

ISSN 2073-8803

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Применение зонисамида (Зонегран)
в лечении эпилепсии:
акцент на монотерапию
фокальных приступов
(обзор зарубежной литературы)*



ТОМ IX

№

2

2 0 1 4

www.rjcn.ru

Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru

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 зонисамид (Зонегран®) в лечении эпилепсии. Описаны механизм действия, особенности фармакокинетики, эффективность и переносимость зонисамида при резистентной фокальной эпилепсии. Авторы акцентируют внимание на современных исследованиях применения зонисамида в монотерапии.

Ключевые слова: эпилепсия, зонисамид, фокальные приступы, монотерапия, эффективность, переносимость

USE OF ZONISAMIDE (ZONEGRAN) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: EMPHASIS ON MONOTHERAPY FOR FOCAL SEIZURES: A REVIEW OF FOREIGN LITERATURE

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

Saint Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Despite a considerable advance made in epileptology, resistant epilepsies are about 30 % among all epilepsy types. The paper reviews the current literature dealing with the efficacy and safety of the new antiepileptic drug zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy. It describes the mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of zonisamide in resistant epilepsy. The authors focus their attention on recent trials of zonisamide used in monotherapy.

Key words: epilepsy, zonisamide, focal seizures, monotherapy, efficacy, tolerability

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами [40]. По данным P. Kwan и M.J. Brodie (2000, 2006), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии [28–30]. В этих случаях один из подходов — рациональные комбинации существующих антиэпилептических препаратов (АЭП) с супрааддитивным и синергичным эффектами [30]. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [13]. Однако всегда сохраняется надежда как на успех нейрохирургического лечения, так и на синтез новых АЭП.

Зонисамид (Зонегран®, ООО «Эйсай») — новый АЭП широкого спектра терапевтического действия с благоприятным профилем побочных эффектов и более простым режимом дозирования по сравнению с АЭП предыдущих поколений. Зонисамид был синтезирован в 70-е годы прошлого века в научно-исследовательской

лаборатории Dainippon Pharmaceutical Company (г. Осака, Япония) [38]. После того как в экспериментальных исследованиях были установлены противосудорожные свойства зонисамида, препарат впервые (с 1989 г.) стал применяться в Японии (лицензирован под торговым названием Excegran), где он зарегистрирован как препарат для дополнительной терапии или монотерапии фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей. В США зонисамид зарегистрирован в 2000 г., в Европе — в 2005 г. как препарат для дополнительной терапии фокальных приступов у взрослых пациентов с вторичной генерализацией или без нее.

Таким образом, к настоящему времени накоплен более чем 25-летний опыт широкого применения этого препарата у больных эпилепсией во всем мире (клинический опыт составляет > 2 млн пациенто-лет) [10, 44].

В настоящее время определены многочисленные преимущества зонисамида, создающие стабильный фундамент для его применения в монотерапии: длительный период полувыведения, возможность приема препарата 1 раз в день, отсутствие индуцирующего

влияния на ферменты печени и широкий спектр действия [2]. В настоящее время в странах Европы и Азии зонисамид разрешен к применению в монотерапии и добавочной терапии у детей и взрослых при фокальных и генерализованных формах эпилепсии. В России Зонегран® разрешен к применению как препарат для дополнительной терапии при фокальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 18 лет; а с марта 2014 г. разрешен и для применения в монотерапии при фокальных приступах у пациентов с 18 лет.

В обзоре зарубежной литературы О.А. Пылаевой и К.Ю. Мухина (2012) рассматривались преимущественно вопросы эффективности и переносимости зонисазида в качестве препарата для дополнительной терапии различных форм эпилепсии и других коморбидных состояний [1]. В рамках данного обзора сделан акцент на исследования, в которых зонисамид применялся в монотерапии фокальных приступов (у всех пациентов или в некоторых группах участвующих в исследовании пациентов).

