

# ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА — ЗОНЕГРАН (ЗОНИСАМИД) — В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

## A NEW ANTIEPILEPTIC DRUG — ZONEGRAN (ZONISAMIDE) — IN THE TREATMENT OF EPILEPSY (A REVIEW)

О.А. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

*Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30% среди всех форм эпилепсии. Представлен обзор современной литературы, посвященный эффективности и безопасности нового антиэпилептического препарата зонегран (зонисамид) в лечении эпилепсии. Рассмотрен механизм действия, особенности фармакокинетики, эффективность и переносимость зонисамида при резистентной фокальной эпилепсии, а также при других типах приступов и формах эпилепсии. Рассматриваются возможности применения зонисамида при коморбидных состояниях.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, резистентная к терапии эпилепсия, зонисамид, эффективность, переносимость.

*Despite the considerable advances of epileptology drug-resistant epilepsies consist about 30% among all forms of epilepsy. Authors represent the review of the literature devoted to efficacy and tolerability of zonisamide in the treatment of drug-resistant epilepsy. The current review of studies devoted to efficacy and safety of a new antiepileptic drug zonisamide in the treatment of epilepsy is proposed. The mechanism of action and pharmacokinetic of zonisamide are described; the questions of efficacy and tolerability in the treatment of drug-resistant focal epilepsies and other types of seizures and forms of epilepsy are considered. The possibilities of the use of the drug in the treatment of comorbid disorders are considered.*

**Key words:** epilepsy, drug-resistant epilepsy, zonisamide, efficacy, tolerability.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30% среди всех форм эпилепсии, особенно, у пациентов с фокальными приступами (Sobieszek G. и соавт., 2003). По данным Kwan P., Brodie M.J. (2006), Gil-Nagel A., Marin H. (2011), не менее чем у 30% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП). Еще один из подходов — рациональные комбинации существующих АЭП с супра-аддитивным и синергичным эффектом (Kwan P., Brodie M.J., 2006). Длительное наблюдение показывает, что у 20–30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии (Elger C.E., Schmidt D., 2008).

Зонисамид (Зонегран, Eisai, Inc.) — новый антиэпилептический препарат широкого спектра терапевтического действия, со множественным механизмом действия, благоприятным профилем побочных эффектов и

более простым режимом дозирования по сравнению с АЭП предыдущих поколений (Holder J.L. Jr., Wilfong A.A., 2011). Зонегран зарегистрирован и широко применяется в качестве препарата для дополнительной терапии резистентных фокальных приступов со вторичной генерализацией или без нее у взрослых пациентов — в США и Европе, и как препарат для дополнительной терапии или монотерапии фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей — в Японии и Корее. В настоящее время зонегран проходит процесс регистрации для применения в монотерапии на территории ЕС; вероятно, вероятно, этот процесс будет завершен примерно в середине июля 2012 года, т.к. получено положительное заключение экспертов в начале июня и осталась формальная часть одобрения (Biton V., 2004; Frampton J.E., Scott L.J., 2005; Farooq M.U. и соавт., 2008; Zaccara G. и соавт., 2011). На территории РФ препарат зонегран пока зарегистрирован в качестве дополнительного лекарственного препарата у взрослых при лечении парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без\*.

\* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зонегран, ЛП 000739-290911

Зонисамид был синтезирован в 70хх годах прошлого века в научно-исследовательской лаборатории *Dainippon Pharmaceutical Company* в г. Осака (Япония) (Seino M., 2004). После того, как в экспериментальных исследованиях были установлены противосудорожные свойства зонисамида, препарат впервые стал применяться в Японии с 1989 года (лицензирован под торговым названием Excegran), и был зарегистрирован в США в марте 2000 года — для лечения фокальных приступов у взрослых пациентов (старше 12 лет) (Biton V., 2004; Faught E., 2004). 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) (Brodie M.J., 2006; Wilfong A.A., Willmore L.J., 2006).

### **Механизм действия**

В структурном отношении зонисамид (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) отличается от других АЭП. Зонисамид — синтетическое производное сульфонида (бензисоксазола) с противосудорожными свойствами — имеет многокомпонентный механизм действия (Baulac M., 2006).

Предполагалось, что сульфоамиловая 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*. Таким образом, зонисамид является достаточно слабым ингибитором карбоангидразы, и антиэпилептический эффект этого механизма действия зонисамида не доказан (Leppik I.E., 2004; Biton V., 2007).

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 (Leppik I.E., 2004; Arzimanoglou A., 2006).

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 (Faught E., 2004).

Исследования на животных позволяют предположить участие зонисамида в ГАМК-ергических и глутаматергических процессах (влияние зонисамида на переносчики ГАМК и повышение концентрации ГАМК на уровне синапсов) (Ueda Y. и соавт., 2003); препарат усиливает высвобождение ГАМК и подавляет высвобождение глутамата — одного из основных возбудимых медиаторов (Holder J.L. Jr., Wilfong A.A., 2011).

Зонисамид также влияет на нейротрансмиссию нейроаминов — изменяет метаболизм дофамина, серотонина и ацетилхолина; обладает серотонинергическим и дофаминергическим действием; обладает свойством ингибирования MAO В (Farooq M.U. и соавт., 2008); хотя участие этих механизмов в антиэпилептическом действии зонисамида не доказано (Gadde K.M. и соавт., 2003; Biton V., 2007); однако, эти механизмы могут объяснять эффективность зонисамида при других заболеваниях нервной системы.

Известно нейропротекторное действие зонисамида — препарат обладает защитными свойствами против воздействия свободных радикалов (Sobieszek G. и соавт., 2003; Biton V., 2007; Janszky J., 2009). Потенциальное нейропротекторное действие зонисамида может предотвращать гибель нейронов в результате рецидивирующих приступов (Biton V., 2007).

По мнению Biton V. (2007) и других авторов, зонисамид обладает широкой комбинацией комплементарных механизмов действия, что дает ему преимущества перед другими АЭП [8]. Многокомпонентный механизм действия зонисамида может объяснить эффективность этого препарата при разных типах приступов, формах эпилепсии — генерализованных и фокальных, и его потенциальную эффективность при ряде других заболеваний нервной системы, включая головную боль, манию, биполярное расстройство, тревожное расстройство, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мигрень (как препарат для профилактической терапии), инсульт, нейропатические боли, ожирение и нарушение пищевого поведения (Sobieszek G. и соавт., 2003; Biton V., 2004; Farooq M.U. и соавт., 2008; Janszky J., 2009).

### Фармакокинетика

По мнению многих авторов, зонисамид обладает линейной и благоприятной фармакокинетикой (Frampton J.E., Scott L.J., 2005; Vaulac M., 2006). Препарат быстро и полностью абсорбируется и имеет высокую биодоступность при пероральном приеме (Sobieszek G. и соавт., 2003). Зонисамид имеет длительный период полувыведения (63-69 ч у здоровых добровольцев), что позволяет принимать препарат 2 или даже 1 раз в день (Vaulac M., 2006); а возможность однократного приема в сутки удобна для пациентов. По опыту других стран, однократный прием является важным преимуществом для пациентов, т.к. 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 оказывает влияние на концентрацию других АЭП, имеющих высокий процент связывания с белками плазмы (не вытесняет их из связей с белками) (Frampton J.E., Scott L.J., 2005).

Хотя метаболизм зонисамида осуществляется с помощью ферментов цитохрома P450, зонисамид не индуцирует собственный метаболизм и не индуцирует ферменты печени (Wilfong A.A., Willmore L.J., 2006). In vitro зонисамид не ингибирует CYP1A2 и 2D6 и оказывает лишь слабое ингибирующее влияние на CYP2A6, 2C9, 2C19, и 2E1.

В целом, в связи с небольшим процентом связывания с белками и незначительным влиянием на ферменты цитохромов печени, зонисамид минимально взаимодействует с другими часто применяемыми АЭП и оральными контрацептивами, а также с препаратами других групп, что очень важно при политерапии (особенно у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии, которые, как правило, получают одновременно несколько АЭП) (Vaulac M., 2006; Sills G., Brodie M., 2007; Sills G., Brodie M., 2007; Crawford P.M., 2009). В отличие от старых АЭП, вступающих в многочисленные лекарственные взаимодействия в связи с влиянием на систему цитохрома P450 и уридинглюкоронилтрансферазу, зонисамид не влияет на фармакокинетику карбамазепина, фенитоина, вальпроата и ламотриджина в равновесном со-

стоянии. Однако АЭП, индуцирующие ферменты печени, могут повышать клиренс зонисамида, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы (Leppik I.E., 2004). Взаимодействия с карбамазепином не достаточно изучены, но с учетом влияния на ферменты цитохромов печени, при совместном применении может потребоваться коррекция доз препаратов (Ragueneau-Majlessi I. и соавт., 2004). По данным Sills G., Brodie M. (2007), карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал повышают клиренс креатинина, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы зонисамида, однако, они также способствуют более быстрому достижению равновесной концентрации препарата. Результаты исследования Fukuoka N. и соавт. (2003) с участием 175 пациентов с эпилепсией показали, что фенобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин и фенитоин достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшают отношение концентрация в плазме/доза зонисамида при сопутствующем применении (Fukuoka N. и соавт., 2003).

### Эффективность зонисамида в лечении эпилепсии

Результаты клинических исследований демонстрируют эффективность зонисамида при широком спектре эпилептических приступов, прежде всего, при фокальных приступах разных видов, включая резистентные к терапии фокальные приступы (Helmstaedter C. и соавт., 2011; Lu Y. и соавт., 2011). Эффективный контроль фокальных эпилептических приступов (снижение частоты приступов более 50%) достигается при применении зонисамида в дозах  $\geq 300$  мг в день (Vaulac M., 2006), и доля респондеров в 4 опорных клинических исследованиях у пациентов с резистентными фокальными эпилептическими приступами варьировала от 28 до 47% для всех типов приступов (Vaulac M., Leppik I.E., 2007).

