

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ЗОНЕГРАН®. НОВОЕ В ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОЖИДАНИЯ

Рудакова И.Г.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Резюме: в статье представлен обзор литературы, посвященный новому антиэпилептическому препарату Зонегран® (зонисамид, ЗНС). История успешного применения ЗНС в мировой практике насчитывает 25 лет. В России препарат появился в 2014 г. и зарегистрирован для применения в режимах монотерапии и дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без у взрослых. Обзор построен на основе принципов доказательной медицины. Рассматриваются данные о механизме действия и фармакокинетике ЗНС. Изложены результаты наиболее значимых исследований эффективности и переносимости ЗНС при фармакорезистентной парциальной эпилепсии у взрослых и детей при применении в режимах политерапии и монотерапии. Рассмотрены возможности применения ЗНС при лечении коморбидных состояний.

Ключевые слова: эпилепсия, зонисамид, эффективность, переносимость.

Зонисамид (ЗНС) (Зонегран®, ООО «Эйсай») – антиэпилептический препарат (АЭП) нового поколения с широким спектром терапевтического действия и благоприятным профилем переносимости [17], обладающий рядом характеристик, которые позволили ему занять достойное место не только среди АЭП первого выбора в лечении различных форм эпилепсии, но и средств, которые могут с успехом применяться при фармакорезистентной эпилепсии.

История применения ЗНС насчитывает 25 лет. Препарат впервые зарегистрирован в Японии в 1989 г. с широким спектром показаний к использованию как в дополнительной, так и в монотерапии для лечения парциальной и генерализованной эпилепсии у взрослых и детей. Спустя десятилетие ЗНС получил более широкое распространение в мире, будучи зарегистрирован как препарат для дополнительной терапии парциальной эпилепсии у взрослых в США (с 2000 г.),

Европе (с 2005 г.) и России (с 2011 г.). Недавно ЗНС зарегистрирован как препарат для монотерапии парциальной эпилепсии у взрослых в Европе (с 2012 г.) и России (с 2014 г.). С 2013 г. ЗНС одобрен в ЕС, как препарат для дополнительной терапии парциальной эпилепсии у детей с 6 лет.

ЗНС имеет оригинальную химическую структуру, являясь производным сульфонида бензисоксазола (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide). Наличие в молекуле сульфонида группы определяет структурное сходство ЗНС с производным сульфонида ацетазоламидом. Однако способность подобно ацетазоламиду оказывать ингибирующее влияние на карбоангидразу слабо выражена и не определяет противозепилептической активности препарата [23]. Предполагается, что ингибирование карбоангидразы лежит в основе снижения массы тела у некоторых пациентов, принимающих ЗНС. В то же время не получено убедительных данных о способности препарата, подобно другим ингибиторам карбоангидразы, значимо влиять на формирование нефролитиаза.

Как известно, эффекты АЭП опосредуются их способностью избирательно изменять возбудимость нейронов с подавлением эпилептической активности без воздействия на процессы нормального возбуждения и функционирования. Основными механизмами противозепилептических эффектов АЭП являются: моделирование активности ионных каналов (Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺), активация тормозных ГАМК-А рецепторов, торможение возбуждающих глутаматных рецепторов и моделирование выброса в синаптическую щель нейромедиаторов, участвующих в возбуждении (ГАМК, допамин, серотонин и/или ацетилхолин). ЗНС обладает широким спектром взаимодействующих механизмов действия, среди которых могут быть названы практически все вышеперечисленные механизмы (см. табл. 1).

АЭП с мультимодальными механизмами действия, как правило, имеют более широкий спектр терапевтической эффективности [7]. Широкая комбинация механизмов действия – преимущество, которое определяет не только эффективность при разных типах

ПЭП	Влияние на активность					
	Na ⁺ -каналов	Ca ⁺⁺ -каналов	ГАМК или ГАМК-А-рецепторов	ДЭС и СЭС	ацетилхолина	глутамата
ЗНС ⁷	+	+	+	+	+	+
КМЗ ^{7,24}	+		+	+	+	
ЛСМ ³²	+					
ЛТЖ ^{7,14}	+			+		+
ЛЕВ ³²		+	+			
ПГБ ⁷		+				
ТПМ ¹⁸	+		+			+

Таблица 1. Механизмы действия основных противоэпилептических препаратов (ПЭП).