Механизм действия

В структурном отношении зонисамид (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) отличается от других АЭП. Зонисамид — синтетическое производное сульфонамида (бензисоксазола) с противосудорожными свойствами — имеет многокомпонентный механизм действия [4]. Первоначально предполагалось, что сульфомаиловая группа зонисазида подавляет возникновение эпилептических приступов при помощи того же механизма, который лежит в основе действия другого производного сульфонамида — ацетазол-амида — посредством ингибирования карбоангидразы. Однако это, по-видимому, не основной механизм действия зонисазида, так как по сравнению с ацетазоламидом требуется применение значительно более высоких доз зонисазида для достижения эффекта ингибирования карбоангидразы *in vivo*. Зонисамид является достаточно слабым ингибитором карбоангидразы, и антиэпилептический эффект этого механизма действия препарата не доказан [7, 32].

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 низкопороговые кальциевые каналы Т-типа (не оказывая влияния на кальциевые каналы L-типа), таким образом препятствуя распространению эпилептических разрядов в нейронах [3, 31, 32]. 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 резистент-

ных к терапии случаях [15]. Исследования на животных позволяют предположить участие зонисазида в ГАМК-ергических и глутаматергических процессах (влияние зонисазида на переносчики гамма-аминомасляной кислоты и повышение ее концентрации на уровне синапсов) [42]; препарат усиливает высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и подавляет высвобождение глутамата — одного из основных возбуждающих медиаторов. Зонисамид также влияет на нейротрансмиссию нейроаминов: изменяет метаболизм дофамина, серотонина и ацетилхолина; обладает серотонинергическим и дофаминергическим действием; свойством ингибирования моноаминоксидазы В [14]; хотя участие этих механизмов в антиэпилептическом действии зонисазида не доказано [7, 19], однако эти механизмы могут объяснять эффективность зонисазида при других заболеваниях нервной системы. Известно нейропротекторное действие зонисазида — препарат обладает защитными свойствами против воздействия свободных радикалов [7, 22, 27, 40]. Потенциальное нейропротекторное действие зонисазида может предотвращать гибель нейронов в результате рецидивирующих приступов [7].

По мнению V. Biton (2004, 2007) и других авторов, зонисамид обладает широкой комбинацией комбинентарных механизмов действия, что дает ему преимущества перед другими АЭП [7, 8].

Фармакокинетика

По мнению многих авторов, зонисамид обладает линейной и благоприятной фармакокинетикой [4, 16]. Препарат быстро и полностью абсорбируется и имеет высокую биодоступность при пероральном приеме [40]. Зонисамид имеет длительный период полувыведения (63–69 ч у здоровых добровольцев), что позволяет принимать препарат 2 или даже 1 раз в день [4]; а возможность однократного приема в сутки удобна для пациентов, что позволяет существенно улучшить комплаентность терапии (правильное выполнение назначений врача). В подавляющем большинстве случаев возможен однократный прием зонисазида в поддерживающей дозе 200–400 мг. В режиме монотерапии Зонегран применяется один раз в сутки, при назначении его в качестве дополнительной терапии возможен переход на однократный режим после периода титрации.

Препарат связывается с белками плазмы на 40 % (этот показатель меньше, чем у многих других АЭП). Следовательно, он не оказывает влияния на концентрацию других АЭП, имеющих высокий процент связывания с белками плазмы (не вытесняет их из связей с белками) [16].

Хотя метаболизм зонисазида осуществляется с помощью ферментов цитохрома P450, препарат не индуцирует собственный метаболизм и ферменты пе-

чени, что является важным преимуществом, так как снижает риск лекарственных взаимодействий при политерапии в отличие от старых АЭП, вступающих в многочисленные лекарственные взаимодействия [44].

Зонисамид выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг. Средние дозы у взрослых составляют 200–400 мг/сут.

Эффективность зонисамида в лечении эпилепсии в политерапии

Результаты клинических исследований демонстрируют эффективность зонисамида при широком спектре эпилептических приступов, прежде всего при фокальных приступах разных видов, в том числе резистентных к терапии [21, 33]. Эффективный контроль фокальных эпилептических приступов (снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигается при применении зонисамида в дозах ≥ 300 мг в день [4], доля респондеров в 4 опорных клинических исследованиях у пациентов с резистентными фокальными эпилептическими приступами варьировала от 28 до 47 % для всех типов приступов [6].

