с успехом перешли на монотерапию зонисамидом [42].

Другие авторы также указывают на возможность применения зонисамида при ПМЭ [24, 38, 96].

#### Эффективность зонисамида при абсансных формах эпилепсии

A. Wilfong, R. Schultz (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида у 45 детей ( $\leq 18$  лет) с абсансами. У 23 (51,1 %) пациентов была достигнута ремиссия (полное прекращение абсансов). У 2 пациентов зонисамид был отменен: у 1 – в связи с повышением частоты приступов и у 1 – в связи с выраженной сонливостью и неэффективностью лечения. Эти данные подтверждают эффективность зонисамида в лечении абсансов у детей [100].

#### Эффективность зонисамида при юношеской миоклонической эпилепсии

Вальпроаты считаются препаратом выбора при ЮМЭ, однако в связи с выраженной тератогенностью, нейроэндокринными нарушениями в виде повышения веса и снижения репродуктивной функции возможности применения препаратов вальпроевой кислоты ограничены, особенно у женщин детородного возраста. Ламотриджин может вызвать аггравацию миоклонуса. В этой связи проводятся исследования, определяющие возможности применения при ЮМЭ препаратов нового поколения, одним из которых является зонисамид [69].

По мнению S. Kayani, D. Sirsi (2012), можно рассматривать зонисамид как препарат 2-й линии в лечении ЮМЭ.

J.P. Szaflarski et al. (2004) представили описание случая эффективности зонисамида у пациента с ЮМЭ. На фоне введения и титрования зонисамида у пациента было достигнуто полное купирование генерализованных судорожных приступов, миоклонических приступов и абсансов. На ЭЭГ отмечено выраженное улучшение: практически полное исчезновение генерализованных разрядов спайк–волна и электро-ЭЭГ-паттернов абсансов [88].

S.V. Kothare et al. (2004) оценивали эффективность и переносимость зонисамида в лечении ЮМЭ. Авторы провели ретроспективный анализ историй болезни 15 пациентов (3 – мужского пола, 12 – женского, возраст – 11–20 лет) с диагнозом ЮМЭ, получавших зонисамид. Анализировали терапевтический ответ в отношении генерализованных тонико-клонических, миоклонических приступов и абсансов. Доза зонисамида составляла 200–500 мг в день (2,0–8,5 мг/кг/сут). Зонисамид был назначен в качестве первого препарата в монотерапии у 13 пациентов и был добавлен в комбинации с вальпроатами у 2 пациентов. Продолжительность периода катамнестического наблюдения составила 2–24 мес (в среднем – 12 мес). В целом у 80 % пациентов, получавших монотерапию зонисамидом, был достигнут терапевтический ответ ( $\geq 50\%$  редукция приступов). У 69; 62 и 38 % пациентов соот-

ветственно была достигнута ремиссия генерализованных тонико-клонических, миоклонических приступов и абсансов. Контроль над приступами был достигнут в течение 4–8 нед после выхода на поддерживающую дозу препарата. У 1 пациента на политерапии была достигнута > 75 % редукция частоты приступов, в то время как у 1 пациента терапевтический ответ отсутствовал. Не зарегистрировано лекарственных взаимодействий между зонисамидом и препаратами вальпроевой кислоты. Прекратил прием зонисамида и был переведен на препараты вальпроевой кислоты в связи с плохим контролем над приступами 1 пациент. У 3 (20 %) пациентов возникли нежелательные эффекты (головная боль, головокружение), а также снижение веса — эти явления были более выраженными в период наращивания дозы, и большинство из них стали менее выраженными при переходе к поддерживающей дозе [48].

#### Оценка эффективности в исследованиях длительной монотерапии зонисамидом

Результаты исследований показывают сохранение эффективности и хорошую переносимость длительной монотерапии зонисамидом [46].

W.A. Tosches, J. Tisdell (2006) изучали эффективность и безопасность длительной терапии зонисамидом в качестве монотерапии или дополнительной терапии при эпилепсии. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных у 112 взрослых пациентов, принимавших зонисамид; 90 пациентов (45 — монотерапия и 45 — дополнительная терапия) получали зонисамид на протяжении 3 мес. Эти 90 пациентов были включены в анализ эффективности, все 112 пациентов — в анализ безопасности. Средняя продолжительность лечения составила 24,3 мес (пределы: 3–46 мес), средняя доза зонисамида — 324 мг в день (пределы: 100–1000 мг в день). У 38 (42 %) из 90 пациентов (25 — монотерапия, 13 — дополнительная терапия) была достигнута ремиссия, и еще у 26 (29 %) пациентов (9 — монотерапия, 17 — дополнительная терапия) достигнута 50 % редукция частоты приступов при последнем катamnестическом визите. У 30 (27 %) из 112 пациентов отмечены легкие или умеренно выраженные нежелательные явления, такие как снижение веса (5,4 %), усталость (4,5 %) и седативный эффект (2,7 %). Таким образом, исследование показало безопасность и хорошую переносимость длительной терапии зонисамидом в качестве монотерапии или дополнительной терапии у пациентов с различными видами приступов [92].

