

АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОНИСАМИДА ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Д.Д. Усманова¹, Н.К. Латипова²

Доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики
Ташкентского педиатрического медицинского института¹,

Ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и
медицинских биотехнологий Андижанского Государственного медицинского
института²

Ключевые слова: фокальная эпилепсия, вторичная генерализация, эффективность, безопасность, зонисамид

Key Words: focal epilepsy, secondary generalization, efficiency, safety, zonisamid

Аннотация: В обзоре представлен противоэпилептический препарат нового поколения зонисамид. История введения в клинику, фармакодинамические особенности, фармакологические эффекты, фармакокинетика, описание эффективности применения зонисамида в сравнении с другими традиционными противоэпилептическими препаратами.

Annotation: The review presents new generation of antiepileptic drug zonisamide. History of introduction to the clinic, pharmacodynamic features, pharmacological effects, pharmacokinetics, description of the effectiveness of zonisamide in comparison with other traditional antiepileptic drugs

За последние годы было внедрено почти два десятка противоэпилептических препаратов (ПЭП) с различными механизмами действия с целью обеспечения более высокой эффективности и безопасности по сравнению с предыдущими препаратами. В настоящем обзоре мы рассмотрели недавние исследования, посвящённые клиническому применению одного из таких препаратов — зонисамиду (ЗНС). ЗНС является одним из первых представителей генерации противоэпилептических препаратов (ПЭП) нового

поколения, который обладает широким спектром терапевтического действия, имеет благоприятный профиль переносимости и простой режим дозирования (1 раз в сутки) по сравнению с ПЭП предыдущих поколений. Препарат был синтезирован в 70-х гг. прошлого века в лаборатории Dainippon Pharmaceutical Company (г. Осака, Япония) и с 1989 года назначался как дополнительная терапия, затем — как монотерапия (МТ) фокальной и генерализованной эпилепсии. В качестве противоэпилептического препарата ЗНС был одобрен в Корее с 1992 года. Позже ЗНС был зарегистрирован к применению в режиме дополнительной терапии парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без у взрослых в США (2000 г.), а затем в ЕС (2005 г.) и других странах мира, в том числе в РФ (с 2011 г.). Зонисамид с 2013 года был внесён в список Международной противоэпилептической лиги (ILAE) в качестве начальной монотерапии с доказательной эффективностью уровня А для взрослых с фокальными приступами. В Узбекистане препарат был зарегистрирован в феврале 2021 года (лицензирован под торговым названием Зоресан). Таким образом, к настоящему времени накоплен более чем 30-летний клинический опыт широкого применения данного препарата во всём мире. ЗНС показал высокую клиническую эффективность, переносимость и ретенцию у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и клинической практике [1,2].

Относительно фармакодинамики данного препарата можно сказать, что ЗНС имеет оригинальную химическую структуру, является производным сульфонамида бенсизоксазола с противосудорожными свойствами. В отличие от других противосудорожных препаратов ЗНС обладает широкой комбинацией механизмов действия, в чём и проявляется его преимущество. Препарат имеет способность блокировать как кальциевые, так и натриевые каналы, усиливает высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и подавляет высвобождение глутамата. Кроме этого ЗНС имеет способность изменять метаболизм дофамина, серотонина и ацетилхолина. Это определяет его

эффективность при некоторых резистентных к терапии случаях, а также при лечении других заболеваний нервной системы в частности эссенциального тремора и болезни Паркинсона, мигрени и нейропатической боли, мании, биполярных и тревожных расстройств, ожирении и конечно открывает новые горизонты в условиях коморбидности [3,4].

На основании знаний основ нейронных изменений при эпилепсии Kumar В. и соавторы изучили механические пути нейропротекторных агентов при эпилепсии. Они выявили молекулярные и биохимические механизмы, которые участвуют в нейропротективном потенциале зонисамида при эпилепсии. Результаты их исследования показали, что лечение зонисамидом предотвращало развитие судорог у животных. Вызванный судорогами выброс свободных радикалов и нейровоспаление заметно уменьшались при введении зонисамида. Исследователи связывают механизмы выявленного нейропротекторного потенциала зонисамида с ослаблением окислительного стресса, и, следовательно, воспалительного каскада и гибели нейронов, связанных с прогрессированием судорог. Это свидетельствует о том, что зонисамид может быть использоваться в качестве нейропротекторного средства при эпилепсии и других нейродегенеративных расстройствах [5].