D.W. Chadwick и A.G. Marson (2002) суммировали данные об эффективности зонисамида в дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии. Авторы провели поиск в Кокрановских регистрах: Cochrane Epilepsy Group trial register (14/12/01) и Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library, 2001, Issue 4). Проанализированы данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дополнительной терапии зонисамидом при резистентной фокальной эпилепсии. В обзор включено 3 исследования (499 пациентов). Общее отношение шансов (ОШ) для 50 % редукции частоты приступов по сравнению с плацебо составило 2,07 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,36–3,15) при приеме зонисамида в дозе 400 мг/сут. При длительности периода лечения 12 нед в 3 исследованиях ОШ по сравнению с плацебо составило 2,72 (95 % ДИ 1,74–4,25). Достоверная связь с приемом зонисамида (99 % ДИ) была обнаружена для следующих побочных эффектов: атаксия – 3,94 (1,23–12,57), сонливость – 2,11 (1,11–3,98), ажитация – 3,52 (1,26–9,68), ажитация и раздражительность – 2,43 (1,04–5,66), анорекия – 2,98 (1,38–6,42) [12].

По данным обзоров M.J. Brodie (2004, 2006), 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (продолжительностью ≤ 6 мес) в США и Европе (в целом включавшие 848 пациентов) продемонстрировали, что зонисамид в дозе ≥ 300 мг в день эффективен при 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 (до 51 % и до 16 % соответственно), 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 % пациентов достигнуть ≥ 75 % редукции частоты приступов.

Объединенный анализ данных 4 плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал отличную переносимость и профиль безопасности препарата; нежелательные явления были в целом легко или умеренно выражены и редко приводили к отмене терапии, а частота серьезных нежелательных явлений существенно не отличалась от плацебо [9–11].

Y. Lu et al. (2011) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (продолжительность терапии составила > 16 нед) с участием пациентов ($n = 104$) с резистентными фокальными приступами, которые были рандомизированы для приема зонисамида или плацебо; исследование завершили 102 пациента. Эффективность зонисамида была достоверно выше по сравнению с плацебо (55,8 % против 36,0 %, $p < 0,05$), выраженный терапевтический эффект получен в 55,2 % (16 из 29 пациентов) случаев в группе, получавшей зонисамид в дозе 300 мг/сут, и 56,5 % (13 из 23 пациентов) в группе, получавшей 400 мг/сут. Зонисамид продемонстрировал сходную эффективность в дозе 300 и 400 мг/сут ($p > 0,05$). 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 выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо (32,5 % против 30,2 %, $p < 0,05$) [33].

В проспективном многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании C. Helmstaedter et al. (2011) у пациентов ($n = 207$) с фокальными приступами на фоне применения зонисамида в дозе $244,8 \pm 108$ мг/сут к концу исследования (через 4 мес после начала терапии зонисамидом) частота приступов снизилась с $8,8 \pm 19,2$ (в течение 8 нед до начала терапии) до $3,6 \pm 9,1$ (в течение 8 нед перед окончанием исследования). В целом у 79 % пациентов получен ответ на терапию с уменьшением частоты приступов на 50 % и более; у 34 % пациентов была достигнута ремиссия [21].

Несмотря на то что первоначально зонисамид был зарегистрирован в странах Евросоюза для лечения резистентных к терапии фокальных приступов у взрослых пациентов, этот препарат прошел масштабные исследования и тщательную оценку в пре- и постмаркетинговых двойных слепых и открытых исследованиях, и показания к его применению значительно расширились, включая и монотерапию [23]. 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 [15]. В Японии зонисамид может назначаться в качестве препарата первого выбора независимо от возраста пациента [22].

По данным S. Ohtahara (2004, 2006), при проведении анализа объединенных данных контролируемых и открытых исследований у пациентов с фокальными эпилептическими приступами терапевтический ответ на зонисамид получен в 51–57 % случаев (уменьшение частоты приступов на 50 % и более по сравнению с исходным уровнем); однако доля пациентов, ответивших на терапию, была еще выше, если зонисамид назначался в виде монотерапии [35, 36].

Данные постмаркетинговых исследований, проведенных в рамках фармаконадзора, и данные 10-летнего клинического наблюдения также подтвердили целесообразность применения, эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии [38].