Примечание. ДЭС – дофаминэргическая система; СЭС – серотонинэргическая система; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЗНС – зонисамид; КМЗ – карбамазепин; ЛСМ – лакосамид; ЛТЖ – ламотриджин; ЛЕВ – левитирацетам; ПГБ – прегабалин; ТПМ – топирамат; + – известный для данного АЭП механизм действия.

приступов, формах эпилепсии, противорезистентную активность, но и расширяет диапазон потенциальной эффективности при других заболеваниях нервной системы. В частности, была отмечена эффективность ЗНС в лечении мигрени и нейропатической боли. В психиатрической практике ЗНС продемонстрировал свою эффективность в лечении мании, биполярных и тревожных расстройств. Препарат может с успехом применяться при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона, ожирении и нарушении пищевого поведения. Все это имеет несомненную ценность при лечении эпилепсии в условиях коморбидности [8,31,11,19].

ЗНС обладает весьма благоприятным фармакокинетическим профилем, обеспечивающим удобство применения, низкий потенциал межлекарственных взаимодействий, стабильность клинических эффектов и хорошую переносимость [6]. Метаболизм ЗНС осуществляется в печени при участии фермента цитохлоксигеназы СYP3A4. Препарат проявляет слабое ингибирующее воздействие на СYP2A6, 2C9, 2C19, 2E1 и не обладает способностью оказывать индуцирующего воздействия на активность каких-либо печеночных ферментов, а следовательно, снижать плазменные концентрации совместно применяемых АЭП. Однако следует отметить, что в присутствии АЭП, оказывающих индуцирующее воздействие на СYP3A4 (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) возможно снижение плазменной концентрации ЗНС, что следует учитывать при его дозировании в условиях комбинированной терапии [29]. В этой связи при необходимости комбинации ЗНС с блокаторами натриевых каналов предпочтение следует отдавать окскарбазепину (ОКЗ, трилептал), который в средних терапевтических дозах не обладает свойствами индуктора.

ЗНС обладает 100% биодоступностью при пероральном приеме [5]. Его пиковая плазменная концентрация (ПК) достигается в течение 2-5 ч после приема, выравнивание ПК наступает к 14-м суткам применения [29]. Период полувыведения ЗНС превышает аналогичный показатель всех существующих АЭП,

достигая 63-69 ч, что позволяет рекомендовать прием препарата в режиме однократного дозирования в сутки [5] и, несомненно, является существенным преимуществом, особенно для пациентов с проблемами комплаентности. Клинические последствия колебаний ПК при пропуске приема очередной дозы ЗНС отсутствуют или минимальны. ЗНС обладает линейной фармакокинетикой, что сводит к минимуму необходимость лекарственного мониторинга ПК. Связывание с белками плазмы крови не превышает 40-50%. В этой связи минимален риск вытеснения совместно применяемых АЭП из связей с белками [5]. С особенностями печеночного метаболизма ЗНС связан клинически незначимый потенциал взаимодействия с АЭП и препаратами других групп, включая оральные контрацептивы. [29]. ЗНС следует с осторожностью использовать у пациентов, принимающих ингибиторы карбоангидраз (топирамат), данных по лекарственному взаимодействию с которыми пока недостаточно [29].