G. Zaccara, L.M. Specchio (2009) представили обзор эффективности и переносимости длительной терапии зонисамидом. В анализ включены данные, полученные в 9 открытых исследованиях применения зонисамида в качестве дополнительной терапии

или монотерапии эпилепсии, продолжительностью не менее 6 мес. Доля пациентов, продолжавших терапию зонисамидом после 1 года лечения, варьировала от 45 до 65 %. Доля пациентов, достигших ≥ 50 % редукции приступов по сравнению с исходным уровнем, варьировала от 37 до 65 %. При фармакорезистентной эпилепсии доля пациентов, достигших 6-месячной ремиссии, составила 9 %. Доля пациентов, отменивших препарат в связи с развитием нежелательных явлений, варьировала от 4 до 24 %. Сонливость и головокружение были наиболее распространенными нежелательными явлениями. Таким образом, анализ исследований длительной терапии продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость зонисамида при длительном применении [110].

K. Fukushima, M. Seino (2006) анализировали историю болезни 77 пациентов, получающих зонисамид в монотерапии на протяжении 6–180 мес в период между маем 1985 г. и декабрем 2003 г. У 49 (64 %) пациентов была достигнута ≥ 50 % редукция частоты приступов, у 38 (49 %) частота приступов уменьшилась ≥ 75 %, у 18 (24 %) пациентов достигнута ремиссия — длительность катamnестического наблюдения составила от 6 до 180 мес (в среднем — 80,6 ± 43,6 мес). Продолжали получать зонисамид в монотерапии в декабре 2003 г. 38 (49 %) пациентов. Доля больных с ≥ 75 % редукцией приступов составила: 56 % — у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией и 48 % — у пациентов, которые перешли на монотерапию зонисамидом в связи с неэффективностью или плохой переносимостью предшествующих АЭП; 60 % — у пациентов с фокальной эпилепсией и 38 % — с генерализованной; 49 % — у детей и 50 % — у взрослых пациентов. Таким образом, исследование показало, что длительная монотерапия зонисамидом эффективна у широкого спектра больных эпилепсией (разных возрастных групп, с разными формами эпилепсии, у пациентов с недавно диагностированными или резистентными к другим АЭП формами эпилепсии). Был сделан вывод, что эффективность зонисамида в процессе длительного применения (до 180 мес) не снижается [29].

S.P. Park et al. (2007) провели ретроспективное исследование эффективности и переносимости зонисамида при длительной монотерапии (не менее 6 мес) на основании данных историй болезни пациентов. В анализ включены 60 пациентов, получавших зонисамид в среднем в течение 19,8 мес (пределы: 6–37 мес); средняя доза зонисамида составила 255 мг в день (пределы: 100–500 мг в день). У 27 (45 %) пациентов достигнута ремиссия и еще у 20 (33 %) — уменьшение частоты приступов ≥ 50 % на момент последнего наблюдения. Получен хороший эффект в отношении фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее и генерализованных приступов, в то время

как сложные фокальные приступы хуже поддавались лечению. Побочные явления зафиксированы легкой или умеренной степени, включали нарушение памяти, дефицит внимания и снижение веса. Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность длительной терапии зонисамидом при широком спектре эпилептических приступов (в данном исследовании препарат был более эффективен при фокальных приступах) [77].

#### **Безопасность и переносимость зонисамида в лечении эпилепсии**

Многие авторы указывают, что по сравнению с другими АЭП зонисамид отличается относительной безопасностью и хорошей переносимостью [8, 86, 112]. При правильной тактике ведения нежелательные явления могут быть сведены к минимуму [6]. Как правило, нежелательные явления при приеме зонисамида легко или умеренно выражены [8]. Профиль побочных эффектов зонисамида хорошо изучен.

Нежелательные явления чаще всего включают сонливость, головокружение и анорексию [23]. Наиболее распространенные нежелательные явления зонисамида связаны с ЦНС и встречаются в 19 % случаев [39], включая сонливость, головокружение и усталость. Нарушения поведения и другие психические нарушения встречаются крайне редко [33–35, 99].

Камни в почках и олигогидроз – специфические нежелательные явления зонисамида [39], однако частота развития нефролитиаза очень низкая [5]. В США зарегистрировано 12 случаев развития камней в почках, однако за более чем 20-летний период применения зонисамида в Японии частота этого побочного эффекта остается крайне низкой [23]. Риск образования камней в почках снижается при увеличении объема употребляемой жидкости; при этом следует также избегать сопутствующего применения топирамата и/или кетогенной диеты; олигогидроз можно предотвратить, увеличивая объем употребляемой жидкости и избегая перегревания [111].

Риск осложнений со стороны почек и нефролитиаза многократно повышается при комбинации препаратов, ингибирующих карбоангидразу, и кетогенной диеты [11, 27, 65, 103, 104]. E. Paul et al. (2010) оценивали переносимость топирамата или Зонеграна в сочетании с кетогенной диетой. У 15 из 93 пациентов отмечено появление гематурии, у 6 – проявления уролитиаза. В 3 из 6 случаев формирование камней в почках зарегистрировано на фоне терапии: зонисамид + кетогенная диета ( $n = 17$ ), кумулятивная продолжительность лечения – 97 мес (3,1 случая формирования камней в почках на 100 пациенто-месяцев). Один из 6 случаев формирования камней в почках зарегистрирован на фоне терапии: зонисамид + кетогенная диета ( $n = 22$ ), продолжительность лечения 263 мес

(0,4 случая формирования камней в почках на 100 пациенто-месяцев). Все 6 пациентов имели не менее 3 из 5 биохимических факторов риска, включая метаболический ацидоз, повышение концентрации мочи, ацидотический сдвиг в моче, гиперкальциурию и гипоцитратурию. Авторы предлагают следующие меры профилактики в данной популяции пациентов высокого риска: начало кетогенной диеты без периодов голодания, обильное питье, применение цитрата калия, регулярное проведение лабораторных исследований для оценки факторов риска.