В литературе представлен целый ряд ретроспективных исследований историй болезни для оценки эффективности и безопасности терапии зонисамидом [24, 26, 34, 43]. S. P. Park et al. (2007) подтвердили, что монотерапия зонисамидом эффективна при широком спектре эпилептических приступов. Кроме того, за последние 25 лет проведено множество открытых проспективных исследований монотерапии зонисамидом [37].

Эффективность зонисамида в монотерапии фокальных приступов

Зонисамид эффективно уменьшает частоту фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее как в дополнительной терапии, так и в монотерапии [16].

В наиболее раннем открытом исследовании T. Fujii et al. (1989) участвовали взрослые пациенты ($n = 25$) с фокальными приступами (в рамках криптогенной фокальной эпилепсии), ранее не получавшие лечения. Зонисамид применяли в дозе 8 мг/кг/сут, длительность лечения составила 12 мес, у 68 % пациентов была достигнута ремиссия фокальных приступов [17].

A. A. Wilfong (2005) провел анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида

в монотерапии пациентов, включая молодых взрослых, находящихся под наблюдением в 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 были включены пациенты ($n = 131$) в возрасте до 21,8 года с широким спектром эпилептических приступов. В целом у 101 (77,1 %) пациента была достигнута редукция частоты приступов на 50 % и более, включая пациентов ($n = 39$), у которых была достигнута ремиссия. Монотерапия зонисамидом хорошо переносилась, только у 3 (2,3 %) пациентов препарат был отменен в связи с появлением нежелательных явлений. Результаты этого исследования подтверждают данные открытых японских исследований, отмечающих эффективность и хорошую переносимость монотерапии зонисамидом [43].

Исследование T. Yamauchi и H. Aikawa (2004) основано на результатах длительного проспективного постмаркетингового опроса и данных о применении зонисамида в Saitama Medical College, Department of Neuropsychiatry. Данные были получены при опросе отдельных врачей и 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 значительное улучшение — на 50 % и более. Зонисамид применялся как в монотерапии, так и в комбинации с другими АЭП. Однако более высокие результаты лечения были достигнуты при монотерапии зонисамидом по сравнению с политерапией, включавшей данный препарат. Результаты исследования показали, что зонисамид высокоэффективен в лечении фокальных приступов, эффективность препарата не снижается при длительном применении [45].

Наибольшее значение имеет масштабное исследование, проведенное M. Baulac et al. (2012). В рандомизированном двойном слепом с параллельными группами исследовании III фазы по установлению не меньшей эффективности M. Baulac et al. проводили сравнение эффективности и переносимости инициальной монотерапии зонисамидом (при приеме 1 раз в сутки) и карбамазепином пролонгированного действия (при приеме 2 раза в сутки) у пациентов в возрасте 18–75 лет с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. Набор пациентов в исследование был проведен в 120 центрах по лечению эпилепсии в Европе, Азии и Австралии. Минимальная общая длительность терапии составила 1 год. В исследовании использовали гибкий режим дозирования препарата, наиболее удобный и приемлемый в клинической практике [5].