Однако спектр терапевтического действия зонисамида очень широк и включает как фокальные, так и генерализованные приступы (Wilfong A.A., Willmore L.J., 2006). Эффективность и безопасность зонисамида в лечении фокальных и генерализованных приступов доказана в клинических исследованиях фазы II и III (Seino M., 2004). Зонисамид также может быть эффективен при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) и некоторых формах эпилепсии, трудно поддающихся терапии, включая синдромы Веста, Леннокса—Гасто, Драве (Zareba G., 2005; Janszky J., 2009; Tsao C.Y., 2009; Schulze-Bonhage A., 2010) и синдром

Дузе (Kelley S.A., Kossoff E.H., 2010). Зонисамид может быть эффективен при типичных и атипичных абсансах, тонических и миоклонических приступах (Zareba G., 2005; Arzimanoglou A., 2006).

### **Эффективность зонисамида в лечении фокальных приступов**

Chadwick D.W., Marson A.G. (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 Cochrane 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 (499 пациентов). Общее отношение шансов (ОШ, 95% доверительный интервал (ДИ)) для 50%-ой редукции частоты приступов по сравнению с плацебо составило 2,07 (1,36-3,15) при приеме зонисамида в дозе 400 мг в сутки. При длительности периода лечения 12 недель во всех трех 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); агитация и раздражительность — 2,43 (1,04-5,66), анорексия — 2,98 (1,38-6,42) [14].

По данным обзоров Brodie M.J. (2004, 2006), четыре рандомизированные, плацебо-контролируемые 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 четырех 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 (Brodie M.J., 2004, 2006).

Два европейских клинических исследования зонисамида, как препарата для дополнительной терапии резистентных фокальных приступов, включали 12-недельное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование и 15-месячную открытую фазу продолжения терапии. В двойной слепой фазе исследования пациенты ( $n = 144$ ) были рандомизированы для приема плацебо или зонисамида (400 мг в день). Пациенты, завершившие фазу двойной слепой терапии ( $n = 115$ ) продолжали лечение зонисамидом длительностью до 18 мес. Средняя редукция фокальных эпилептических приступов по сравнению с исходным уровнем была значительно выше у пациентов, получавших зонисамид по сравнению с плацебо (31,6% против 3,3% соответственно;  $p = 0,008$ ). Кроме того, больше пациентов в группе зонисамида достигли  $\geq 50\%$  редукции частоты приступов по сравнению с плацебо (30,4% против 14,7% соответственно;  $p = 0,03$ ). Фаза продолжения этого исследования показала, что эффективность зонисамида со временем сохраняется или даже увеличивается. По оценке пациентов и врачей, зонисамид имел выраженные преимущества над плацебо. Средняя поддерживающая доза зонисамида составила 400 мг в день, и средняя терапевтическая концентрация в крови — 16,9 мкг/мл. Оба исследования продемонстрировали хорошую переносимость зонисамида; нежелательные явления были легко или умеренно выраженными и в большинстве случаев включали усталость, головокружение, сонливость, и анорексию (Brodie M.J., 2004).

Представляем более подробно результаты некоторых исследований.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Sackellares J.C. и соавт. (2004) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности зонисамида у пациентов с резис-

тентными фокальными приступами. Исследование проводилось в 4 центрах по лечению эпилепсии и включало фазу базовой терапии (8-12 нед.) и фазу двойной слепой терапии (12 нед.). Пациенты, рандомизированные для приема зонисамида, после периода постепенной титрации дозы переходили на терапевтическую дозу 400-600 мг в сутки. Первичными и вторичными критериями оценки эффективности был средний процент редукции приступов по сравнению с исходным уровнем и доля пациентов, достигших  $\geq 50\%$  редукции приступов по сравнению с исходным уровнем (доля респондеров). Общая оценка состояния врачом и пациентом также служили индикатором оценки эффективности. Безопасность терапии оценивалась на основании частоты связанных с лечением нежелательных явлений. У пациентов, получавших зонисамид, редукция частоты приступов составила 28,9%; получены достоверные различия по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты приступов на 4,7%). Доля респондеров составила в группе зонисамида 26,9% и 16,2% — в группе плацебо. В конце исследования 66,2% пациентов в группе зонисамида и 12,3% пациентов в группе плацебо отметили улучшение состояния; сходным образом, по оценке врача, состояние улучшилось у 63,6% пациентов из группы зонисамида и у 10,8% пациентов из группы плацебо. Из нежелательных явлений при приеме зонисамида наиболее часто встречались сонливость, раздражительность, головокружение, тошнота и усталость. Таким образом, результаты исследования показали хорошую переносимость и значительное улучшение контроля над приступами у пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, получавших зонисамид [75].

Brodie M.J. и соавт. (2005) оценивали безопасность и эффективность зонисамида в дополнительной терапии у пациентов с резистентной фокальной эпилепсией. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании участвовал 351 пациент, принимавший от 1 до 3 сопутствующих АЭП. Пациенты были рандомизированы для приема плацебо или зонисамида в дозе 100 мг, 300 мг или 500 мг в день (2:1:1:2) после 12-недельной фазы исходной терапии. Повышение дозы проводили в течение 6-недельной фазы титрования, с последующей 18-недельной фазой оценки терапии фиксированными дозами. Первичными параметрами оценки были раз-

личия между зонисамидом в дозе 500 мг в день и плацебо по изменению исходной частоты сложных фокальных приступов во время фазы фиксированной терапии и различия по доле респондеров ( $\geq 50\%$  уменьшение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем). Оценивалась также безопасность и переносимость терапии. По сравнению с плацебо наиболее высокая доза зонисамид (500 мг в день) ассоциировалась с достоверным снижением частоты сложных фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем (51,2% vs. 16,3%;  $p < 0,0001$ ) и достоверно более высокой долей респондеров (52,3% vs. 21,3%;  $p < 0,001$ ). Зонисамид в дозе 500 мг в день и 300 мг в день был статистически достоверно эффективнее плацебо по уменьшению частоты «всех типов приступов» (простых фокальных и сложных фокальных приступов). Для всех типов приступов отмечена достоверная зависимость терапевтического эффекта от дозы препарата ( $p < 0,0001$ ). Наиболее распространенные нежелательные явления включали сонливость, головную боль, головокружение и тошноту (во время фазы титрования); головную боль и фарингит (во время фазы терапии фиксированными дозами) (Brodie M.J., 2005).

В исследовании Marmarou A., Pellock J.M. (2005) врачи и пациенты заполняли опросники до и через  $\geq 2$  мес. после начала терапии зонисамидом (стартовая доза 100 мг в день, терапевтическая доза зависела от клинического ответа и не превышала 600 мг в день). Опросники включали вопросы, касающиеся частоты и тяжести приступов и качества жизни пациентов. Опросники заполнили 80 врачей для 163 пациентов. Контроль над приступами, функциональный статус и другие симптомы эпилепсии улучшились у 57,4% (93/162), 37,1% (59/159) и у 30,6% (48/157) пациентов соответственно. Врачи были намерены продолжать терапию зонисамидом у 77,4% (123/159) пациентов. Опросники также заполнили 96 пациентов. Улучшение контроля над приступами, тяжести приступов и качества жизни достигнуто у 53,6% (45/84), 58,8% (50/85) и 62,1% (54/87) пациентов соответственно. В целом, участвующие в исследовании пациенты, большинство из которых были резистентны к другим АЭП, расценивали эффект зонисамида как положительный [60].

Целью исследования Lu Y. и соавт. (2011) была оценка эффективности и переносимости зонеграна в китайской популяции

взрослых пациентов с резистентной фокальной эпилепсией. Авторы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (продолжительность терапии — более 16 недель), с участием 104 пациентов с резистентными фокальными приступами, которые были рандомизированы для приема зонисамида или плацебо. Доза зонисамида постепенно повышалась до целевой — 300 или 400 мг в сутки. Регистрировалась частота приступов и нежелательные явления терапии. 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 в сутки, и 56,5% (13 из 23 пациентов) в группе, получавшей 400 мг в сутки. Зонисамид продемонстрировал сходную эффективность в дозе 300 и 400 мг в сутки ( $p > 0,05$ ). Кроме того, выявлена сходная эффективность зонисамида при сложных фокальных, простых фокальных и вторично-генерализованных приступах. 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% по сравнению с 30,2%,  $p < 0,05$ ). Авторы исследования сделали заключение о том, что зонисамид в дозе 300-400 мг в сутки эффективен и хорошо переносится в качестве дополнительного препарата у взрослых пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами [56].

Важно отметить, что в исследовании Lu Y. и соавт. (2011) была получена сходная эффективность зонисамида при разных типах фокальных приступов: при сложных фокальных, простых фокальных и вторично-генерализованных приступах.

В проспективном многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании C. Helmstaedter и соавт. (2011) у 207 пациентов с фокальными приступами на фоне применения зонисамида в дозе  $244,8 \pm 108$  мг в сутки к концу исследования (через 4 мес. после начала терапии зонисамидом) частота приступов снизилась от  $8,8 \pm 19,2$  (в течение 8 недель до начала терапии) до  $3,6 \pm 9,1$  за период длительностью 8

недель перед окончанием исследования. В целом, у 79% пациентов получен ответ на терапию, с уменьшением частоты приступов  $\geq 50\%$ ; у 34% пациентов была достигнута ремиссия [29].