Кожные аллергические реакции встречаются очень редко [5], однако у больных с аллергическими реакциями на сульфонамид-содержащие препараты повышен риск появления кожной сыпи при приеме зонисамида [111]. В исследовании T. Seki et al. (2004) кожная сыпь при приеме зонисамида зарегистрирована у 6,5 % из 77 детей с эпилепсией [84].

В качестве одного из побочных эффектов в клинических исследованиях зонисамида было отмечено снижение веса [57]. Однако снижение аппетита и веса может рассматриваться как желательный побочный эффект у пациентов с избыточной массой тела, но может представлять проблему у детей с низкой массой тела. Кроме того, проводились исследования, доказывающие эффективность зонисамида в лечении избыточного веса [30, 39, 57, 61].

Переносимость зонисамида улучшается при более медленном титровании дозы препарата [8].

#### **Переносимость зонисамида у детей, в том числе в монотерапии**

Зонисамид в целом хорошо переносится у детей. В большинстве случаев побочные эффекты оцениваются по тяжести как легкие или умеренно выраженные, показатель отмены в связи с нежелательными явлениями терапии в целом низкий. Переносимость зонисамида улучшается при медленном титровании [18, 21].

При проведении анализа объединенных данных контролируемых и открытых исследований у взрослых и детей с фокальными эпилептическими приступами отмечены хорошая переносимость зонисамида и низкая частота побочных эффектов, которые, как правило, встречаются со стороны ЦНС, легкой степени выраженности [72, 73].

T. Seki et al. (2004) изучали эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии у 77 детей с эпилепсией (от 8 месяцев до 15 лет). У 30 (39 %) пациентов возникли побочные эффекты, включая сонливость (11,7 %), анорексию (6,5 %) и кожную сыпь (6,5 %) [84]. У 9 детей зонисамид был отменен из-за нежелательных явлений.

C.С. Santos, T. Brotherton (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности, безопас-

ности и наилучшего режима дозирования зонисамида в лечении эпилептических приступов у детей и подростков. В анализ включили 50 историй болезни пациентов (средний возраст — 9,1 года; пределы: от 9 месяцев до 20 лет), получавших зонисамид. У 31 пациента возникли нежелательные явления на фоне лечения зонисамидом, в связи с чем в 14 случаях терапия была отменена [81].

В отдельных исследованиях изучалась эффективность зонисамида в популяции детей с резистентными к терапии эпилептическими приступами. H.L. Kim et al. (2005) проведен ретроспективный анализ историй болезни 68 пациентов (в возрасте 1,9–18,1 года; средний возраст — 6,9 года), получавших зонисамид в течение 0,7–28,9 мес. Средняя терапевтическая доза зонисамида составила 8 мг/кг/сут. Среди нежелательных явлений преобладали нарушения со стороны ЦНС, включая поведенческие или психиатрические нарушения (23,5 %), когнитивную дисфункцию (12,0 %) и седативное действие (10,3 %). У 11 (16,2 %) пациентов зонисамид был отменен, однако только в 7 % случаев отмена препарата была связана с нежелательными явлениями. Авторы сделали вывод, что отмена зонисамида в связи с побочными эффектами требуется лишь в редких случаях [44].

В исследовании H.J. Tan et al. (2010), включавшем 57 детей с резистентной к терапии эпилепсией, которые получали зонисамид в 3 третичных центрах Соединенного Королевства, продолжительность терапии составила не менее 12 мес, частота побочных эффектов была достаточно высокой (44 %), однако препарат был отменен из-за побочных эффектов только в 17 % случаев [90].

S. Shinnar et al. (2009) оценивали продолжительность длительной терапии зонисамидом у 109 детей. Средняя доза препарата составила 8,5 мг/кг/сут. Из 109 детей 48 % завершили 15-месячный период лечения зонисамидом. Связанные с лечением побочные эффекты преимущественно легкой или умеренной степени тяжести были зарегистрированы у 53 % пациентов. Но только у 6,4 % пациентов препарат был отменен в связи с побочными эффектами. Серьезные побочные эффекты (панкреатит, снижение потоотделения и головокружение) были зарегистрированы у 3 пациентов.

Казуистический побочный эффект терапии зонисамидом описан в работе С.І. Akman et al. (2003) — сложные зрительные галлюцинации у 3 пациентов (в 2 из 3 случаев — у детей: девочки 7 и 13 лет), появившиеся на фоне введения препарата или повышения дозы, не коррелирующие с изменениями на ЭЭГ и прекратившиеся (без дальнейшего возобновления) после отмены или снижения дозы. В прошлом у этих пациентов не было эпизода галлюцинаций.