Исследование, проведенное He J. и соавторами на мышах показало, что ЗНС ингибирует апоптоз нейрональных клеток при церебральной ишемии, улучшает исход церебральной ишемии и, таким образом, может быть многообещающей терапевтической стратегией при церебральном инсульте [6].

Благоприятный фармакокинетический профиль ЗНС обусловлен удобством применения, хорошей переносимостью, стабильностью клинических эффектов и низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Однократный приём препарата повышает комплаентность терапии, а относительно низкий процент связывания с белками плазмы крови (40%) и незначительное влияние на ферменты печени обеспечивают минимальное взаимодействие с другими ПЭП (при политерапии) и оральными контрацептивами.

Результаты многих клинических исследований показали эффективность применения ЗНС в сравнении с другими традиционными АЭП. Так Зонисамид не уступал карбамазепину с контролируемым высвобождением в 3 фазе рандомизированного двойного слепого параллельного группового исследования, проведенного Vaulas M. и соавторами и был рекомендован исследователями в качестве начальной монотерапии для пациентов с впервые диагностированной парциальной эпилепсией [7,8,9].

Оценку эффективности и безопасности противоэпилептической терапии с применением ЗНС в Корее провели Lee H.J. и соавторы. В исследование было включено всего 1948 пациентов, эффективность ЗНС оценивалась у 1744 больных. ЗНС был назначен в качестве монотерапии у 1095 пациентов и в качестве дополнительного препарата у 853 пациентов. У 1345 (69,1%) из общего числа пациентов были зарегистрированы парциальные припадки, у 563 пациентов - генерализованные приступы, у 40 пациентов приступы были неопределенными. Нежелательные реакции были отмечены у 65 пациентов (3,34%), при этом о серьезных неожиданных побочных реакциях на лекарственные средства не сообщалось. У 755 пациентов (43,29%) приступы прекратились при лечении ЗНС, а еще у 322 пациентов (18,41%) наблюдалось заметное улучшение. Результаты данного исследования показали переносимость и безопасность терапии ЗНС в реальных клинических условиях. Кроме того они обнаружили, что ЗНС является эффективным вариантом монотерапии и у пациентов с генерализованными припадками [10].

Hubert K. и соавторы изложили клинические случаи перорального применения зонисамида при рефрактерных проявлениях эпилептического статуса (ЭС) у 34 пациентов, проходивших лечение во Франкфурте и Марбурге. При этом пациенты до начала терапии зонисамидом уже прошли безуспешное лечение в среднем тремя другими противосудорожными препаратами. Анализ результатов исследования привёл авторов к мнению, что уровень разрешения ЭС, связанный с лечением зонисамидом, можно считать значимым, а зонисамид

рассматривать, как альтернативный вариант лечения ЭС и рефрактерной эпилепсии. Исследователи аргументируют данные выводы тем, что терапия ЗНС, как правило, назначалась только после того, как были опробованы несколько других препаратов, а латентный период лечения составил более шести дней [11].

Влияние монотерапии зонисамидом (ЗНС) на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и биомаркеры, специфичные для костного метаболизма (костноспецифическая щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон, остеокальцин, уровни инсулиноподобного фактора роста-1, С-телопептид и витамин D3) были изучены Коо DL и Nam H. Для достижения цели была использована двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия до и после длительной монотерапии ЗНС. При оценке полученных данных был использован ковариационный анализ. Возраст, пол, продолжительность лечения и доза ЗНС были включены в качестве ковариантов для корректировки модели ковариационного анализа. Через 13 месяцев лечения ЗНС у обоих полов не наблюдалось значительных изменений минеральной плотности кости и биомаркеров костного метаболизма. Результаты исследования показали, что длительная монотерапия ЗНС не оказывает негативного влияния на здоровье костей у пациентов с эпилепсией, ранее не получавших лечения [12].

Исследование, направленное на оценку переносимости и эффективности зонисамида (ЗНС) у взрослых пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией и умственной отсталостью, было проведено Еск К. и соавторами в центре эпилепсии. Они пришли к выводу, что зонисамид может обеспечить безопасный и эффективный терапевтический вариант для пациентов с умственной отсталостью и резистентной к лекарствам эпилепсией. К такому выводу пришли учёные, ретроспективно оценив 87 пациентов с умственной отсталостью и фармакорезистентной эпилепсией. Оценка, включая расчёт коэффициента удержания, была проведена с интервалом 3–6, 9–12 и 21–24 месяцев после начала терапии ЗНС. При этом уровень удержания через 24

месяца составил 60%. 28% пациентов прекратили терапию ЗНС из-за увеличения частоты приступов, отсутствия эффективности или нежелательных явлений. Наиболее распространёнными нежелательными явлениями оказались седативный эффект, нарушение речи, вызывающее поведение, легкая сыпь и головокружение. При этом частота ответа составила 40%, а у 9% приступы прекратились. Что касается изменений в массе тела необходимо отметить, что исследователи определили пожилой возраст как значительный фактор риска для потери веса [13].