#### **Эффективность зонисамида при генерализованных приступах**

Несмотря на то, что зонисамид зарегистрирован в странах ЕС для лечения резистентных к терапии фокальных приступов у взрослых пациентов, результаты многих исследований доказывают эффективность этого препарата также и при генерализованных формах эпилепсии, в том числе, у детей и пациентов подросткового возраста (Kelemen A. и соавт., 2011).

Исследование Yamauchi T., Aikawa H. (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 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 идиопатической генерализованной эпилепсии ( $\geq 78\%$  улучшение) и фокальной эпилепсии ( $\geq 58\%$  улучшение). Однако в этом исследовании только у 28% пациентов с синдромом Веста или синдромом Леннокса—Гастро было достигнуто улучшение. Большинство пациентов получали зонисамид в комбинации с другими АЭП. 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 [101].

Marinas A. и соавт. (2009) оценивали эффективность и безопасность зонисамида в лечении различных синдромов ИГЭ. В исследовании участвовало 13 пациентов с

ИГЭ, которые получали зонисамид в период 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. 12 пациентов (92,3%) продолжали получать зонисамид через 6 мес., и 11 (84,6%) продолжали лечение через 12 мес. Средняя суточная доза составила 319 мг (пределы: 100-500 мг в сутки). Терапевтический ответ был достигнут через 6 мес. у 8 из 12 пациентов, которые продолжали получать зонисамид (66,6%), из них у 7 пациентов была достигнута ремиссия (58,3%). Через 12 мес. терапевтический ответ зарегистрирован у 8 из 11 пациентов, которые продолжали принимать зонисамид (72,7%), из них у 6 пациентов была достигнута ремиссия (63,6%). При сравнении различных типов приступов наилучший терапевтический ответ наблюдался в отношении абсансов и ГСП. У 4 из 13 пациентов (30,7%) возникли нежелательные явления, и у 2 из них (15,3%) 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 [59].

Kelemen A. и соавт. (2011) провели проспективное обсервационное исследование, включавшее 47 пациентов (средний возраст — 29 лет, пределы: 3-50 лет) с различными резистентными к терапии синдромами генерализованной эпилепсии: идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) — 15 пациентов (юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — 4, абсансная эпилепсия — 4, миоклонические абсансы — 2, неклассифицируемые формы ИГЭ — 5), прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 1-го типа (PME1) — 4 пациента, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве) — 6, Синдром Леннокса—Гасто/эпилептические энцефалопатии со вторичной билатеральной синхронизацией — 23 пациента. Все пациенты находились под наблюдением не менее 6 мес. Средняя доза зонисамида составила 367 мг в день (пределы: 100-600 мг в день). Пациенты получали, по крайней мере, один и не более двух сопутствующих АЭП. Терапевтическим ответом считали уменьшение частоты приступов не менее чем на 50%. 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 пирацетам); таким образом, выраженный терапевтический ответ в отношении ГСП и миоклонических приступов был обусловлен именно введением зонисамида. Доля респондеров при других формах эпилепсии составила: генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами +/-тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества — 62,5%, резистентная ИГЭ — 62,5%, эпилептические энцефалопатии — 33,3% пациентов. После первоначальной эффективности лечения развитие толерантности отмечено у 6 пациентов. Нежелательные явления были легко выражены; чаще встречались снижение веса и сонливость. В трех случаях отмечено небольшое ухудшение когнитивных функций. Таким образом, продемонстрирована эффективность зонисамида при широком спектре эпилептических синдромов, типов приступов, в разных возрастных группах. Отмечена особенно высокая активность зонисамида при прогрессирующей миоклонической эпилепсии [40].

Другие авторы также указывают на возможность применения зонисамида при ПМЭ (Vossler D.G. и соавт., 2008; Fox M.H., Bassuk A.G., 2009; Italiano D. и соавт., 2011).

Vossler D.G. и соавт. (2008) оценивали эффективность и безопасность зонисамида в лечении миоклонических приступов при прогрессирующей миоклонической эпилепсии в рамках открытого исследования. В исследовании участвовало 30 пациентов с резистентной к терапии прогрессирующей миоклонической эпилепсией (в возрасте  $\geq 5$  лет), получавших  $\leq 3$  сопутствующих АЭП в сочетании с зонисамидом (в дозе  $\leq 6$  мг/кг/сут) на протяжении 16 нед. Терапевтический эффект оценивался как уменьшение частоты приступов  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем. Связанные с лечением нежелательные явления возникли у 53% ( $n = 16/30$ ) пациентов, однако, лишь у 5 пациентов зонисамид был отменен. Наиболее распространенные нежелательные явления включали снижение аппетита, сонливость и астению. В целом, 36% пациентов ( $n = 10/28$ ) достигли  $\geq 50\%$  редукции миоклонических приступов. Таким образом, зонисамид может с успехом при-



меняться в лечении прогрессирующей миоклонической эпилепсии [91].

Italiano D. и соавт. (2011) сообщают об эффективности и хорошей переносимости зонисамида в лечении миоклонуса действия. Миоклонус действия — основная причина инвалидизации у пациентов с болезнью Унферрихта—Лундборга (EPM1). Фармакологическое лечение миоклонуса у этих пациентов по-прежнему вызывает сложности; эффективность традиционных АЭП в монотерапии и в комбинации не высока. Italiano D. и соавт. (2011) провели открытое пилотное исследование дополнительной терапии зонисамидом у 12 пациентов с EPM1 (с эпилепсией и миоклонусом действия). Доза зонисамида постепенно повышалась до 6 мг/кг/сут. Проводили оценку выраженности миоклонуса действия по унифицированной рейтинговой шкале миоклонуса (Unified Myoclonus Rating Scale) до и после начала дополнительной терапии зонисамидом. После введения зонисамида было зарегистрировано значительное уменьшение тяжести миоклонуса. Зонисамид хорошо переносился и только у 2 пациентов был отменен в связи с появлением побочных эффектов легкой степени выраженности [35].

*Эффективность зонисамида при абсансных формах эпилепсии*

Wilfong A., Schultz R. (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида у 45 пациентов в возрасте  $\leq 18$  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.

*Эффективность зонисамида при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ)*

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 (Mantoan L., Walker M., 2011). Ламотриджин может вызвать агрессию миоклонуса (Mantoan L., Walker M., 2011). В этой связи проводятся исследования, определяющие возможности применения при ЮМЭ препаратов нового поколения,

одним из которых является зонисамид (Montouris G., Abou-Khalil B., 2009).

Szaflarski J.P. и соавт. (2004) представили описание случая эффективности зонисамида у пациента с юношеской миоклонической эпилепсией. На фоне введения и титрования зонисамида у пациента было достигнуто полное купирование ГСП, миоклонических приступов и абсансов. На ЭЭГ отмечено выраженное улучшение: практически полное исчезновение генерализованных разрядов спайк-волна и электроэнцефалографических паттернов абсансов [83].

Kothare S.V. и соавт. (2004) оценивали эффективность и переносимость зонисамида в лечении юношеской миоклонической эпилепсии. 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 каталептического 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 была достигнута ремиссия генерализованных тонико-клонических, миоклонических приступов и абсансов соответственно. Контроль над приступами был достигнут в течение 4-8 недель 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. 1 пациент прекратил прием зонисамида и был переведен на препараты вальпроевой кислоты в связи с плохим контролем над приступами. У 3 пациентов (20%) возникли нежелательные эффекты (головная боль, головокружение), а также снижение веса — эти эффекты были более выраженные в период наращивания дозы, и большинство из них стали менее выраженными при переходе к поддерживающей дозе [44].



O'Rourke D. и соавт. (2007) ретроспективно оценили эффективность зонисамида в качестве дополнительного препарата при резистентной к терапии юношеской миоклонической эпилепсии. В исследование было включено 7 пациентов. Терапевтический ответ (>50% редукция частоты приступов) получен в 83,3%, 100% и 100% случаев в отношении ГСП, миоклонуса и абсансов соответственно. У 2 пациентов достигнута ремиссия. 2 пациента смогли уменьшить число сопутствующих АЭП при сохранении хорошего контроля над приступами. У 4 пациентов отмечены незначительно выраженные нежелательные явления, купирующиеся в процессе терапии [70].

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность и хорошую переносимость зонисамида при ЮМЭ. В настоящее время зонисамид рассматривается как препарат второго или третьего выбора (после вальпроатов и леветирацетама) при ЮМЭ до получения более полных данных (Mantoan L., Walker M., 2011).

#### **Применение зонисамида у пациентов разных возрастных групп**

Хотя в настоящее время зонисамид зарегистрирован в Европе для дополнительной терапии резистентных фокальных эпилептических приступов у взрослых, 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).

Полученные данные демонстрируют клиническую пользу применения зонисамида при разных типах приступов и в разных возрастных группах (Ohtahara S., 2004, 2006). 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 эффективен при широком спектре генерализованных приступов, и 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 при-

ступов 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 Отахары. В спектре изучаемых эпилептических синдромов отмечена хорошая переносимость зонисамида и низкая частота нежелательных явлений; как правило, встречаются нежелательные явления со стороны ЦНС легкой степени выраженности. Эти данные показывают, что зонисамид — эффективный препарат широкого спектра в лечении эпилепсии, в том числе, у детей (Ohtahara S., 2004, 2006).