Критерии включения определяли участие в исследовании взрослых пациентов с недавно диагностированными и непровоцируемыми эпилептическими приступами. В исследование были включены только те пациенты, у которых было зарегистрировано не менее 2 фокальных приступов (со вторичной генерализацией или без нее) или генерализованных тонико-клонических приступов без четкого фокального начала в предшествующие началу исследования 12 мес (и не менее 1 приступа – в предшествующие 3 мес). Включенные в исследование пациенты ранее не получали АЭП или могли получать лечение одним из АЭП не более 2 нед. У пациентов, ранее получавших АЭП, эти препараты были отменены до рандомизации или при необходимости (если более быстрая отмена снижала безопасность терапии) в первые 2 нед после рандомизации. Пациенты, получавшие АЭП (кроме Зонеграна) в другие периоды исследования, были исключены из анализа популяции пациентов, получающих лечение по протоколу. Всем пациентам проводилось электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование и магнитно-резонансная или компьютерная томография (за 12 мес до исследования) для исключения прогрессирующего поражения нервной системы. К критериям исключения относили признаки идиопатической генерализованной эпилепсии (на основании клинического анамнеза, характера приступов и результатов ЭЭГ), наличие в анамнезе клинически значимого или неконтролируемого в настоящее время медицинского состояния, которое могло бы повлиять на участие в исследовании (например, психическое заболевание, заболевания почек или печени, неконтролируемая гипертензия), и предшествующее лечение карбамазепином или зонисамидом. В исследование не были включены беременные и кормящие женщины, а также женщины, не использовавшие достаточно эффективную форму контрацепции. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Все пациенты ($n = 583$) были рандомизированы в группы монотерапии зонисамидом ($n = 282$) или карбамазепином ($n = 301$). Стартовая доза составила: для зонисамида – 100 мг/сут однократно, для карбамазепина – 200 мг/сут в 2 приема, с последующим титрованием до 300 мг/сут или 600 мг/сут соответственно. Далее пациенты переходили к 26–78-недельному периоду гибкого дозирования (200–500 мг/сут или 400–1200 мг/сут, в соответствии с ответом на лечение и переносимостью). При отсутствии приступов на протяжении 26 нед пациенты переходили к 26-недельной фазе поддерживающего лечения. Первичной конечной точкой была доля пациентов с достигнутой ремиссией на протяжении 26 нед или более.

Вторичными конечными точками были доля пациентов с отсутствием приступов в течение по меньшей мере 52 нед, время до начала 26-недельного и 52-недельного периодов отсутствия

приступов, а также время до отмены препарата из-за отсутствия эффективности или из-за нежелательного явления.

Безопасность и переносимость оценивали по частоте возникновения на фоне лечения нежелательных явлений, включая серьезные побочные эффекты, изменениям клинико-лабораторных, физикальных показателей и данных неврологических обследований; показателям жизненно важных функций (например, артериального давления, частоты пульса, температуры тела), а также электрокардиограммы.

Популяция всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat (ИТТ)) и популяция «оценка безопасности» включали всех больных, получивших после рандомизации по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Популяция пациентов, получивших лечение согласно протоколу, включала больных с высокой комплаентностью терапии, завершивших исследование без отклонения от протокола и включенных в анализ эффективности.

У 456 (78,2 %) из 583 пациентов, включенных в исследование, был проведен анализ первичной конечной точки (популяция больных, получивших лечение согласно протоколу: в группе зонисамида – 223, в группе карбамазепина – 233). У 177 (79,4 %) из 223 пациентов в группе зонисамида и у 195 (83,7 %) из 233 пациентов в группе карбамазепина была достигнута ремиссия на протяжении 26 нед и более. Относительное различие между препаратами составило 5,4 % (от –14,7 до 3,7 %). Нижний предел 95 % ДИ (–14,7 %) был выше относительного предела (–20 %), указанного в руководстве ПЛАЕ для исследований монотерапии при эпилепсии.

Таким образом, относительная разница между 2 видами терапии составляет 14,7 %, что ниже 20 % порога, установленного ПЛАЕ для исследований не меньшей эффективности. Несмотря на кажущиеся различия между показателями эффективности зонисамида и карбамазепина (79,4 % и 83,7 %), по относительным различиям, установленным ПЛАЕ, эти 2 режима терапии одинаково эффективны.

Доля пациентов с отсутствием приступов на протяжении 52 нед составила 67,6 % (146 из 216 пациентов) в группе зонисамида в сравнении с 74,7 % (171 из 229 пациентов) в группе карбамазепина. Абсолютное скорректированное различие между препаратами составило –7,9 % (95 % ДИ от –17,2 до 1,5). Результаты в ИТТ-популяции подтверждают результаты, полученные в популяции пациентов, принимавших лечение согласно протоколу. Доля пациентов без приступов на протяжении 52 нед составила 55,9 % (157 из 281 пациентов) в группе зонисамида в сравнении с 62,3 % (187 из 300 пациентов) в группе карбамазепина, а абсолютное различие между группами составило –7,7 % (95 % ДИ от –16,1 до 0,7).