Положительное влияние ЗНС на пациентов с эпилепсией утверждают также Huang CR. и соавторы руководствуясь выводами проспективного исследования проведённого в Тайване. К такому заключению они пришли исследовав 126 пациентов в возрасте 18- 65 лет. Они также утверждают положительное влияние ЗНС на пациентов с эпилепсией и метаболическим синдромом, особенно у пожилых пациентов с повышенным риском сосудистых заболеваний и ожирением [14].

Таким образом, широкая комбинация механизмов действия, эффективность при различных типах эпилептических приступов, линейность и предсказуемость фармакокинетики, удобный для пациента и повышающий комплаентность терапии однократный приём, минимальные лекарственные взаимодействия, высокая эффективность при различных формах эпилепсии, безопасность и хорошая переносимость определяют перспективность препарата ЗНС не только при фокальных и генерализованных, но и при резистентных формах, как в качестве добавочной, так и в качестве монотерапии.

Использованная литература:

1. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С., Романова М.В. Ретроспективный анализ применения и удержания на монотерапии зонисамидом больных эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119 (11 вып.2): 80-87. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911280>

2. Glauser, T.; Ben-Menachem, E.; Bourgeois, B.; Cnaan, A.; Guerreiro, C.; Kälviäinen, R.; Mattson, R.; French, J.A.; Perucca, E.; Tomson, T.; et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* **2013**, *54*, 551–563.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Рудакова И.Г. Зонегран. Новое в доказательной фармакотерапии эпилепсии: возможности и ожидания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014, том 6, №1, 64-69.

4. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии. 2014;9(2): 42-49.

5. Kumar B, Medhi B, Modi M, Saikia B, Attri SV, Patial A. A mechanistic approach to explore the neuroprotective potential of zonisamide in seizures. *Inflammopharmacology*. 2018 Aug; 26(4):1125-1131. doi: 10.1007/s10787-018-0478-9. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29644555].

6. He J, Zhang X, He W, Xie Y, Chen Y, Yang Y, Chen R. Neuroprotective effects of zonisamide on cerebral ischemia injury via inhibition of neuronal apoptosis. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Feb 26;54(4):e10498. doi: 10.1590/1414-431X202010498. PMID: 33656055; PMCID: PMC7917778.

7. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jul;11(7):579-88. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70105-9. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22683226.

8. Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1534-43. doi: 10.1111/epi.12749. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25109239.

9. Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol*. 2020 Apr;33(2):185-190. doi: 10.1097/WCO.0000000000000803. PMID: 32049739.

10. Lee HJ, Son JM, Mun J, Kim DW. Safety and Efficacy of Zonisamide in Patients with Epilepsy: A Post-Marketing Surveillance Study. *J Epilepsy Res*. 2015 PMC4724857.

11. Hubert K, Knake S, Bauer S, Voss M, Rosenow F, Strzelczyk A. Treatment of status epilepticus with zonisamide: A multicenter cohort study of 34 patients and review of literature. *Epilepsy Behav*. 2020 Aug;109:107139. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107139. Epub 2020 May 14. PMID: 32417381.

12. Koo DL, Nam H. Effects of zonisamide monotherapy on bone health in drug-naive epileptic patients. *Epilepsia*. 2020 Oct;61(10):2142-2149. doi: 10.1111/epi.16678. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32944954.

13. Eck K, Rauch C, Kerling F, Hamer H, Winterholler M. Long-term effects of zonisamide in adult patients with intellectual disability. *Acta Neurol Scand*. 2021 Sep; 144(3):275-282. doi: 10.1111/ane.13443. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33914900.

14. Huang CR, Chuang HY, Chen NC, Chen SF, Hsu CY, Chuang YC. Zonisamide Therapy Reduces Metabolic Consequences and Diminishes Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Epilepsy. *J Clin Med*. 2021 Jul 30;10(15):3380. doi: 10.3390/jcm10153380. PMID: 34362163; PMCID: PMC8347271.