Seki T. и соавт. (2004) изучали эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии у 77 детей с эпилепсией (от 8 мес. 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. Стартовая доза зонисамида составила примерно 2 мг/кг и титровалась на индивидуальной основе, максимально до 12 мг/кг в сутки. Из 44 пациентов с криптогенной/симптоматической фокальной эпилепсией у 36 (82%) была достигнута ремиссия; у 4 (9%) редукция частоты приступов  $\geq 50\%$ ; и 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 пациентов (100%) с идиопатической фокальной эпилепсией, и у 8 из 9 пациентов (89%) с идиопатической генерализованной эпилепсией была достигнута ремиссия на фоне лечения зонисамидом; в последней группе у 1 пациента эффект отсутствовал. У 30 пациентов (39%) 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 эпилептических синдромах у детей [78].

Santos C.C., Brotherton T. (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности, безопасности и наилучшего режима дозирования зонисамида в лечении эпилептических приступов у детей и подростков. В анализ включили 50 историй болезни пациентов (средний возраст — 9,1 лет; пределы: от 9 мес. до 20 лет), получавших зонисамид; оценивали демографичес-

кие характеристики, тип приступов, дозу (средняя доза — 15,8 мг/кг/сут), терапевтический ответ, сопутствующую терапию и нежелательные явления. У 8 пациентов была достигнута ремиссия, и еще у 11 — уменьшение частоты приступов  $\geq 50\%$ , включая 11 из 28 пациентов, у которых было неэффективным применение 6 или более предшествующих АЭП. У 31 пациента возникли нежелательные явления на фоне лечения зонисамидом, в связи с чем в 14 случаях терапия была отменена [76].

В отдельных исследованиях изучалась эффективность зонисамида в популяции детей с резистентными к терапии эпилептическими приступами.

Kim H.L. и соавт. (2005) оценивали эффективность зонисамида у детей с медикаментозно резистентной эпилепсией. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находящихся под наблюдением в специализированном центре по лечению эпилепсии. В анализ включено 68 пациентов (в возрасте 1,9-18,1 лет [средний возраст — 6,9 лет]; 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 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 зонисамида при генерализованных (первично-генерализованных 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%) пациентов достигнута ремиссия, у 13 (21,0%) пациентов достигнута  $\geq 50\%$  редукция частоты приступов, у 10 (16,1%) пациентов частота приступов уменьшилась  $< 50\%$ , у 14 (22,6%) отсутствовало улучшение по сравнению с исходным уровнем, и у 9 (14,5%) 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 [39].

Исследование Lee Y.J. и соавт. (2010) также было посвящено оценке эффективности зонисамида в дополнительной терапии резистентной эпилепсии у детей. Данные были набраны в период 2003-2005 гг. в двух специализированных центрах по лечению эпилепсии (третичного звена здравоохранения). Данные получены у 163 детей (107 мальчиков и 56 девочек) с частотой приступов более 4 в месяц, приступы были резистентны к терапии двумя или более АЭП, и пациенты находились под наблюдением не менее 6 мес. после начала дополнительной терапии зонисамидом. Оценивалось уменьшение частоты различных типов приступов и нежелательные явления терапии. У 79 (48,5%) из 163 пациентов отмечено уменьшение частоты приступов  $> 50\%$ , и у 25 пациентов (15,3%) достигнута ремиссия. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов  $\geq 50\%$  у детей с фокальными эпилептическими приступами составила 40,5% (17/42) и у детей с генерализованными приступами — 51,2% (62/121). Из 36 пациентов с преимущественно миоклоническими приступами у 20 пациентов (55,6%) выявлено уменьшение частоты приступов  $\geq 50\%$  и у 9 пациентов (25,0%) достигнута ремиссия. Средняя поддерживающая доза препарата составила 8,2 мг/кг/сут (пределы: 5,0-16,0 мг/кг/сут). Нежелательные явления зарегистрированы у 15 детей (9,2%), включая сонливость (8 пациентов), усталость, и анорексию, однако, во всех случаях нежелательные явления были транзиторными и успешно поддавались коррекции. В одном случае зонисамид был отменен в связи с развитием острого панкреатита. Это исследование также подтвердило эффективность и хорошую переносимость зонисамида в дополнительной терапии у пациентов с резистентными формами эпилепсии [50].

Проводились исследования, сравнивающие эффективность зонисамида у детей с нормальным интеллектом и умственной отсталостью.

Исследование Iinuma K., Naginoya K. (2004) 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 месяцев до 3 лет; 291 ребенок (245 детей с нормальным интеллектом, 46 детей с умственной отсталостью) получали зонисамид в монотерапии. Остальные пациенты получали сопутствующие АЭП (среднее число сопутствующих АЭП составило 1,6 и 2,9 в группе с нормальным интеллектом и с умственной отсталостью соответственно). Эффективность было невозможно оценить 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 [34].

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

Инфантильные спазмы часто резистентны к традиционным АЭП. Хотя АКТГ и вигабатрин считаются стандартом в лечении инфантильных спазмов, возможности их применения и эффективность также ограничены (Yum M.S., Ko T.S., 2010).

Suzuki Y. и соавт. (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 месяцев, в среднем — 53 месяца), 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 за-

регистрировано. Результаты исследования показали, что зонисамид может быть эффективен в лечении синдрома Веста и хорошо переносится у этой категории пациентов [82].

Lotze T.E., Wilfong A.A. (2004) оценивали эффективность зонисамида в лечении симптоматических инфантильных спазмов у 23 пациентов. Эффект в отношении частоты эпилептических спазмов и изменений на ЭЭГ, а также переносимость терапии оценивали на протяжении 6,5 мес. У 6 пациентов (26%) 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 из случаев терапия не была отменена в связи с нежелательными эффектами [55].

Yanagaki S. и соавт. (2005) применяли зонисамид у пациентов с синдромом Веста, используя три 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, и (3) начало терапии с 10 мг/кг и продолжение терапии в этой поддерживающей дозе на протяжении 2 недель. 23 пациента младенческого возраста с синдромом Веста были разделены на три группы — 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 первой группе, 3/5 во второй группе, и 4/10 в третьей группе). Максимальная концентрация зонисамида была выше у пациентов с отличным и хорошим эффектом ( $n=8$ ;  $32,0 \pm 8,0$  микрограмм/мл), чем у пациентов, у которых лечение было неэффективным ( $n=15$ ;  $22,4 \pm 8,2$  микрограмм/мл) ( $p < 0,05$ ). Период времени, требуемый для купирования эпилептических спазмов, оказался короче в третьей группе ( $n=4$ ; в среднем — 5,7 дней) по сравнению с первой и второй группами ( $n=4$ ; в среднем — 10,3 дней). 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 недель [102].

Yum M.S., Ko T.S. (2010) изучали эффективность и переносимость высоких доз зо-

нисамида 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 из 12 (42,0%) пациентов с криптогенной эпилепсией и у 2 из 5 (40,0%) пациентов с симптоматической эпилепсией достигнуто полное исчезновение эпилептических спазмов. Максимальная суточная доза составила 28 мг/кг, и 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 рассматривалась раздражительность у 4 пациентов и нарушение глотания — у 2 пациентов [104].

#### *Эффективность зонисамида в лечении синдрома Леннокса—Гасто*

You S.J. и соавт. (2008) оценивали эффективность и безопасность зонисамида при длительной терапии в качестве добавочного препарата у 62 детей с синдромом Леннокса—Гасто, получавших зонисамид не менее 12 мес. в специализированных центрах третичного звена здравоохранения. У 3 (4,8%) пациентов был достигнут 100% контроль над приступами; у 14 (22,6%) — редукция частоты приступов на 75-100%; у 15 (24,2%) — уменьшение частоты приступов на 50-75%; у 6 (9,7%) — уменьшение частоты приступов  $\leq$  50%, и у 24 (38,7%) частота приступов не изменилась. Эффективность в отношении приступов не была связана с их типом или этиологией эпилепсии. Нежелательные явления включали сонливость и анорексию, однако, эти проявления были транзиторными и купировались в процессе наблюдения. Результаты исследования показывают безопасность и эффективность зонисамида у пациентов с синдромом Леннокса—Гасто [103].

Существуют также описания случаев эффективности зонисамида при редких формах эпилепсии.

Takahashi S. и соавт. (2008) представили описание двух случаев эффективности зонисамида у пациентов с редким заболеванием — синдромом дефицита переносчика глюкозы-1 (GLUT1<sup>1</sup>), несмотря на неэффективность у этих пациентов других АЭП,

включая барбитураты, диазепам, хлоралгидрат и вальпроаты [84].

#### *Оценка эффективности в исследованиях длительной терапии зонисамидом*

Результаты исследований показывают сохранение эффективности и хорошую переносимость длительной терапии зонисамидом (Kothare S.V., Kaleyias J., 2008).

Tosches W.A., Tisdell J. (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, получавших зонисамид; 90 пациентов (n=45 — монотерапия, n=45 — дополнительная терапия) получали зонисамид на протяжении 3 мес. Эти 90 пациентов были включены в анализ эффективности, и все 112 пациентов были включены в анализ безопасности. Средняя продолжительность лечения составила 24,3 мес. (пределы: 3-46 мес.), и средняя доза зонисамида составила 324 мг в день (пределы: 100-1000 мг в день). У 38 из 90 пациентов (42%; n=25 — монотерапия, n=13 — дополнительная терапия) была достигнута ремиссия, и еще у 26 пациентов (29%; n=9 — монотерапия, n=17 — дополнительная терапия) достигнута 50% редукция частоты приступов при последнем катамнестическом визите. У 30 из 112 пациентов (27%) 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 [87].