Клиническая эффективность и хорошая переносимость ЗНС была продемонстрирована в многочисленных репрезентативных исследованиях и в клинической практике у взрослых и детей с фокальной и генерализованной эпилепсией. К настоящему времени в мире накоплен 25-летний опыт практического применения ЗНС. Опорными исследованиями эффективности ЗНС при парциальной эпилепсии стали четыре двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, в результате которых было показано, что при приеме ЗНС наблюдается существенно большее, по сравнению с плацебо, снижение как среднего числа приступов, так и различных типов приступов (СПП – сложные парциальные, ППП – простые парциальные и ВГСП – вторично генерализованные) относительно их исходного уровня. Разница с плацебо была достоверной в группе пациентов, получавших ЗНС в дозе ≥ 300 мг в сут. [9, 28, 27, 12] (см. табл. 2). В наиболее крупном контролируемом исследовании 302 при терапии ЗНС в дозах 100, 300 и 500 мг/сут. число пациентов, у которых был достигнут существенный лечебный эффект (снижение частоты при-

Исследование	Доза ЗНС (мг/сут.)	Частота положительного ответа на лечение		
		Все приступы	СПП+ППП	СПП
Brodie M.J. и соавт., 2005 ^{9†} (n=347)	300	34,5	34,6	30,3
	500	46,6**	44,3**	45,1**
	Плацебо	17,6	20,2	22,3
Sackellares J.C. и соавт., 2004 ^{27‡} (n=152)	≥400	28,2	26,9	30,8*
	Плацебо	16,2	16,2	13,9
Faught E. и соавт., 2001 ^{12‡} (n=170)	400	43,0*	–	–
	Плацебо	22,2	–	–
Schmidt D. и соавт., 1993 ^{28‡} (n=129)	7,0 мг/кг/сут.	29,9*	30,3*	30,3*
	Плацебо	9,4	10,9	12,7

Таблица 2. Исследования эффективности ЗНС при фокальной эпилепсии в контролируемых исследованиях (адаптировано из Baulac M. and Leppik I.E., 2007) [6].

Примечание. † – пациенты с ≥50% снижением частоты эпилептических приступов по сравнению с исходным уровнем; # – все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата или плацебо; ‡ – все пациенты, которым проводилась терапия в течение хотя бы 7 дней; *P<0,05 по сравнению с плацебо; **P<0,001 по сравнению с плацебо.

ступов >50%), возрастало дозозависимо. Доза ≥300 мг/сут. оказалась наиболее эффективной [9]. В дополнительном анализе данного исследования было показано, что более низкие дозы тоже могут быть эффективны. Мауег Т. с соавт. (2005) отметили, что доза 100 мг/сут. превосходила в эффективности плацебо более чем на 50% у 42,6% пациентов. Следует подчеркнуть, что высокая эффективность ЗНС в дополнительной терапии имела место как при его применении в качестве 2-4-го дополнительного АЭП, так и в качестве дополнительной терапии первой линии.

Среди нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в ходе исследования 302 и встречающихся у >10% пациентов, были перечислены: головокружение, головная боль, тошнота, сонливость, фарингит. Большинство НЯ носили легкий и умеренный характер, их общая частота была сопоставима в группах пациентов, получавших ЗНС в дозе 300 мг/сут., 500 мг/сут. и плацебо, и существенно не различалась у пациентов, принимающих ЗНС в качестве 3-4-го дополнительного АЭП или дополнительного АЭП первой линии выбора [9]. Долгосрочная эффективность и безопасность ЗНС в дополнительной терапии парциальной эпилепсии были изучены в открытой 3-летней фазе исследования 302 у 317 пациентов. Процент удержания на терапии составил 65,3, 44,5 и 28,8 в течение 12, 24 и 36 мес. соответственно. Среднее уменьшение частоты всех типов приступов составило 45,0%, 45,7% и 47,0% через 12, 24 и 36 мес. соответственно. 35 пациентам (14,6%) удалось снизить количество сопутствующих АЭП. У 6 пациентов отмечалось освобождение от приступов в течение последних 6 мес. терапии, и у 21 пациента – в течение любого 12-месячного периода исследования. НЯ, зарегистрированные в открытой фазе, были сопоставимы с НЯ, зарегистрированными в двойном слепом исследовании. Отмена терапии потребовалась всего в 3,1% случаев по причине головокружения, координаторных нарушений, тош-