В популяции пациентов, получивших лечение согласно протоколу, медиана времени до ремиссии приступов длительностью 26 нед составила 204 дня в обеих группах лечения (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,75–1,14). Медиана времени до ремиссии приступов длительностью 52 нед составила 381 день в обеих группах (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,70–1,11). Результаты в ИТТ-популяции существенно не различались. Медиана времени до наступления отсутствия приступов длительностью 26 нед составила 205 дней в группе зонисамида и 204 дня в группе карбамазепина (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,75–1,11), медиана времени до наступления ремиссии длительностью 52 нед составила 381 день (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,67–1,04). Логарифмический ранговый тест не выявил значимых различий между группами.

Частота нежелательных явлений составила 60 % в группе зонисамида и 62 % в группе карбамазепина. Частота серьезных нежелательных явлений: 5 % и 6 % соответственно. Частота нежелательных явлений, которые привели к преждевременной отмене терапии: 11 % и 12 % соответственно.

Результаты исследования показали, что зонисамид не менее эффективен по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением (с учетом того, что карбамазепин является наиболее общепризнанным препаратом сравнения монотерапии у пациентов с впервые диагностированными фокальными приступами) и может применяться в качестве инициальной монотерапии у пациентов с впервые диагностированной фокальной эпилепсией [5].

Важно отметить, что в рекомендациях ILAE (2013) зонисамид (наряду с леветирацетамом, карбамазепином и фенитоином) в настоящее время отнесен к уровню доказательности А по эффективности в монотерапии фокальных приступов [20].

Оценка эффективности в исследованиях длительной монотерапии зонисамидом

Результаты исследований показывают сохранение эффективности и хорошую переносимость длительной монотерапии зонисамидом [25].

W.A. Tosches, J. Tisdell (2006) изучали эффективность и безопасность длительной терапии зонисамидом в качестве монотерапии или дополнительной терапии при эпилепсии. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных при исследовании 112 взрослых пациентов, получавших зонисамид; 90 пациентов ($n = 45$ – монотерапия, $n = 45$ – дополнительная терапия) получали зонисамид как минимум 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 (3–46 мес), средняя доза зонисамида – 324 мг в день. У 38

(42 %) из 90 пациентов ($n = 25$ – монотерапия, $n = 13$ – дополнительная терапия) была достигнута ремиссия, и еще у 26 (29 %) пациентов ($n = 9$ – монотерапия, $n = 17$ – дополнительная терапия) достигнута 50 % редукция частоты приступов при последнем катамнестическом визите. У 30 (27 %) из 112 пациентов отмечены легкие или умеренно выраженные нежелательные явления, такие как снижение веса (5,4 %), усталость (4,5 %) и седативный эффект (2,7 %). Таким образом, исследование показало безопасность и хорошую переносимость длительной терапии зонисамидом в качестве монотерапии или дополнительной терапии [41].

G. Zaccara, L.M. Specchio (2009) представили обзор эффективности и переносимости длительной терапии зонисамидом. В анализ включены данные, полученные в 9 открытых исследованиях применения зонисамида в качестве дополнительной терапии или монотерапии эпилепсии продолжительностью не менее 6 мес. Доля пациентов, продолжавших терапию зонисамидом после 1 года лечения, варьировала от 45 до 65 %. Доля пациентов, достигших редукции приступов на 50 % и более 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 [46].

K. Fukushima и M. Seino (2006) анализировали истории болезни пациентов ($n = 77$), получающих зонисамид в монотерапии на протяжении 6–180 мес (май 1985 г. – декабрь 2003 г.). У 49 (64 %) пациентов была достигнута редукция частоты приступов на 50 % и более, у 38 (49 %) частота приступов уменьшилась на 75 % и более, у 18 (24 %) пациентов достигнута ремиссия – длительность катамнестического наблюдения составила от 6 до 180 (в среднем – $80,6 \pm 43,6$) мес, 38 (49 %) пациентов продолжали получать зонисамид в монотерапии в декабре 2003 г. Доля пациентов с редукцией приступов на 75 % и более 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; в том числе 60 % у пациентов с фокальной эпилепсией и 50 % у взрослых пациентов. Авторами был сделан вывод, что эффективность зонисамида в процессе длительного применения (до 180 мес) не снижается [18].