Целью исследования Wroe S.J. и соавт. (2008) была оценка эффективности и переносимости длительной терапии зонисамидом при резистентной фокальной эпилепсии. Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией, завершившие рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование, были набраны в открытую фазу продолжения с возможностью коррекции дозы зонисамида и других АЭП лечащим врачом. Анализ в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat analysis — ИТТ-анализ), включавший 317 пациентов, показал, что зонисамид хорошо переносится и имеет предсказуемый профиль безопасности. Показатель «удержа-

<sup>1</sup> Glucose transporter 1

ния на терапии» зонисамидом на протяжении 1, 2 и 3 лет составил 65,3%, 44,5% и 28,8% соответственно. Зонисамид в режиме гибкого дозирования характеризовался благоприятным профилем безопасности и вызывал стойкую длительную редукцию частоты приступов в дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии [99].

Zaccara G., Specchio L.M. (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  $\geq 50\%$  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 [105].

#### *Эффективность зонисамида в монотерапии*

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 (Faught E., 2004). В Японии зонисамид может назначаться в качестве препарата первого выбора, независимо от возраста пациента (Janszky J., 2009). Вероятно, что примерно в середине июля 2012 года препарат также получит регистрацию для применения в монотерапии на территории Евросоюза, т.к. получено положительное заключение экспертов в начале июня и осталась лишь формальная часть одобрения. В США и России зонисамид зарегистрирован для дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов у взрослых, однако, результаты нескольких небольших открытых исследованиях показали эффективность и безопасность этого препарата при монотерапии

(Wilfong A.A., 2005). Данные постмаркетинговых исследований, проведенных в рамках фармаконадзора, и данные 10-летнего клинического наблюдения также подтвердили целесообразность применения, эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии (Seino M., 2004). 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 с эпилепсией (Frampton J.E., Scott L.J., 2005).

Также проводились исследования, доказавшие эффективность зонисамида у детей в монотерапии.

Miura H. (2004) изучал особенности фармакокинетики зонисамида у детей при однократном приеме в день в монотерапии; в исследовании участвовало 77 детей (от 3 мес. до 15 лет; средний возраст — 8 лет и 3 мес.) 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:  $7,97 \pm 0,55$  мг/кг). Минимальная и пиковая концентрация в плазме составляла  $27,0 \pm 9,4$  микрограмм/мл и  $33,8 \pm 10,8$  микрограмм/мл соответственно, соотношение этих параметров составило  $1,28 \pm 0,15$ . Соотношение уровня в плазме к дозе препарата увеличивалось с возрастом; отношение пиковой концентрации к минимальной не зависело от возраста. Контроль над приступами не был достигнут у 23 из 72 пациентов (32%); в этих случаях определялась низкая минимальная концентрация в плазме (около 15 микрограмм/мл). Сонливость/ухудшение концентрации внимания у 5 пациентов потребовали снижения дозы (пиковый уровень препарата в плазме у этих пациентов составил  $>40$  микрограмм/мл). Во время лечения (6-43 мес.; в среднем — 27,2 мес.), контроль над приступами был достигнут у 57 из 72 пациентов (79,2%), включая 8 пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии [62].

Kothare S.V. и соавт. (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 медицин-

ском учреждении в период с 2001 по 2004 гг., выявил 69 детей (19 мальчиков и 50 девочек, средний возраст — 13,2 лет), 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 в монотерапии у 32% и 68% пациентов соответственно. 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 (9), когнитивные нарушения (3), сонливость (3), головокружение (2) и снижение аппетита (1). У 7 пациентов (10%), зонисамид был отменен: у 4 — в связи с нежелательными явлениями терапии и у 3 — в связи с плохим контролем над приступами [43].

Wilfong A.A. (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида в монотерапии у детей и молодых взрослых, находящихся под наблюдением в Клинике «Blue Bird Circle Clinic for Pediatric Neurology». 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 лет с широким спектром эпилептических приступов и эпилептических синдромов. В целом, у 101 пациента (77,1%) была достигнута  $\geq 50\%$  редукция частоты приступов, включая 39 пациентов, у которых была достигнута ремиссия. Монотерапия зонисамидом хорошо переносилась, только у 3 пациентов (2,3%) препарат был отменен в связи с появлением нежелательных явлений. Результаты этого исследования подтверждают данные открытых японских исследований, отмечающих эффективность и хорошую переносимость монотерапии зонисамидом у детей и молодых взрослых [95].

В отдельных исследованиях оценива-

лись отдаленные исходы монотерапии зонисамидом.

Fukushima K., Seino M. (2006) анализировали истории болезни 77 пациентов, получающих зонисамид в монотерапии на протяжении 6-180 мес. в период между маем 1985 и декабрем 2003. У 49 пациентов (64%) была достигнута  $\geq 50\%$  редукция частота приступов, у 38 (49%) частота приступов уменьшилась  $\geq 75\%$ , у 18 пациентов (24%) достигнута ремиссия — длительность катамнестического наблюдения составила от 6 до 180 (в среднем —  $80,6 \pm 43,6$ ) мес. 38 пациентов (49%) продолжали получать зонисамид в монотерапии в декабре 2003. Доля пациентов с  $\geq 75\%$ -ой 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 важный вывод, что эффективность зонисамида в процессе длительного применения (до 180 мес.) не снижается [27].

Park S.P. и соавт. (2007) провели ретроспективное исследование эффективности и переносимости зонисамида при длительной монотерапии (не менее 6 мес.) на основании данных истории болезни пациентов. В анализ включено 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 пациентов (45%) достигнута ремиссия и еще у 20 (33%) — уменьшение частоты приступов  $\geq 50\%$  на момент последнего наблюдения. Получен хороший эффект в отношении фокальных приступов со 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 дли-

тельной терапии зонисамидом при широком спектре эпилептических приступов (в данном исследовании препарат был более эффективен при фокальных приступах) (Park S.P. и соавт., 2007).

#### **Безопасность зонисамида в лечении эпилепсии**

Многие авторы указывают, что по сравнению с другими АЭП, зонисамид отличается относительной безопасностью и хорошей переносимостью (Sobieszek G. и соавт., 2003; Zareba G., 2005; Baulac M., Leppik I.E., 2007). При правильной тактике ведения нежелательные явления могут быть сведены к минимуму (Baulac M., 2006). Как правило, нежелательные явления при приеме зонисамида легко или умеренно выражены (Baulac M., Leppik I.E., 2007). Профиль побочных эффектов зонисамида хорошо изучен.

Нежелательные явления чаще всего включают сонливость, головокружение и анорексию (Faught E., 2004). Наиболее распространенные нежелательные явления зонисамида связаны с ЦНС и встречаются в 19% случаев (Janszky J., 2009), включая сонливость, головокружение и усталость.

Камни в почках и олигогидроз — специфические нежелательные явления зонисамида (Janszky J., 2009), однако, частота развития нефролитиаза очень низкая (Arzimanoglou A., 2006). 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 (Faught E., 2004). 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 (Zaccara G. и соавт., 2011).

Кожные аллергические реакции встречаются очень редко (Arzimanoglou A., 2006).

В качестве одного из побочных эффектов в клинических исследованиях зонисамида было отмечено снижение веса. Однако снижение аппетита и веса может рассматриваться как «желательный побочный эффект» у пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, проводились исследования, доказывающие эффективность зонисамида в лечении избыточного веса (Gadde K.M. и соавт., 2003; Janszky J., 2009).

Переносимость зонисамида улучшается при более медленном титровании дозы препарата (Baulac M., Leppik I.E., 2007).

Uthman В.М. и соавт. (2004) сравнивали различные режимы титрования зонисамида (стартовая доза и еженедельное повышение дозы по 25 мг и 50 мг, и начало терапии с терапевтической дозы 100 мг) у 143 пациентов старше 12 лет. Целевая терапевтическая доза зонисамида составила 100 мг в день. Наиболее распространенные нежелательные явления, наблюдающиеся в исследовании, включали головную боль, сонливость, астению, ринит, тошноту и кожную сыпь. Значимых изменений веса тела зарегистрировано не было. Авторы сделали вывод о лучшей переносимости обоих режимов титрования (начало лечения с 25 и 50 мг в день) по сравнению с началом лечения с терапевтической дозы 100 мг в день [90].

В исследовании С. Helmstaedter и соавт. (2011) с участием 207 пациентов с фокальными приступами у 89% пациентов отмечена хорошая переносимость терапии. Длительность терапии составила 4 мес.; зонисамид вводили в дозе  $244,8 \pm 108$  мг в сутки.

В плацебо-контролируемом исследовании Lu Y. и соавт. (2011) с участием 104 пациентов с резистентными фокальными приступами отсутствовали различия по частоте побочных эффектов в группах, получавших зонисамид (в дозе 300 или 400 мг в сутки) и плацебо. В группах, получавших зонисамид, регистрировались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (их доля среди всех побочных эффектов у получавших зонисамид составила 32,5%), включая транзиторное увеличение уровня ферментов печени (27,8%); изменение веса (30,2%), гематологические нарушения (15,1%), неврологические/психиатрические нарушения (10,3%), нежелательные явления со стороны мочевыделительной системы (7,9%) и сердечно-сосудистой системы (4,0%). Однако только частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта была выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо (32,5% vs 30,2%,  $p < 0,05$ ).

Заскара G. и соавт. (2011) изучали профиль побочных эффектов зонисамида, полученный на основании результатов контролируемых рандомизированных исследований, открытых исследований, а также изучения длительной терапии и описания отдельных случаев. Знания о данных побочных эффектов помогут свести число



случаев их возникновения к минимуму или предотвратить их появление. В ряде случаев, связанные с лечением нежелательные явления можно предотвратить с помощью медленной титрации препарата. Правильный отбор пациентов для терапии зонеграном также может предотвратить появление некоторых нежелательных явлений. Психические нарушения выявляются, преимущественно, у предрасположенных пациентов (с отягощенным поведенческими нарушениями анамнезом); а у больных с аллергическими реакциями на сульфонамид-содержащие препараты повышен риск появления кожной сыпи при приеме зонисамида (Zaccara G. и соавт., 2011).