ноты, снижения аппетита, нарушения внимания. Летальных исходов, связанных с приемом ЗНС (Зонеграна) не было зарегистрировано [34]. В последующих открытых исследованиях применения ЗНС в клинической практике было отмечено, что ЗНС высоко эффективен при применении в качестве дополнительной терапии первого выбора для лечения парциальной эпилепсии. В группе менее рефрактерных пациентов отмечались более высокие показатели удержания на терапии, чем у пациентов в рандомизированных контролируемых исследованиях [16]. Chung S. и соавт. (2007) на основе проведенного сравнительного ретроспективного анализа 828 больных, получавших лечение различными АЭП нового поколения (ламотриджин, окскарбазепин, леветирацетам, топирамат) в течение не менее 104 недель, сделали заключение о наилучших показателях ретенции у ЗНС (60,2%; n=128) по сравнению с ОКС (58,8%; n=97), ЛЕВ (53,6%; n=96) и ТПМ (44,2%; n=156). Было отмечено, что если пациенты получали ЗНС в течение первых 6 месяцев лечения, то в 91,7% случаев они продолжали прием препарата в течение последующих 2 лет. Наиболее частыми, связанными с приемом отдельных АЭП, побочными эффектами, требующими отмены препарата, были следующие: поведенческие нарушения на леветирацетаме, сыпь на ламотриджине и окскарбамазепине), седация на зонисамиде и топирамате [10].

ЗНС стал одним из немногих АЭП, получивших наивысшую оценку по критерию эффективность с уровнем доказательности А, в качестве АЭП первого выбора в стартовой монотерапии парциальных приступов у взрослых [13]. В исследованиях сравнительной эффективности и переносимости ЗНС и КБМ в монотерапии парциальной эпилепсии освобождение от приступов было отмечено у 79,4 и 83,7% больных соответственно. Относительная разница составила 14,7%, что не превышает 20% порог, установленный Международной Противозепилептической

Лигой (ILAE) для исследований в качестве критерия не меньшей эффективности. В профиле переносимости при применении ЗНС чаще встречалось снижение аппетита и веса (7,8;1,7%), при применении КМЗ – головокружение (3,9;7,7%). В результате был сделан вывод о том, что ЗНС может применяться в качестве альтернативного АЭП для монотерапии фокальной эпилепсии с частотой применения 1 раз в сутки [4,21]. Данное показание к применению ЗНС зарегистрировано в РФ в 2014 г.

В исследованиях установлена высокая эффективность и хорошая переносимость ЗНС в качестве дополнительной терапии парциальной эпилепсией у детей 6-17 лет [15] и у пожилых старше 65 лет [31]. В детской популяции ЗНС убедительно продемонстрировал высокую эффективность в лечении тяжелых, резистентных к другим АЭП, форм симптоматической фокальной эпилепсии [2,20,22], синдрома Леннокса-Гасто [35], синдрома Веста [36], синдрома Отахары [25,26], эпилепсий, ассоциированных с тяжелыми наследственными заболеваниями нервной системы, прогрессирующей миоклонус-эпилепсии [22].

Выводы

Таким образом, ЗНС (Зонегран®) к моменту своего фактического появления на рынке в РФ имеет официально зарегистрированные показания к применению в монотерапии, в т.ч. при впервые выявленной эпилепсии, и в дополнительной терапии у взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без [1]. Эффективность ЗНС увеличивается дозозависимо, максимальна при применении в дозе 500 мг/сут. в терапии всех типов парциальных приступов, однако контроль приступов может быть достигнут на меньших дозах. ЗНС хорошо переносится и обладает хорошими показателями ретенции, иногда превосходящими аналогичные показатели для ОКС, ЛЕВ и ТПМ. ЗНС внесен в федеральные медико-экономические стандарты оказания специализированной медицинской помощи взрослым, больным эпилепсией в РФ. За рамками зарегистрированных показаний, с учетом мирового опыта применения и руководствуясь стандартами лечения эпилепсии в РФ, препарат может быть использован при наличии медицинских показаний по решению врачебной комиссии [3].