Исследование Y.J. Lee et al. (2010) было посвящено оценке эффективности зонисамида в дополнительной

терапии резистентной эпилепсии у детей. Данные были набраны в период 2003–2005 гг. в 2 специализированных центрах по лечению эпилепсии третичного звена здравоохранения. Данные получены у 163 детей (107 мальчиков и 56 девочек). Нежелательные явления зарегистрированы у 15 (9,2 %) детей, включая сонливость ( $n = 8$ ), усталость и анорексию, однако во всех случаях нежелательные явления были транзиторными и успешно поддавались коррекции [54].

Результаты исследования показали, что зонисамид может быть эффективен в лечении синдрома Веста и хорошо переносится у этой категории пациентов [87].

T.E. Lotze, A.A. Wilfong (2004) оценивали эффективность зонисамида в лечении симптоматических инфантильных спазмов у 23 пациентов [59]. Ни в одном случае терапия не была отменена в связи с возникновением нежелательных эффектов. S. Yanagaki et al. (2005) применяли зонисамид у пациентов с синдромом Веста. Зарегистрировано мало побочных эффектов, за исключением транзиторной гипертермии и желудочно-кишечных нарушений. T.S. Ко (2010) изучали эффективность и переносимость высоких доз зонисамида у 17 пациентов с инфантильными спазмами (диагностированными не менее 2 мес назад). Зонисамид вводили в стартовой дозе 2–8 мг/кг/сут, повышая дозу на 2–5 мг/кг/сут каждые 3–4 дня до прекращения приступов или достижения дозы 30 мг/кг/сут.

Как нежелательные явления рассматривались раздражительность у 4 пациентов и нарушение глотания — у 2 [107].

S.J. You et al. (2008) оценивали эффективность и безопасность зонисамида при длительной терапии в качестве добавочного препарата у 62 детей с синдромом Леннокса–Гастро, получавших зонисамид не менее 12 мес в специализированных центрах третичного звена здравоохранения. Нежелательные явления включали сонливость и анорексию, однако эти явления были транзиторными и купировались в процессе наблюдения [108].

H. Miura (2004) изучали особенности фармакокинетики зонисамида у детей при однократном приеме в день в монотерапии; в исследовании участвовали 77 детей (от 3 месяцев до 15 лет; средний возраст — 8 лет и 3 месяца) с криптогенной локализационно-обусловленной эпилепсией с простыми, сложными и вторично-генерализованными фокальными эпилептическими приступами; дети ранее не получали АЭП. Сонливость/ухудшение концентрации внимания у 5 пациентов потребовали снижения дозы (пиковый уровень препарата в плазме у этих пациентов составил > 40 мкг/мл) [66].

Представляем собственное клиническое наблюдение успешного применения Зонеграна в политерапии у ребенка с резистентными фокальными приступами.

**Пациент Ч.Д., 30.05.2005 г.р. (9 лет), вес 30 кг. Диагноз:** криптогенная фокальная эпилепсия. **Исключить:** синдромальную форму генетической патологии.

**Перинатальный анамнез:** ребенок от первой беременности. На 5-м месяце беременности — угроза выкидыша (повышение тонуса матки), стационарное лечение не проводилось.

Роды в срок. Однократное обвитие пуповиной. Вес при рождении — 3000 г. Оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. К груди приложен на первые сутки. Выписан в срок.

Наследственность по эпилепсии не отягощена.

**Из анамнеза заболевания.** Дебют эпилептических приступов с 5 месяцев: во время кормления грудью и внезапного подъема температуры ребенок потерял сознание, поворот головы и глаз вверх и влево, судорожные подергивания рук и ног; продолжительность приступа 10–15 мин.

Второй приступ — через 2 мес: также на фоне лихорадки (инфекционное заболевание), сходные клинические характеристики приступа, длительность 25–30 мин, цианоз пальцев рук и губ. Введен реланиум, ребенок был госпитализирован, установлен диагноз эпилепсии.

С момента дебюта заболевания и до настоящего времени приступы имеют сходные характеристики.

Характеристика приступов в настоящее время: поворот головы и глаз влево и вверх, потеря сознания, падение, судороги в конечностях, приступ сопровождается сном. Приступы проходят самостоятельно, продолжительность до 1,5 мин.

Частота приступов в первые два года болезни — 3 приступа в неделю.

В дальнейшем частота приступов существенно не менялась. В последний год частота приступов в среднем 1–3 раза в месяц; длительность 15–20 мин; в основном приступы не проходят самопроизвольно и снимаются реланиумом.

Выраженная задержка психоречевого развития с первого года жизни. С начала заболевания у ребенка нарушен сон, что усугублялось в последние месяцы, до введения Зонеграна (вероятно, что нарушение сна может быть следствием субклинических приступов).

С момента установления диагноза и начала лечения ребенок получал множество АЭП, в монотерапии и в комбинации, включая конвулекс, талоксу (фелбамат), фризиум (клобазам), люминал (фенobarбитал), трилентал, топамакс, тегретол, кеппру, ламиктал — без существенного эффекта.

Фризиум получал в течение 2 лет, фелбамат — в течение 4 лет.

Основой лечения на всем протяжении заболевания были препараты вальпроевой кислоты (преимущественно конвулекс).

Консультация в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки 16 марта 2015 г.