Результаты исследований демонстрируют безопасность и хорошую переносимость зонисамида у пациентов разных возрастных групп. Ohtahara S., Yamatogi Y. (2004) изучали безопасность зонисамида в постмаркетинговом исследовании, проводимом в рамках фармаконадзора у пациентов в возрасте от 1 мес. до 79 лет. Обследованы 928 детей и 584 взрослых, включая 372 пациента с недавно диагностированной эпилепсией, получавших зонисамид для лечения фокальных или генерализованных форм эпилепсии. 1008 пациентов с резистентными формами эпилепсии получали зонисамид в комбинации с другими АЭП, и 52 пациента в дальнейшем перешли на монотерапию зонисамидом. В целом зарегистрировано 1089 случаев нежелательных явлений, возникших у 476 (31,5%) из 1512 пациентов. Частота нежелательных явлений была значительно ниже у пациентов, получавших зонисамид в монотерапии, чем на политерапии: 21% (18,9% детей, 29,4% взрослых) против 35,6% (30,4% детей, 41,7% взрослых) соответственно. Общая частота нежелательных явлений была ниже у детей (26,2%) чем у взрослых (39,9%). Наиболее распространенные нежелательные явления включали психические симптомы (19,4%), желудочно-кишечные расстройства (8,7%), и неврологические нарушения (5,8%). Камни в почках были выявлены только у 2 пациентов (0,13%). Терапевтический эффект оценивался у 6 пациентов. У 2 пациентов на монотерапии зонисамидом и у 3 пациентов, получавших политерапию зонисамидом, родились здоровые дети. Аномалии развития зарегистрированы только в 1 случае на политерапии (порок развития черепа и головного мозга) (Ohtahara S., Yamatogi Y., 2004).

Редким осложнением терапии зониса-

мидом является психоз (зарегистрирован у 2% пациентов, получавших зонисамид) (Abdoh M. и соавт., 2011), а также синдром насильственной нормализации — достаточной редкий побочный эффект, характеризующийся появлением психических нарушений на фоне резкого и выраженно-го блокирования эпилептиформной активности на ЭЭГ и прекращения эпилептических приступов. Hirose M. и соавт. (2003) описали случай развития синдрома насильственной нормализации у 5-летней девочки с резистентной эпилепсией: прекращение эпилептических приступов сопровождалось развитием психоза с коммуникативными и личностными нарушениями и стереотипным поведением. Эти симптомы сохранялись и после отмены зонисамида и постепенно купировались на фоне назначения флувоксамина, что сопровождалось возобновлением эпилептических приступов.

Другой казуистически редкий побочный эффект — зрительные галлюцинации — описали Akman C.I. и соавт. (2003) у трех пациентов. Сложные зрительные галлюцинации появились после введения зонисамида или повышения дозы. Данный побочный эффект для зонисамида ранее не был описан. Зрительные галлюцинации не коррелировали с изменениями на ЭЭГ. В прошлом у этих пациентов галлюцинации отсутствовали. При снижении дозы или отмене препарата зрительные галлюцинации исчезали и в дальнейшем не возобновлялись.

#### **Качество жизни при терапии зонисамидом**

В последние годы уделяется большое внимание показателю «качества жизни» при лечении эпилепсии. В проспективном многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании Helmstaedter C. и соавт. (2011), проводимом в рамках фармакологического надзора (исследование ZADE), изучалась эффективность и переносимость дополнительной терапии зонисамидом в невыборочной популяции пациентов с фокальными приступами в повседневной клинической практике (Helmstaedter C. и соавт., 2011). Исследователи также регистрировали изменения качества жизни пациентов на фоне терапии. Клинические параметры оценивали до начала лечения и через 4 мес. после введения зонисамида. Оценка качества жизни и статуса здоровья проводилась в репрезентативной субпопуляции из 207 пациентов. В

этой подгруппе снижение качества жизни было зарегистрировано на исходном уровне у 68% пациентов. После введения зонеграна отмечено улучшение всех измеряемых параметров, с улучшением качества жизни у 35% пациентов. Основными предикторами улучшения качества жизни были: (1) более высокий показатель качества жизни на исходном уровне, (2) более высокая степень уменьшения частоты приступов и (3) и меньшее число сопутствующих АЭП. Зонисамид применяли в дозе  $244,8 \pm 108$  мг в сутки. Переносимость терапии субъективно расценивалась как хорошая у 89% пациентов. У 79% пациентов получен ответ на терапию, с уменьшением частоты приступов  $\geq 50\%$ ; у 34% пациентов была достигнута ремиссия. Авторы сделали заключение о том, что дополнительная терапия зонисамидом эффективна и хорошо переносится (Helmstaedter C. и соавт., 2011).

#### **Возможности применения зонисамида при других заболеваниях нервной системы**

Некоторые антиэпилептические препараты применяются в лечении других заболеваний нервной системы, в том числе, в лечении нейропатической боли (для уменьшения передачи ноцицептивных сигналов) (Bernstein C.D. и соавт., 2002). Такие АЭП способны ингибировать генерирующие боль эктопические разряды, связанные с нейрональной гипервозбудимостью. Этот процесс связан с влиянием на ионный транспорт в ионных каналах синаптических мембран. Таким образом, препараты, действующие на различные типы ионных каналов, могут регулировать нейрональную гипервозбудимость, уменьшая боль. У пациентов с центральной болью также может быть получен хороший эффект при применении препаратов, действующих на уровне ионных каналов, особенно, препаратов с множественным механизмом действия, влияющих на несколько ионных каналов одновременно (Lopez-Trigo J. и соавт., 2007).

Многокомпонентный механизм действия зонисамида может объяснить эффективность этого препарата не только при разных формах эпилепсии, но и при ряде других заболеваний нервной системы, включая головную боль и нейропатическую боль (Biton V., 2004). Зонисамид воздействует на несколько типов ионных каналов и имеет четыре известных в настоящее время различных механизмов действия, что объясняет потенциальную эффек-

тивность препарата в лечении пациентов с различными болевыми синдромами (Zareba G., 2005; Lopez-Trigo J. и соавт., 2007). Например, Bernstein C.D. и соавт. (2002) представили описание случая эффективности зонисамида в добавочной терапии резистентной нейропатической боли, обусловленной идиопатической полиневропатией.

Проводились исследования, доказывающие эффективность зонисамида в лечении избыточного веса (Gadde K.M. и соавт., 2003). В том числе, Lim J. и соавт. (2011) изучали эффективность длительной терапии и переносимость зонисамида с целью контроля веса тела у психиатрических пациентов с повышением веса, связанным с приемом различных психотропных препаратов в амбулаторной практике. Проведен анализ историй болезни 82 пациентов с нежелательным эффектом в виде повышения веса после введения психотропного препарата в период между январем 2008 и сентябрем 2009 в госпитале Ansan Корейского университета. Первичной конечной точкой был эффект зонисамида на индекс массы тела (ИМТ). Дополнительно оценивалась безопасность и переносимость терапии по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (clinical global impression-severity of illness scale — CGI-S) и частота преждевременной отмены терапии. Средняя терапевтическая доза зонисамида составила  $124,6 \pm 53,4$  мг в день и варьировала от 50 мг в день до 300 мг в день. Среднее уменьшение ИМТ составило  $0,8 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup> и варьировало от  $-2,9$  кг/м<sup>2</sup> до  $4,7$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Отмечено достоверное уменьшение тяжести состояния по шкале CGI-S от исходного уровня ( $3,8 \pm 0,9$ ) до конечной точки ( $3,3 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ). 12 пациентов (14,6%) преждевременно отменили терапию зонисамидом в связи с побочными эффектами. Помимо достоверного снижения веса, вызванного зонисамидом, отмечена безопасность и хорошая переносимость и отсутствие, в целом, негативного влияния на симптомы психических заболеваний. Авторы отмечают необходимость дополнительных исследований для изучения динамики веса у пациентов данной категории после отмены зонисамида [53].

Кроме того, ряд исследователей указывают на эффективность зонисамида при паркинсонизме (Zareba G., 2005; Miwa H., 2007; Janszky J., 2009). При болезни Паркинсона зонисамид уменьшает как выраженность двигательных нарушений, так и

выраженность дискинезий (Janszky J., 2009). Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Японии, продемонстрировало эффективность зонисамида, в качестве добавочной терапии, в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Зонисамид может быть эффективен в отношении уменьшения продолжительности периодов «выключения» («off») у пациентов с паркинсонизмом, получающих L-Дopa. Терапевтическая доза зонисамида в лечении болезни Паркинсона составила 50-100 мг в день, что значительно ниже, чем дозы, применяющиеся в лечении эпилепсии (200-400 мг в день). Предполагается хорошая переносимость и безопасность зонисамида у пациентов пожилого возраста с паркинсонизмом с учетом более чем 15-летнего опыта применения этого препарата при эпилепсии, однако, для выяснения этих вопросов необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований в популяции пациентов с паркинсонизмом. Фармакологический механизм, объясняющий эффективность зонисамида при паркинсонизме, в настоящее время до конца не выяснен (Miwa H., 2007).