ШАГ В ВЕРНОМ НАПРАВЛЕНИИ К ЖИЗНИ БЕЗ ПРИСТУПОВ

- + Уровень доказательности 'A' по эффективности монотерапии парциальной эпилепсии согласно рекомендациям ILAE 2013^{1, 2}
- + Благоприятный профиль безопасности¹
- + Минимальные лекарственные взаимодействия³
- + Низкий риск увеличения массы тела⁴
- + Прием 1 раз в день для пациентов с 18 лет³

Монотерапия Зонеграном® 1 раз в день – внесите легкость в жизнь Ваших пациентов

Зонегран® предназначен для применения в виде монотерапии для лечения парциальных эпилептических приступов, с вторичной генерализацией или без нее, у взрослых с впервые диагностированной эпилепсией.



Зонегран® (зонисамид) – производное бензизоксазола, слабо угнетает карбоангидразу *in vitro*, по химической структуре отличается от других противоэпилептических средств. **Показания:** Монотерапия у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией; в составе дополнительной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата или сульфонамидов, дети до 18 лет, пациенты с тяжелой печеночной и острой почечной недостаточностью, с клинически значимой гиперкреатининемией, беременность и период лактации. **С осторожностью:** пожилые пациенты, пациенты с высоким риском развития нефролитиаза, с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести, с повышенным риском развития метаболического ацидоза, с массой тела менее 40 кг. **Особые указания:** При терапии Зонеграном® наблюдались тяжелые кожные реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона. Отмена Зонеграна® должна осуществляться постепенно. Сообщалось о развитии случаев агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении, апластической анемии, панцитопении и лейкоцитоза. Не исключена возможность повышенного риска суицидальности при терапии Зонеграном®. Отказаны случаи развития нефролитиаза на фоне лечения зонисамидом. Развитие метаболического ацидоза связывают с терапией Зонеграном®. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Зонеграна® одновременно с препаратами, способствующими перегреванию организма, включая ингибиторы карбоангидразы и холиноблокаторы. В случае подтвержденного панкреатита при отсутствии других очевидных причин, рекомендуется отмена Зонеграна® и назначение соответствующего лечения. Рекомендуется отмена препарата при развитии у пациента сильных мышечных болей и/или слабости, сопровождающихся лихорадкой. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции в период терапии Зонеграном® и в течение одного месяца после отмены препарата. Зонегран® может вызывать снижение массы тела. **Побочные эффекты:** Наиболее частые при дополнительной терапии - сонливость, головокружение и анорексия; при монотерапии - снижение уровня бикарбонатов, потеря аппетита и снижение массы тела. **Способ применения и дозы:** Эффективная суточная доза 300-500 мг. Начальная доза для монотерапии 100 мг/сут однократно. Дозу можно увеличивать на 100 мг каждые 2 недели до максимально рекомендованной дозы 500 мг/сут. Начальная доза для дополнительной терапии - 50 мг/сут, разделенные на два приема. На 2-3 неделе можно увеличить дозу до 100 мг/сут. Далее увеличение не более, чем на 100 мг каждые 7 дней (для пациентов, принимающих индукторы ферментов печени) и на 100 мг каждые 2 недели (для пациентов, не принимающих индукторы ферментов печени, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью) до максимальной рекомендованной дозы 500 мг в день.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ ЭИСАИ НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Литература: 1. Baulac M et al. Lancet Neurol 2012; 2. Glauser T et al. Epilepsia 2013; 54(3): 551-563. Инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран®. РУ – ЛП-000739 от 29.09.2011. 4. Wellmer J et al. ActaNeuroScand 2009; 119: 233-238. ООО «Эисай» 121099, РФ, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8. Бизнес-центр Лотте Плаза / Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027 / e-mail: info_russia@eisai.net / www.eisai.ru

КОД ПРОЕКТА: Zonегran – RU0020. Дата подготовки: Апрель 2014

Литература:

- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зонегран®. Регистрационный номер: ЛП-000739.
- Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата – Зонегран® (зонисамид) – в лечении эпилепсии. Рус. журн. дет. невро. 2012; 7 (2): 13-34.
- ФМС РФ. Часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11. 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 28.11.2011, № 48, ст. 6724; 25.06.2012, № 26, ст. 3442).
- Baulac M., Brodie M.J., 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; 11: 579-588.
- Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res.* 2006; 68 (2): 3-9.
- Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res.* 2007; 75 (2-3): 75-83.
- Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30: 230-240.
- Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple of action. *Expert Rev Neurother.* 2004; 4 (6): 935-43.
- Brodie M.J., Duncan R., Vespignani 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; 46 (1): 31-41.
- Chung S., Wang N., Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2007; 16: 296-304.
- 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; 8 (10): 968-75.
- Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. *Seizure.* 2004; 13 (1): 59-65.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Snaan A., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., French J.A., Perucca E., Tomson T. For the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551-63.
- GlaxoSmithKline UK. Trobalt summary of product characteristics. 28th March 2011.
- Guerrini R., Rjsati A. Segieth J., Pellacani S., Bradshaw R., Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54 (8): 1473-1480.
- 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; 13: 263-76.
- Holder J.L., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacoter.* 2011; 12 (16): 2573-81.
- Janssen-Cilag Ltd. Topamax summary of product characteristics. 24th November 2010.
- Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. *Ideggyogy Sz.* 2009; 62 (11-12): 383-9.
- Kim H.L., Aldridge J., Rho J.M. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. *J. Child Neurol.* 2005; 20 (3): 212-9.
- Kim L.G., Johnson T.L., Marson A.G., Chadwick D.W. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet. Neurol.* 2006; 5 (4): 317.
- 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; 32 (3): 208-12.
- Leppik I.E. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure.* 2004; 13 (1): 5-9.
- Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Tegretol-chewtabs 100 mg, 200 mg, Tegretol tablets 100 mg, 200 mg, 400 mg summary of product characteristics. 17th November 2009.
- Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy Japanese experience. *Epilepsy Res.* 2006; 68 (2): 25-33.
- Ohtahara S., Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. *Seizure.* 2004; 13 (1): 50-5.
- Sackellar 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; 45 (6): 610-7.
- Schmidt D., Jacob R., Loiseau P., Deisenhammer E., Klinger D., Despland A., Egli M., Bauer G., Stenzel E., Blankenhorn V. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy; a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15: 67-73.
- Sills G., Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia.* 2007; 48 (3): 435-41.
- Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z., Malek R., Piskorska B., Czuczwar S.J. Zonisamide: a new antiepileptic drug. *Pol. J. Pharmacol.* 2003; 55 (5): 683-9.
- Trinca E., Giorgi L., Patten A., Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. 2013. *Acta Neurol Scand DOI:* 10.1111/ane.12162.
- UCB Pharma Ltd. Keppra 250, 500, 750 and 1,000 mg film-coated tablets, 100 mg/ml oral solution and 100 mg/ml concentrate for solution for infusion summary of product characteristics. UCB Pharma Ltd; 29th June 2011.
- UCB Pharma Ltd. Vimpat 50 mg, 100 mg, 150 mg & 200 mg film-coated tablets, 15 mg/ml syrup and 10 mg/ml solution for infusion summary of product characteristics. May 2011.
- Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23 (8): 1765-73.
- 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; 30 (4): 287-90.
- Yum M.S., Ko T.S. Zonisamide in West syndrome: an open label study. *Epileptic Disord.* 2009; 11 (4): 339-44.

References:

- Instrukcija po primenjenju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenjenija Zonegran®. Registracionnyj nomer: LP-000739.
- Pylaeva O.A., Muhin K.Ju. Primenenie novogo antijepileptičeskogo preparata – Zonegran® (zonisamid) – v lečenii jepilepsii. Rus. zhurn. det. nevr. 2012; 7 (2): 13-34.
- FMS RF. Chast' 5 stat'i 37 Federal'nogo zakona ot 21.11. 2011 № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» (Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii, 28.11.2011, № 48, st. 6724; 25.06.2012, № 26, st. 3442).
- Baulac M., Brodie M.J., 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; 11: 579-588.
- Baulac M. Introduction to zonisamide. Epilepsy Res. 2006; 68 (2): 3-9.
- Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Res. 2007; 75 (2-3): 75-83.
- Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. Clin Neuropharmacol. 2007; 30: 230-240.
- Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple of action. Expert Rev Neurother. 2004; 4 (6): 935-43.
- Brodie M.J., Duncan R., Vespignani 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; 46 (1): 31-41.
- Chung, S., Wang N., Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. Seizure 2007; 16: 296-304.
- 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; 8 (10): 968-75.
- Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. Seizure. 2004; 13 (1): 59-65.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., French J.A., Perucca E., Tomson T. for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Epilepsia. 2013; 54 (3): 551-63.
- GlaxoSmithKline UK. Trobalt summary of product characteristics. 28th March 2011.
- Guerrini R., Rjsati A. Segieth J., Pellacani S., Bradshaw R., Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. Epilepsia. 2013; 54 (8): 1473-1480.
- 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; 13: 263-76.
- Holder J.L., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. Expert Opin Pharmacoter. 2011; 12 (16): 2573-81.
- Janssen-Cilag Ltd. Topamax summary of product characteristics. 24th November 2010.
- Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. Ideggyogy Sz. 2009; 62 (11-12): 383-9.
- Kim H.L., Aldridge J., Rho J.M. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. J. Child Neurol. 2005; 20 (3): 212-9.
- Kim L.G., Johnson T.L., Marson A.G., Chadwick D.W. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. Lancet. Neurol. 2006; 5 (4): 317.
- 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; 32 (3): 208-12.
- Leppik I.E. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. Seizure. 2004; 13 (1): 5-9.
- Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Tegretol chewtabs 100 mg, 200 mg, Tegretol tablets 100 mg, 200 mg, 400 mg summary of product characteristics. 17th November 2009.
- Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy – Japanese experience. Epilepsy Res. 2006; 68 (2): 25-33.
- Ohtahara S., Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. Seizure. 2004; 13 (1): 50-5.
- 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; 45 (6): 610-7.
- Schmidt D., Jacob R., Loiseau P., Deisenhammer E., Klingler D., Despland A., Egli M., Bauer G., Stenzel E., Blankenhorn V. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy; a European double – blind trial. Epilepsy Res 1993; 15: 67-73.
- Sills G., Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. Epilepsia. 2007; 48 (3): 435-41.
- Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z., Malek R., Piskorska B., Czuczwar S.J. Zonisamide: a new antiepileptic drug. Pol. J. Pharmacol. 2003; 55 (5): 683-9.
- Trinca E., Giorgi L., Patten A., Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. 2013. Acta Neurol Scand DOI: 10.1111/ane.12162.
- UCB Pharma Ltd. Kepra 250, 500, 750 and 1,000 mg film-coated tablets, 100 mg/ml oral solution and 100 mg/ml concentrate for solution for infusion summary of product characteristics. UCB Pharma Ltd; 29th June 2011.
- UCB Pharma Ltd. Vimpat 50 mg, 100 mg, 150 mg & 200 mg film-coated tablets, 15 mg/ml syrup and 10 mg/ml solution for infusion summary of product characteristics. May 2011.
- Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23 (8): 1765-73.
- 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; 30 (4): 287-90.
- Yum M.S., Ko T.S. Zonisamide in West syndrome: an open label study. Epileptic Disord. 2009; 11 (4): 339-44.

ZONEGRAN. NEW IN EVIDENTIAL PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY: OPPORTUNITIES AND EXPECTATIONS

Rudakova I.G.

Moscow regional scientific research clinical institute names M.F. Vladimirovskiy

Abstract: this article represents review of literature devoted to a new antiepileptic drug Zonegran (zonisamide, ZNS). History of successful clinical use of ZNS in world practice lasts for 25 years. Zonisamide is on the Russian market from 2014 and is approved for monotherapy and adjunctive therapy of partial seizures with or without secondary generalization. This review is based on principles of evidence based medicine. Data of ZNS mechanism of action and pharmacokinetics are considered. Results of the most significant studies of ZNS efficacy and tolerability in drug-resistant focal epilepsy in adults and children in adjunctive and monotherapy regimes are presented. Possibilities of clinical use of ZNS in treatment of concomitant diseases are considered.

Key words: *epilepsy, zonisamide, efficacy, tolerability.*