В настоящее время получает конвулекс 1050 мг/сут в комбинации с зонисамидом (Зонеграном) 150 мг на ночь.

Зонисамид (Зонегран) был введен в терапию 4 мес назад и с момента выхода на полную дозу эпилептические приступы до настоящего времени отсутствуют.

Следует отметить, что ремиссии длительностью 4 мес не было никогда с момента начала заболевания. Также нормализовался сон (гипотетически, к нарушению сна могут приводить субклинические разряды эпилептиформной активности во сне).

**Неврологический статус:** черепно-мозговые нервы, обоняние в норме, зрачки  $D = S$ , реакция на свет, конвергенцию и аккомодацию в норме. Движения глазных яблок в полном объеме, содружественные. Нистагма нет. Чувствительность на лице не изменена. Функция жевательной и мимической мускулатуры в норме. Корнеальный рефлекс сохранен, глоточный рефлекс вызывается, язык при высовывании по средней линии.

Сухожильные рефлексы  $D = S$ , патологические рефлексы отсутствуют. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет без интенции. Чувствительность не нарушена.

Гиперактивность. Выраженная задержка психоречевого развития.

**Видео-ЭЭГ-мониторинг:** эпилептиформная активность (редкие острые волны и комплексы острая–медленная волна) в левой лобной области (данные изменения наиболее выражены на ЭЭГ от февраля 2011 г.).

**Высокоразрешающая магнитно-резонансная томография** (март 2015 г.): потенциально эпилептогенных нарушений не выявлено.

**Рекомендации:** продолжение проводимой терапии:

- конвулекс 1050 мг/сут;
- зонисамид 150 мг на ночь.

Рекомендуется генетическое исследование:

- кариотип методом сравнительной геномной гибридизации;
- неврологическая панель генов.

В случае возобновления приступов рекомендуется провести длительный видео-ЭЭГ-мониторинг (с регистрацией клинических приступов, а также для исключения субклинических приступов, которые могли приводить к нарушению сна).

В настоящее время показаний к хирургическому лечению эпилепсии нет. Рекомендованы занятия с психологом, логопедом, дефектологом.

Данный клинический пример демонстрирует высокую эффективность Зонеграна в политерапии (в комбинации с препаратом вальпроевой кислоты) у ребенка 9 лет с криптогенной фокальной эпилепсией, резистентной к медикаментозной терапии. Несмотря на отсутствие эффекта от приема 8 АЭП (в монотерапии или в комбинации), введение в терапию

Зонеграна привело к полному прекращению приступов (продолжавшихся с регулярной частотой до 3 раз в месяц на протяжении заболевания). В настоящее время приступы отсутствуют в течение 4 мес, чего не было никогда с момента начала заболевания у данного больного. Также нормализовался сон (нарушение сна у данного ребенка представляло большую проблему для семьи и гипотетически имеет связь с субклиническими приступами во сне).

Важно отметить, что пациент принимает препарат 1 раз в день, что очень удобно для семьи больного.

По оценке экспертов, полученные клинические данные показали, что зонисамид — перспективный препарат, не только как добавочный при фокальных формах эпилепсии у взрослых, но и в качестве препарата первого выбора в монотерапии, в том числе и при генерализованных эпилепсиях у детей и взрослых (S.V. Kothare, J. Kaleyias, 2008 [36]).

Таблица 1. Новые рекомендации ILAE по инициальной монотерапии эпилепсии (2013) [31]

Тип приступов или эпилептический синдром	Исследования класса I (количество исследований)	Исследования класса II (количество исследований)	Исследования класса III (количество исследований)	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление в алфавитном порядке)
Фокальные приступы у взрослых	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS, B: VPA C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB D: CZP, PRM
Фокальные приступы у детей	1	0	19	A: OXC B: нет C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA VGB D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Фокальные приступы у пожилых	1	1	3	A: GBP, LTG B: нет C: CBZ D: TPM, VPA
Генерализованные тонико-клонические приступы у взрослых	0	0	27	A: нет B: нет C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA D: GBP, LEV, VGB
Генерализованные тонико-клонические приступы у детей	0	0	14	A: нет B: нет C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: OXC
Абсансы у детей	1	0	7	A: ETM, VPA B: нет C: LTG D: нет
Роландическая эпилепсия	0	0	3	A: нет B: нет C: CBZ, VPA D: GBP, LEV, OXC, STM
ЮМЭ	0	0	1	A: нет B: нет C: нет D: TPM, VPA

**Примечание.** CBZ — карбамазепин, LEV — левитирацетам, PHT — фенитоин, ZNS — зонисамид, VPA — вальпроат, GBP — габапентин, LTG — ламотриджин, OXC — окскарбазепин, PB — фенобарбитал, TPM — топирамат, VGB — вигабатрин, CZP — клоназепам, PRM — примидон, STM — сультиам, ETM — этосуксимид.