Таким образом, многокомпонентный механизм действия, эффективность при широком спектре эпилептических приступов, линейная и предсказуемая фармако-

кинетика, большой период полувыведения (обеспечивающий удобство титрования и возможность применения зонисамида 1-2 раз в сутки (при этом, в большинстве случаев возможен однократный в сутки прием зонисамида в поддерживающей дозе 200-400 мг, что удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии), незначительно выраженные лекарственные взаимодействия, высокая эффективность, в том числе при резистентных к предшествующей терапии формам эпилепсии, хорошо изученный профиль безопасности и хорошая, в целом, переносимость, в том числе, при длительной терапии — важные преимущества зонисамида, определяющие значительные перспективы этого препарата в лечении эпилепсии. В отношении хорошей переносимости и безопасности препарата следует еще раз отметить «положительный» побочный эффект — снижение массы тела; следовательно, препарат, в том числе, благоприятен для пациентов с высоким индексом массы тела.

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 том числе, и при генерализованных эпилепсиях у детей и взрослых (Kothare S.V., Kaleyias J., 2008; Holder J.L. Jr., Wilfong A.A., 2011).

## Библиография

1. Abdoh M., Mersfelder T.L., Melgar T.A. Psychosis Induced by Zonisamide: a Case Report and Review of the Literature // *Am J Ther.* — 2011 Oct 17. [Epub ahead of print].
2. Akman C.I., Goodkin H.P., Rogers D.P., Rivello J.J.Jr. Visual hallucinations associated with zonisamide // *Pharmacotherapy.* — 2003. — V. 23(1). — P. 93-6.
3. Arzimanoglou A., Rahbani A. Zonisamide for the treatment of epilepsy // *Expert Rev Neurother.* — 2006. — V. 6(9). — P. 1283-92.
4. Baulac M. Introduction to zonisamide // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 68 (Suppl 2). — P. 3-9.
5. Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures // *Epilepsy Res.* — 2007. — V. 75(2-3). — P. 75-83. Epub 2007 Jun 5.
6. Bermejo P.E., Anciones B. A review of the use of zonisamide in Parkinson's disease // *Ther Adv Neurol Disord.* — 2009. — V. 2(5). — P. 313-7.
7. Bernstein C.D., Diaz J.H., Gould H.J. 3rd. A possible role for zonisamide in treating neuropathic pain: a case of idiopathic polyneuropathy // *Pain Pract.* — 2002. — V. 2(2). — P. 134-6.
8. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide // *Clin Neuropharmacol.* — 2007. — V. 30(4). — P. 230-40.
9. Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action // *Expert Rev Neurother.* — 2004. — V. 4(6). — P. 935-43.
10. Bos M., Bauer J. Anticonvulsant treatment with zonisamide added to topiramate. A preliminary treatment analysis in 19 patients // *Nervenarzt.* 2007 Dec;78(12):1425-9.

11. Brodie M.J. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 68 Suppl 2. — P. 11-6. Epub 2005 Nov 28.
12. Brodie M.J. Zonisamide clinical trials: European experience // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 66-70; discussion P. 71-2.
13. Brodie M.J., Duncan R., Vespi gnani H., Solyom A., Bitensky V., Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures // *Epilepsia.* — 2005. — V. 46(1). — P. 31-41.
14. Chadwick D.W., Marson A.G. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2002;(2):CD001416.
15. Chadwick D.W., Marson A.G. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2005. — V. 19;(4):CD001416
16. Cohen A.F., van Bronswijk H. New medications; zonisamide // *Ned Tijdschr Geneeskd.* — 2006. — V. 150(42). — P. 2313.
17. Coppola G., Grosso S., Verrotti A., Parisi P. Luchetti A., Franzoni E., Mangano S., Pelliccia A., Operto F.F., Iannetti P., Curatolo P., Balestri P., Pascotto A. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: an open label, multicenter Italian study // *Epilepsy Res.* — 2009. — V. 83(2-3). — P. 112-6. Epub 2008 Dec 10.
18. Crawford P.M. Managing epilepsy in women of childbearing age // *Drug Saf.* — 2009. — V. 32(4). — P. 293-307.
19. 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, Seattle; 1993-2003 Jun 03 [updated 2009 Aug 18].
20. Dupont S., Striano S., Trinka E., Springub J., Giallonardo A.T., Smith P., Ellis S., Yeates A., Baker G. Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open-label study (ZEUS) // *Acta Neurol Scand.* — 2010. — V. 121(3). — P. 141-8.
21. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach // *Epilepsy & Behavior.* — 2008. — V. 12. — P. 501-539.
22. Farooq M.U., Moore P.W., Bhatt A., Aburashed R., Kassab M.Y. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders // *Mini Rev Med Chem.* — 2008. — V. 8(10). — P. 968-75.
23. Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 59-65; discussion P. 71-2.
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, Seattle; 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. — V. 19(4). — P. 347-67.
26. Fujita Y., Hasegawa M., Nabeshima K., Tomita M., Murakami K., Nakai S., Yamakita T., Matsunaga K. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome // *Intern Med.* — 2010. — V. 49(5). — P. 409-13. Epub 2010 Mar 1.
27. Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J., Kimura M., Morita S. Influence of coadministered antiepileptic drugs on serum zonisamide concentrations in epileptic patients: quantitative analysis based on suitable transforming factor // *Biol Pharm Bull.* — 2003. — V. 26(12). — P. 1734-8.
28. Fukushima K., Seino M. A long-term follow-up of zonisamide monotherapy // *Epilepsia.* — 2006. — V. 47(11). — P. 1860-4.
29. Gadde K.M., Franciscy D.M., Wagner H.R. 2nd, Krishnan K.R. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — V. 289(14). — P. 1820-5.
30. Helmstaedter C., Stefan H., Witt J.A. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study // *Epileptic Disord.* — 2011. — V. 13(3). — P. 263-76.
31. Hirai K., Kimiya S., Tabata K., Seki T., Jozaki K., Kumagai N. Selective mutism and obsessive compulsive disorders associated with zonisamide // *Seizure.* — 2002. — V. 11(7). — P. 468-70.
32. 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. — V. 35(3). — P. 259-63.
33. 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, Seattle; 1993-2002 May 16 [updated 2010 Apr 05].
34. Holder J.L. Jr., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy // *Expert Opin Pharmacother.* — 2011. — V. 12(16). — P. 2573-81.
35. Iinuma K., Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 34-9; discussion S40.

36. Italiano D., Pezzella M., Coppola A., Magaudda A., Ferlazzo E., Bramanti P., Striano S., Zara F., Striano P. A pilot open-label trial of zonisamide in Unverricht-Lundborg disease // *Mov Disord.* — 2011. — V. 26(2). — P. 341-3.
37. Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases // *Ideggyogy Sz.* — 2009. — V. 30;62(11-12). — P. 383-9.
38. Joo E.Y., Kim H.J., Lim Y.H., Ji K.H., Hong S.B. Zonisamide changes unilateral cortical excitability in focal epilepsy patients // *J Clin Neurol.* — 2010. — V. 6(4). — P. 189-95. Epub 2010 Dec 31.
39. 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. — V. 119(6). — P. 1385-92.
40. 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. — V. 20(3). — P. 212-9.
41. Kelemen A., Rasonyl G., Neuwirth M., Barcs G., Szucs A., Jakus R., Fabo D., Juhos V., Palfy B., Halasz P. Our clinical experience with zonisamide in resistant generalized epilepsy syndromes // *Ideggyogy Sz.* — 2011. — V. 64(5-6). — P. 187-92.
42. Kelley S.A., Kossoff E.H. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress // *Dev Med Child Neurol.* — 2010. — 52(11). — P. 988-93.
43. Kluger G., Zsoter A., Holthausen H. Long-term use of zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy // *Eur J Paediatr Neurol.* — 2008. — V. 12(1). — P. 19-23. Epub 2007 Jun 18.
44. Kothare S.V., Kaleyias J., Mostofi N., Valencia I., Melvin J.J., Hobdell E., Khurana D.S., Legido A. Efficacy and safety of zonisamide monotherapy in a cohort of children with epilepsy // *Pediatr Neurol.* — 2006. — V. 34(5). — P. 351-4.
45. Kothare S.V., Valencia I., Khurana D.S., Hardison H., Melvin J.J., Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy // *Epileptic Disord.* — 2004. — V. 6(4). — P. 267-70.
46. Kothare S.V., Kaleyias J. Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability, and safety // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* — 2008. — V. 4(4). — P. 493-506.
47. Kwak S.E., Kim J.E., Kim D.S., Won M.H., Choi H.C., Kim Y.I., Song H.K., Choi S.Y., Kang T.C. Differential effects of vigabatrin and zonisamide on the neuropeptide Y system in the hippocampus of seizure prone gerbil // *Neuropeptides.* — 2005. — V. 39(5). — P. 507-13. Epub 2005 Sep 27.
48. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions // *Expert Rev Neurother.* — 2006. — V. 6(3). — P. 397-406.
49. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? // *Seizure.* — 2000. — V. 9 (7). — P. 464-8.
50. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med.* — 2000. — V. 342(5). — P. 314-9.
51. Lee Y.J., Kang H.C., Seo J.H., Lee J.S., Kim H.D. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy // *Brain Dev.* — 2010. — V. 32(3). — P. 208-12. Epub 2009 Mar 21.
52. Leppik I.E. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 5-9; discussion P10.
53. Leppik I.E. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 68 Suppl 2:S17-24. Epub 2006 Jan 9.
54. Lim J., Ko Y.H., Joe S.H., Han C., Lee M.S., Yang J. Zonisamide produces weight loss in psychotropic drug-treated psychiatric outpatients // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2011. — V. 35(8). — P. 1918-21. Epub 2011 Jul 22.
55. Lopez-Trigo J., Ortiz-Sanchez P., Blanco-Hernandez T. Zonisamide and neuropathic pain // *Rev Neurol.* — 2007. — V. 45(7). — P. 429-32.
56. Lotze T.E., Wilfong A.A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms // *Neurology.* — 2004. — V. 62(2). — P. 296-8.
57. Lu Y., Xiao Z., Yu W., Xiao F., Xiao Z., Hu Y., Chen Y., Wang X. 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. — V. 31(4). — P. 221-9.
58. Marazziti D., Rossi L., Baroni S., Consoli G., Hollander E., Catena-Dell'osso M. Novel Treatment Options of Binge Eating Disorder // *Curr Med Chem.* — 2011 Oct 26. [Epub ahead of print]
59. Mares P. Zonisamide suppresses the tonic phase but not the clonic phase of generalized seizures in developing rats // *Epilepsy Res.* — 2010. — V. 92(2-3). — P. 244-8.
60. Marinas A., Villanueva V., Giraldez B.G., Molins A., Salas-Puig J., Serratosa J.M. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy // *Epileptic Disord.* — 2009. — V. 11(1). — P. 61-6. Epub 2009 Mar 5.
61. Marmarou A., Pellock J.M. Zonisamide: physician and patient experiences // *Epilepsy Res.* — 2005. — V. 64(1-2). — P. 63-9.