S.P. Park et al. (2007) провели ретроспективное исследование эффективности и переносимости зонисамида при длительной монотерапии (не менее 6 мес) на основании данных историй болезни пациентов. В анализ включены пациенты ($n = 60$), получавшие зонисамид в среднем в течение 19,8 мес (6–37 мес); средняя доза зонисамида составила 255 мг в день (100–500 мг в день). У 27 (45 %) пациентов достигнута ремиссия и еще у 20 (33 %) – уменьшение частоты приступов на 50 % и более на момент последнего наблюдения. Получен хороший эффект в отношении фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее, в то время как сложные фокальные приступы хуже поддавались лечению. Зафиксированные побочные явления были легкой или умеренной степени, включали нарушение памяти, дефицит внимания и снижение веса [37].

Безопасность и переносимость зонисамида в лечении эпилепсии

Многие авторы указывают, что по сравнению с другими АЭП зонисамид отличается относительной безопасностью и хорошей переносимостью [6, 40, 48]. При правильной тактике ведения нежелательные явления могут быть сведены к минимуму [4]. Как правило, нежелательные явления при приеме зонисамида легко или умеренно выражены [6]. Профиль побочных эффектов зонисамида хорошо изучен.

При проведении анализа объединенных данных контролируемых и открытых исследований у пациентов с фокальными эпилептическими приступами отмечена хорошая переносимость зонисамида и низкая частота побочных эффектов, которые, как правило, встречаются со стороны центральной нервной системы легкой степени выраженности [35, 36]. Нежелательные явления чаще всего включают сонливость, головокружение и анорексию [15]. По данным J. Janszky, наиболее распространенные нежелательные явления зонисамида связаны с центральной нервной системой и встречаются в 19 % случаев, включая сонливость, головокружение и усталость [22].

Камни в почках и олигогидроз – специфические нежелательные явления зонисамида [22], однако частота развития нефролитиаза очень низкая [3]. В США зарегистрировано 12 случаев развития камней в почках, в Японии за более чем 20-летний период применения зонисамида частота этого побочного эффекта остается крайне низкой [15]. 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, увеличив объем употребляемой жидкости и избегая перегревания [47].

Риск осложнений со стороны почек и нефролитиаза многократно повышается при комбинации препаратов, ингибирующих карбоангидразу, и кетогенной диеты [47].

Кожные аллергические реакции встречаются очень редко [3], однако у больных с аллергическими реакциями на сульфонамидсодержащие препараты повышен риск появления кожной сыпи при приеме зонисамида [39, 47].

В качестве одного из побочных эффектов в клинических исследованиях зонисамида было отмечено снижение веса. Снижение аппетита и веса может рассматриваться как желательный побочный эффект у взрослых пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, проводились исследования, доказывающие эффективность зонисамида в лечении избыточного веса [19, 22].

Переносимость зонисамида улучшается при более медленном титровании дозы препарата [6].

По оценке экспертов, полученные клинические данные показали, что зонисамид – перспективный препарат не только как добавочный при фокальных формах эпилепсии у взрослых, но и в качестве препарата первого выбора в монотерапии, он характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью, в том числе при длительном приеме [25, 26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата – зонегран (зонисамид) – в лечении эпилепсии (обзор литературы). Рус журн дет неврол 2012;7(2):13–34.
2. Afra P., Adamolekun B. Update on once-daily zonisamide monotherapy in partial seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:493–8.
3. Arzimanoglou A., Rahbani A. Zonisamide for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006;6(9):1283–92.
4. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 2:S3–9.
5. Baulac M., Brodie M.J., Patten A. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11(7):579–88.
6. Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2007;75(2–3):75–83.
7. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(4):230–40.
8. Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action. *Expert Rev Neurother* 2004;4(6):935–43.
9. Brodie M.J. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 2:S11–6.
10. Brodie M.J. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure* 2004;13 Suppl 1: S66–70.

ООО «Эйсай» 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 материала – Zonegran – RU0021

Дата выпуска – май 2014

Данная информация предоставлена компанией ООО «Эйсай» в качестве информационной поддержки врачам. Информация, относящаяся к какому-либо лекарственному препарату (ам) может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением любого из упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с полной утвержденной инструкцией по применению