Таблица 2. Открытые проспективные исследования монотерапии зонисамидом

Автор, год	Тип приступов или форма эпилепсии	Пациенты (n, характеристики)	Средняя доза зонисамида	Ремиссия
T. Fujii et al., 1989 [26]	Фокальные приступы, криптогенная фокальная эпилепсия	25, ранее не получавшие лечения	8 мг/кг/сут, длительность лечения – 12 мес	68 %
N. Kumagai et al., 1991 [49]	Фокальные и генерализованные	44, дети (25 – с фокальной эпилепсией, 13 – с генерализованной эпилепсией)	До 12 мг/кг/сут	72 % (18 из 25 пациентов) – фокальные приступы; 91 % (12 из 13) – генерализованные приступы
T. Hayakawa et al., 1994 [32]	Фокальные и генерализованные	32, дети с впервые диагностированной фокальной эпилепсией; 15 детей с генерализованной эпилепсией	2–10 мг/кг/сут	66 %, и еще у 17 % – редукция приступов > 50 %
K. Yagi, T. Seki, 1994 [105]	Фокальные и генерализованные	65, дети, резистентные к терапии	6 мг/кг/сут	91 % – редукция приступов > 50 % (у 42 пациентов с фокальными приступами, у 11 пациентов – с генерализованными приступами); ремиссия не достигнута
H. Miura, 2004 [66]	Фокальные	72 (дети, ранее не получавшие лечения)	8 мг/кг/сут, длительность терапии 6–43 мес	79,2 %
T. Seki, N. Kumagai, M. Maezawa, 2004 [84]	Фокальные и генерализованные	68, дети (44 – фокальные формы, 11 – генерализованная эпилепсия)	До 12 мг/кг/сут	82 % (36 из 44 пациентов с фокальными приступами), еще у 9 % – редукция приступов на > 50 % 92 % (10 из 11 пациентов с генерализованной эпилепсией) – ремиссия

Примечание. Взято с изменениями из: P. Afra, B. Adamolekun (2014) [4].

## ЛИТЕРАТУРА

- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зонегран®. <http://medi.ru/doc/a4201.htm>. [Instructions for application of the Zonéggran® drug for human use. <http://medi.ru/doc/a4201.htm>. (In Russ.)].
- Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение зонисамида (зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2014;9(2):42–49. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Application of zonisamide (zonegran) in the treatment of epilepsy: focus on monotherapy of focal seizures (foreign literature review). *Russkiy zhurnal detskoi nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(2):42–9. (In Russ.)].
- Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата – зонегран (зонисамид) – в лечении эпилепсии (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2012;7(2):13–34. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Application of the new antiepileptic drugs – zonegran (zonisamide) – in the treatment of epilepsy (literature review). *Russkiy zhurnal detskoi nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2012;7(2):13–34. (In Russ.)].
- Afra P., Adamolekun B. Update on once-daily zonisamide monotherapy in partial seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:493–8.
- Arzimanoglou A., Rahbani A. Zonisamide for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006;6(9):283–92.
- Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 2:S3–9.
- Baulac M., Brodie M.J., Patten A. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11(7):579–88.
- Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2007;75(2–3):75–83.
- Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(4):230–40.
- Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action. *Expert Rev Neurother* 2004;4(6):935–43.
- Bös M., Bauer J. Anticonvulsant treatment with zonisamide added to topiramate. A preliminary treatment analysis in 19 patients. *Nervenarzt* 2007;78(12):1425–9.
- Brodie M.J. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 2:S11–6.
- Brodie M.J. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure* 2004;13 Suppl 1: S66–70; discussion S71–2.
- Brodie M.J., Duncan R., Vespignani H. et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind,

- placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46(1):31–41.
15. Chadwick D.W., Marson A.G. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001416.
  16. Chadwick D.W., Marson A.G. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001416.
  17. Cohen A.F., van Bronswijk H. New medications; zonisamide. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(42):2313.
  18. Coppola G., Grosso S., Verrotti A. et al. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: an open label, multicenter Italian study. *Epilepsy Res* 2009;83(2–3):112–6.
  19. Crawford P.M. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf* 2009;32(4):293–307.
  20. DiMauro S., Hirano M. MERRF. In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. (ed.). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2003 Jun 03 [updated 2009 Aug 18].
  21. Dupont S., Striano S., Trinka E. et al. Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open-label study (ZEUS). *Acta Neurol Scand* 2010;121(3):141–8.
  22. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):501–39.
  23. 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:S59–65; discussion S71–2.
  24. Fox M.H., Bassuk A.G. Progressive Myoclonus epilepsy with ataxia. In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. (ed.). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2009 Sep 08.
  25. Frampton J.E., Scott L.J. Zonisamide: a review of its use in the management of partial seizures in epilepsy. *CNS Drugs* 2005;19(4):347–67.
  26. Fujii T., Furukama H., Matsumoto K. et al. Dainippon Pharmaceutical Co, Ltd, Developmental Laboratories. Data on file, 1989. Japanese.
  27. Fujita Y., Hasegawa M., Nabeshima K. et al. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *Intern Med* 2010;49(5):409–13.
  28. Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J. et al. Influence of coadministered antiepileptic drugs on serum zonisamide concentrations in epileptic patients: quantitative analysis based on suitable transforming factor. *Biol Pharm Bull* 2003;26(12):1734–8.
  29. Fukushima K., Seino M. A long-term follow-up of zonisamide monotherapy. *Epilepsia* 2006;47(11):1860–4.
  30. Gadde K.M., Franciscy D.M., Wagner H.R. 2<sup>nd</sup>, Krishnan K.R. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(14):1820–5.
  31. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63.
  32. Hayakawa T., Nejihashi Y., Kishi T. et al. Serum zonisamide concentration in fresh cases of childhood epilepsy following zonisamide monotherapy. *Jpn Epilepsy Soc* 1994;12:249–54.
  33. Hirai K., Kimiya S., Tabata K. et al. Selective mutism and obsessive compulsive disorders associated with zonisamide. *Seizure* 2002;11(7):468–70.
  34. Hirose M., Yokoyama H., Haginoya K., Iinuma K. A five-year-old girl with epilepsy showing forced normalization due to zonisamide. *No To Hattatsu* 2003;35(3):259–63.
  35. Hirose S., Kurahashi H. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. (ed.). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2002 May 16 [updated 2010 Apr 05].
  36. Holder J.L. Jr., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(16):2573–81.
  37. Iinuma K., Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey. *Seizure* 2004;13 Suppl 1: S34–9; discussion S40.
  38. Italiano D., Pezzella M., Coppola A. et al. A pilot open-label trial of zonisamide in Unverricht-Lundborg disease. *Mov Disord* 2011;26(2):341–3.
  39. Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. *Ideggyogy Sz* 2009;62(11–12):383–9.
  40. Joo E.Y., Kim H.J., Lim Y.H. et al. Zonisamide changes unilateral cortical excitability in focal epilepsy patients. *J Clin Neurol* 2010;6(4):189–95.
  41. Joo E.Y., Kim S.H., Seo D.W., Hong S.B. Zonisamide decreases cortical excitability in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2008;119(6): 1385–92.
  42. Kelemen A., Rasonyl G., Neuwirth M. et al. Our clinical experience with zonisamide in resistant generalized epilepsy syndromes. *Ideggyogy Sz* 2011;64(5–6):187–92.
  43. Kelley S.A., Kossoff E.H. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(11):988–93.
  44. Kim H.L., Aldridge J., Rho J.M. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. *J Child Neurol* 2005;20(3):212–9.
  45. Kluger G., Zsoter A., Holthausen H. Long-term use of zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(1):19–23.
  46. Kothare S.V., Kaleyias J. Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability, and safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(4):493–506.
  47. Kothare S.V., Kaleyias J., Mostofi N. et al. Efficacy and safety of zonisamide monotherapy in a cohort of children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006;34(5):351–4.
  48. Kothare S.V., Valencia I., Khurana D.S. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord* 2004;6(4):267–70.
  49. Kumagai N., Seki T., Yamawaki H. et al. Monotherapy for childhood epilepsies with zonisamide. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991;45:357–9.
  50. Kwak S.E., Kim J.E., Kim D.S. et al. Differential effects of vigabatrin and zonisamide on the neuropeptide Y system in the hippocampus of seizure prone gerbil. *Neuropeptides* 2005;39(5):507–13.
  51. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9.
  52. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8.
  53. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
  54. Lee Y.J., Kang H.C., Seo J.H. et al. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. *Brain Dev* 2010;32(3):208–12.
  55. Leppik I.E. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 2:S17–24.
  56. Leppik I.E. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure* 2004;13 Suppl 1:S5–9; discussion S10.
  57. Lim J., Ko Y.H., Joe S.H. et al. Zonisamide produces weight loss in psychotropic drug-treated psychiatric outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(8):1918–21.
  58. Lopez-Trigo J., Ortiz-Sanchez P., Blanco-Hernandez T. Zonisamide and neuropathic pain. *Rev Neurol* 2007;45(7):429–32.
  59. Lotze T.E., Wilfong A.A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology* 2004;62(2):296–8.
  60. Lu Y., Xiao Z., Yu W. et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig* 2011;31(4):221–9.
  61. Marazziti D., Rossi L., Baroni S. et al. Novel treatment options of binge eating disorder. *Curr Med Chem* 2011;18(33):5159–64.
  62. Mares P. Zonisamide suppresses the tonic phase but not the clonic phase of generalized seizures in developing rats. *Epilepsy Res* 2010;92(2–3):244–8.