62. Mirza N.S., Alfirevic A., Jorgensen A., Marson A.G., Pirmohamed M. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors // *Pharmacogenet Genomics*. — 2011. — V. 21(5). — P. 297-302.
63. Miura H. Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies: clinical effects and pharmacokinetic studies // *Seizure*. — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 17-23; discussion S24-5.
64. Miwa H. Zonisamide for the treatment of Parkinson's disease // *Expert Rev Neurother*. — 2007. — V. 7(9). — P. 1077-83.
65. Mohammadianinejad S.E., Abbasi V., Sajedi S.A., Majdinasab N., Abdollahi F., Hajmanouchehri R., Faraji A. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial // *Clin Neuropharmacol*. — 2011. — V. 34(4). — P. 174-7.
66. 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. — V. 50 Suppl 8. — P. 16-20.
67. Murata M. The discovery of an antiparkinsonian drug, zonisamide // *Rinsho Shinkeigaku*. — 2010. — V. 50(11). — P. 780-2.
68. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy—Japanese experience // *Epilepsy Res*. — 2006. — V. 68. — Suppl 2. — P. 25-33.
69. Ohtahara S., Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey // *Seizure*. — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 50-5; discussion P. 56.
70. Oles K.S., Bell W.L. Zonisamide concentrations during pregnancy // *Ann Pharmacother*. — 2008. — V. 42(7). — P. 1139-41. Epub 2008 Jun 24.
71. O'Rourke D., Flynn C., White M., Doherty C., Delanty N. Potential efficacy of zonisamide in refractory juvenile myoclonic epilepsy: retrospective evidence from an Irish compassionate-use case series // *Ir Med J*. — 2007. — V. 100(4). — P. 431-3.
72. Park S.P., Hwang Y.H., Lee H.W., Suh C.K., Kwon S.H., Lee B.I. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients // *Epilepsy Behav*. — 2008. — V. 12(1). — P. 102-8. Epub 2007 Oct 22.
73. Park S.P., Kim S.Y., Hwang Y.H., Lee H.W., Suh C.K., Kwon S.H. Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients // *J Clin Neurol*. — 2007. — V. 3(4). — P. 175-80. Epub 2007 Dec 20.
74. Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H., Bergen D., Garnett W., Rosenfeld W., Mather G., Shah J., Grundy J.S. Carbamazepine pharmacokinetics are not affected by zonisamide: in vitro mechanistic study and in vivo clinical study in epileptic patients // *Epilepsy Res*. — 2004. — V. 62(1). — P. 1-11.
75. Russo E., Citraro R., Scicchitano F., De Fazio S., Perrota I., Di Paola E.D., Constanti A., De Sarro G. 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. — V. 52(7). — P. 1341-50.
76. Sackellares J.C., Ramsay R.E., Wilder B.J., Browne T.R. 3rd., Shellenberger M.K. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures // *Epilepsia*. — 2004. — V. 45(6). — P. 610-7.
77. Santos C.C., Brotherton T. Use of zonisamide in pediatric patients // *Pediatr Neurol*. — 2005. — V. 33(1). — P. 12-4.
78. Seino M. Review of zonisamide development in Japan // *Seizure*. — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 2-4.
79. Seki T., Kumagai N., Maezawa M. Effects of zonisamide monotherapy in children with epilepsy // *Seizure*. — 2004. — V. 13. — Suppl 1. — P. 26-32; discussion P. 33.
80. Sills G., Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide // *Epilepsia*. — 2007. — V. 48(3). — P. 435-41.
81. Schulze-Bonhage A. Zonisamide in the treatment of epilepsy // *Expert Opin Pharmacother*. — 2010. — V. 11(1). — P. 115-26.
82. Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z., Malek R., Piskorska B., Czuczwar S.J. Zonisamide: a new antiepileptic drug // *Pol J Pharmacol*. — 2003. — V. 55(5). — P. 683-9.
83. Suzuki Y., Imai K., Toribe Y., Ueda H., Yanagihara K., Shimono K., Okinaga T., Ono J., Nagai T., Matsuoka T., Tagawa T., Abe J., Morita Y., Fujikawa Y., Arai H., Mano T., Okada S. Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome // *Neurology*. — 2002. — V. 58(10). — P. 1556-9.
84. Szaflarski J.P. Effects of zonisamide on the electroencephalogram of a patient with juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsy Behav*. — 2004. — V. 5(6). — P. 1024-6.
85. Takahashi S., Ohinata J., Suzuki N., Amamiya S., Kajihama A., Sugai R., Araki A., Fujieda K., Tanaka H. 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. — V. 80(1). — P. 18-22.

86. 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. — V. 19(1). — P. 31-5.
87. 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. — V. 79(2-3). — P. 105-11.
88. Tosches W.A., Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide // *Epilepsy Behav.* — 2006. — V. 8(3). — P. 522-6.
89. Tsao C.Y. Current trends in the treatment of infantile spasms // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2009. — V. 5. — P. 289-99.
90. 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. — V. 116(1-2). — P. 1-6.
91. Uthman B.M., Miller G.S., Montouris G., James S.P., Anthony S.; 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. — V. 20(6). — P. 837-42.
92. 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. — V. 10(1). — P. 31-4.
93. Wellmer J., Wellmer S., Bauer J. The impact of zonisamide on weight. A clinical study in 103 patients with epilepsy // *Acta Neurol Scand.* — 2009. — V. 119(4). — P. 233-8.
94. Wellmer S., Wellmer J., Bauer J. Zonisamide as add-on treatment for focal epilepsies. An outcome analysis of 74 patients // *Nervenarzt.* — 2008. — V. 79(12). — P. 1416, 1418-23.
95. White J.R., Walczak T.S., Marino S.E., Beniak T.E., Leppik I.E., Birnbaum A.K. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study // *Neurology.* — 2010. — V. 75(6). — P. 513-8.
96. Wilfong A., Schultz R. Zonisamide for absence seizures // *Epilepsy Res.* — 2005. — V. 64(1-2). — P. 31-4. Epub 2005 Apr 19.
97. Wilfong A.A. Zonisamide monotherapy for epilepsy in children and young adults // *Pediatr Neurol.* — 2005. — V. 32(2). — P. 77-80.
98. Wilfong A.A., Willmore L.J. Zonisamide - a review of experience and use in partial seizures // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2006. — V. 2(3). — P. 269-80.
99. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? // *Curr Med Res Opin.* — 2007. — V. 23(8). — P. 1765-73.
100. 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. — V. 118(2). — P. 87-93. Epub 2008 Jun 10.
101. Yamamura S., Ohoyama K., Nagase H., Okada M. Zonisamide enhances delta receptor-associated neurotransmitter release in striato-pallidal pathway // *Neuropharmacology.* — 2009. — V. 57(3). — P. 322-31.
102. Yamauchi T., Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 41-8; discussion P. 49.
103. Yanagaki S., Oguni H., Yoshii K., Hayashi K., Imai K., Funatsuka M., Osawa M. Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate // *Brain Dev.* — 2005. — V. 27(4). — P. 286-90.
104. You S.J., Kang H.C., Kim H.D., Lee H.S., Ko T.S. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience // *Brain Dev.* — 2008. — V. 30(4). — P. 287-90. Epub 2007 Oct 23.
105. Yum M.S., Ko T.S. Zonisamide in West syndrome: an open label study // *Epileptic Disord.* — 2009. — V. 11(4). — P. 339-44. Epub 2010 Jan 4.
106. 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. — V. 5. — P. 249-59. Epub 2009 May 20.
107. Zaccara G., Tramacere L., Cincotta M. Drug safety evaluation of zonisamide for the treatment of epilepsy // *Expert Opin Drug Saf.* — 2011. — V. 10(4). — P. 623-31.
108. Zareba G. Zonisamide: review of its use in epilepsy therapy // *Drugs Today (Barc).* — 2005. — V. 41(9). — P. 589-97.
109. Zesiewicz T.A., Elble R.J., Louis E.D., Gronseth G.S., Ondo W.G., Dewey R.B.Jr., Okun M.S., Sullivan K.L., Weiner W.J. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* — 2011. — V. 77(19). — P. 1752-5. Epub 2011 Oct 19.
110. Zesiewicz T.A., Ward C.L., Hauser R.A., Sanchez-Ramos J., Staffetti J.F., Sullivan K.L. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor // *Mov Disord.* — 2007. — V. 22(2). — P. 279-82.