63. Marinas A., Villanueva V., Giráldez B.G. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11(1):61–6.
64. Marmarou A., Pellock J.M. Zonisamide: physician and patient experiences. *Epilepsy Res* 2005;64(1–2):63–9.
65. Mirza N.S., Alfirevic A., Jorgensen A. et al. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(5):297–302.
66. Miura H. Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies: clinical effects and pharmacokinetic studies. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1:S17–23; discussion S24–5.
67. Miwa H. Zonisamide for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2007;7(9):1077–83.
68. Mohammadiannejad S.E., Abbasi V., Sajedi S.A. et al. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(4):174–7.
69. Montouris G., Abou-Khalil B. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: should it be valproate or a new agent? *Epilepsia* 2009;50 Suppl 8:16–20.
70. Murata M. The discovery of an anti-parkinsonian drug, zonisamide. *Rinsho Shinkeigaku* 2010;50(11):780–2.
71. Newmark M.E., Dubinsky S. Zonisamide monotherapy in multi-group clinic. *Seizure* 2004;13(4):223–5.
72. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy – Japanese experience. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 2:S25–33.
73. Ohtahara S., Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. *Seizure* 2004;13 Suppl 1:S50–5; discussion S56.
74. Oles K.S., Bell W.L. Zonisamide concentrations during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008;42(7):1139–41.
75. O'Rourke D., Flynn C., White M. et al. Potential efficacy of zonisamide in refractory juvenile myoclonic epilepsy: retrospective evidence from an Irish compassionate-use case series. *Ir Med J* 2007;100(4):431–3.
76. Park S.P., Hwang Y.H., Lee H.W. et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2008;12(1):102–8.
77. Park S.P., Kim S.Y., Hwang Y.H. et al. Long term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *J Clin Neurol* 2007;3(4):175–80.
78. Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H., Bergen D. et al. Carbamazepine pharmacokinetics are not affected by zonisamide: in vitro mechanistic study and in vivo clinical study in epileptic patients. *Epilepsy Res* 2004;62(1):1–11.
79. Russo E., Citraro R., Scicchitano F. et al. Effects of early long-term treatment with antiepileptic drugs on development of seizures and depressive-like behavior in a rat genetic absence epilepsy model. *Epilepsia* 2011;52(7):1341–50.
80. Sackellares J.C., Ramsay R.E., Wilder B.J. et al. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45(6):610–7.
81. Santos C.C., Brotherton T. Use of zonisamide in pediatric patients. *Pediatr Neurol* 2005;33(1):12–4.
82. Schulze-Bonhage A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(1):115–26.
83. Seino M. Review of zonisamide development in Japan. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1:S2–4.
84. Seki T., Kumagai N., Maezawa M. Effects of zonisamide monotherapy in children with epilepsy. *Seizure* 2004;13 Suppl 1:S26–32.
85. Sills G., Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007;48(3):435–41.
86. Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z. et al. Zonisamide: a new antiepileptic drug. *Pol J Pharmacol* 2003;55(5):683–9.
87. Suzuki Y., Imai K., Toribe Y. et al. Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome. *Neurology* 2002;58(10):1556–9.
88. Szaflarski J.P. Effects of zonisamide on the electroencephalogram of a patient with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(6):1024–6.
89. Takahashi S., Ohinata J., Suzuki N. et al. Molecular analysis and anticonvulsant therapy in two patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome: a successful use of zonisamide for controlling the seizures. *Epilepsy Res* 2008;80(1):18–22.
90. Tan H.J., Martland T.R., Appleton R.E., Kneen R. Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: a retrospective review. *Seizure* 2010;19(1): 31–5.
91. Thone J., Leniger T., Spletstosser F., Wiemann M. Antiepileptic activity of zonisamide on hippocampal CA3 neurons does not depend on carbonic anhydrase inhibition. *Epilepsy Res* 2008;79(2–3):105–11.
92. Tosches W.A., Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):522–6.
93. Tsao C.Y. Current trends in the treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:289–99.
94. Ueda Y., Doi T., Tokumaru J., Willmore L.J. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;116(1–2):1–6.
95. Uthman B.M., Miller G.S., Montouris G. et al.; Zonisamide 501 Study Group. Safety of 25- and 50-mg capsules in the initiation of zonisamide therapy in patients with epilepsy: an uncontrolled, open-label study. *Curr Med Res Opin* 2004;20(6):837–42.
96. Vossler D.G., Conry J.A., Murphy J.V.; ZNS-502/505 PME Study Group. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study. *Epileptic Disord* 2008;10(1):31–4.
97. Wellmer J., Wellmer S., Bauer J. The impact of zonisamide on weight. A clinical study in 103 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2009;119(4):233–8.
98. Wellmer S., Wellmer J., Bauer J. Zonisamide as add-on treatment for focal epilepsies. An outcome analysis of 74 patients. *Nervenarzt* 2008;79(12):1416, 1418–23.
99. White J.R., Walczak T.S., Marino S.E. et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology* 2010;75(6):513–8.
100. Wilfong A., Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res* 2005; 64(1–2):31–4.
101. Wilfong A.A. Zonisamide monotherapy for epilepsy in children and young adults. *Pediatr Neurol* 2005;32(2):77–80.
102. Wilfong A.A., Willmore L.J. Zonisamide – a review of experience and use in partial seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2(3):269–80.
103. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? *Curr Med Res Opin* 2007;23(8):1765–73.
104. Wroe S.J., Yeates A.B., Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008;118(2):87–93.
105. Yagi K., Seki T. Zonisamide in epilepsy therapy: remarkable improvement in 100 cases. 1<sup>st</sup> ed. Japan, Tokyo: Sozo Shuppan, 1994.
106. Yamauchi T., Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1:S41–8; discussion S49.
107. Yanagaki S., Oguni H., Yoshii K. et al. Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain Dev* 2005;27(4):286–90.
108. You S.J., Kang H.C., Kim H.D. et al. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox–Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008;30(4):287–90.
109. Yum M.S., Ko T.S. Zonisamide in West syndrome: an open label study. *Epileptic Disord* 2009;11(4):339–44.
110. Zaccara G., Specchio L.M. Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:249–59.
111. Zaccara G., Tramacere L., Cincotta M. Drug safety evaluation of zonisamide for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(4):623–31.
112. Zareba G. Zonisamide: review of its use in epilepsy therapy. *Drugs Today (Barc)* 2005;41(9):589–97.