

EDN: LFWOFB

УДК 616.8-00

DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_101



ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОНИСАМИДА В ПРАКТИКЕ ЭПИЛЕПТОЛОГА: АКЦЕНТ НА БЕЗОПАСНОСТЬ

Наталья Евгеньевна Иванова¹

ivanova_n_e@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0003-2790-0191, SPIN-код: 1854-7827

Константин Александрович Самочерных¹

samochernykh_ka@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-5295-4912, SPIN-код: 4188-9657

Нина Олеговна Деньгина¹

dengina_no@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0003-2667-7717, SPIN-код: 4005-6506

Дмитрий Юрьевич Шалыгин¹

shalygin_dyu@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-6350-4060, SPIN-код: 9566-0463

Галина Вячеславовна Одинцова¹

odintsova_gv@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-7186-0054, SPIN-код: 1303-4651

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191025)

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время в России зарегистрировано 23 антиэпилептических препарата (АЭП) с разными механизмами действия, имеющие различный профиль эффективности и безопасности/переносимости. В клинических рекомендациях нет четких параметров для выбора конкретного препарата при фокальной эпилепсии – решение о схеме АЭП оставлено на усмотрение специалиста. В такой ситуации важным является комплексный подход к выбору АЭП с учетом не только эффективности, но и переносимости, особенно у фармакорезистентных больных.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность, переносимость и особенности применения Зонисамида в повседневной клинической практике у пациентов различных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Дизайн исследования – обзор фармакокинетических показателей Зонисамида по данным литературы и собственного анализа данных пациентов в структуре ретроспективного наблюдательного когортного исследования.

В исследование включены 50 пациентов с эпилепсией, получавшие медикаментозную терапию Зонисамидом, в двух возрастных группах: 1-я группа (взрослый возраст) – 37 пациентов, 2-я группа (детский возраст, 6 лет – 17 лет 11 месяцев) – 13 пациентов. Возрастной критерий в детской группе выбран с учетом разрешенного минимального возраста применения Зонисамида – 6 лет и старше.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст в когорте – (29,8±12,5) года. Соотношение «мужчин : женщин» – 1:1,2. Длительность заболевания в когорте – (16,2±10,8) года (в 1-й группе – (19,7±10,1), во 2-й – (6,1±4,4)). В 12 % Зонисамид использовался в монотерапии, в политерапии – в 88 %. Средняя дозировка у взрослых составила 301,6 мг/сут., у детей – 182,7 мг/сут. В когорте в политерапии преобладало сочетание Зонисамида с Леветирацитамом, далее – с вальпроевой кислотой и Лакосамидом по убывающей.

Положительный ответ на терапию отмечался у 36 (71 %) пациентов. Отсутствие эффекта или недостаточная эффективность (снижение частоты приступов менее чем на 50 %) – у 14 (29 %) пациентов, однако 40 % из них отметили положительную динамику по снижению тяжести и (или) продолжительности приступов.

Побочные действия препарата отмечались у 15 (30 %) человек. Отмена препарата из-за непереносимости произошла в 2 (4 %) случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Зонисамид применяется при широком спектре эпилепсий – от идиопатических фокальных эпилепсий до фармакорезистентных эпилепсий у пациентов нейрохирургического профиля. Побочные эффекты Зонисамида встречаются менее чем у третьей части пациентов, имеют легкую и среднюю степени тяжести.

Ключевые слова: эпилепсия, Зонисамид, фармакорезистентность, побочное действие, сонливость, снижение аппетита

Для цитирования: Иванова Н. Е., Самочерных К. А., Деньгина Н. О., Шалыгин Д. Ю., Одинцова Г. В. Особенности применения Зонисамида в практике эпилептолога: акцент на безопасность // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 2. С. 101–111. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_101.

SPECIAL FEATURES OF THE USE OF ZONISAMIDE IN THE PRACTISE
OF AN EPILEPTOLOGIST: FOCUS ON SAFETY**Natalia E. Ivanova**¹

ivanova_n_e@almazovcentre.ru orcid.org/0000-0003-2790-0191, SPIN-code: 1854-7827

Konstantin A. Samochernykh¹

samochernykh_ka@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-5295-4912, SPIN-code: 4188-9657

Nina O. Dengina¹

dengina_no@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0003-2667-7717, SPIN-code: 4005-6506

Dmitrii Yu. Shalygin¹

shalygin_dyu@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-6350-4060, SPIN-code: 9566-0463

Galina V. Odintsova¹

odintsova_gv@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-7186-0054, SPIN-code: 1303-4651

¹ Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (12 Mayakovskogo street, St. Petersburg, Russian Federation, 191025)**Abstract****INTRODUCTION.** Currently, 23 AEDs with different mechanisms of action and different efficacy and safety/tolerability profiles are authorised in Russia. Clinical guidelines do not provide clear parameters for the choice of a particular drug in focal epilepsy – the decision on the AED regimen is at the discretion of the specialist. In such a situation, a comprehensive approach to AED selection is important, taking into account not only efficacy but also tolerability, especially in pharmacoresistant patients.**AIN.** To evaluate the efficacy, tolerability and peculiarities of Zonisamide use in daily clinical practice in patients of different age groups.**MATERIALS AND METHODS.** The study design was a review of the pharmacokinetic parameters of Zonisamide according to the literature and our own analysis of patient data in the structure of a retrospective observational cohort study. The study included patients with epilepsy receiving drug therapy with Zonisamide in 2 age groups: 1 gr. – adults up to 37 patients, 2 gr. – paediatrics (6 years – 17 years 11 months) – 13 patients. The age criterion in the paediatric group was chosen taking into account the authorised minimum age of administration of Zonisamide: 6 years and older.**RESULTS.** The mean age in the cohort was 29.8±12.5 years. The male:female ratio was 1:1.2. The duration of disease in the cohort was 16.2±10.8 years (in group 1 = 19.7±10.1, in group 2 = 6.1±4.4). Zonisamide was used as monotherapy in 12 % and as polytherapy in 88 %. The average dosage in adults was – 301.6 mg/d. and in children – 182.7 mg/d. In the cohort, the combination of Zonisamide with levetiracetam dominated in polytherapy, followed by valproic acid and lacosamide in descending order.

A positive response to the therapy was observed in 36 (71 %) patients. Lack of efficacy or insufficient efficacy (less than 50 % reduction in seizure frequency) was observed in 14 (29 %) patients, but 40 % of them reported positive dynamics in the reduction of seizure severity and/or duration.

Adverse drug reactions were reported in 15 people. The average distribution of adverse drug reactions per person was 1.3. Discontinuation of the drug due to intolerance occurred in 2(4 %) cases.

CONCLUSION. Zonisamide is used in a wide range of epilepsies: from idiopathic focal epilepsies to pharmacoresistant epilepsies in neurosurgical patients. Side effects of Zonisamide occur in less than one third of patients and are of mild to moderate severity.**Keywords:** epilepsy, zonisamide, pharmacoresistance, side effect, somnolence, decreased appetite**For citation:** Ivanova N. E., Samochernykh K. A., Dengina N. O., Shalygin D. Yu., Odintsova G. V. Special features of the use of Zonisamide in the practise of an epileptologist: focus on safety. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov.* 2024;XVI(2):101–111. DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_101.**Введение**

Медико-социальное значение эпилепсии направлено на широкое определение целей лечения – достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (нервно-психических, соматических и др.); обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов; сохранение оптимального качества жизни. В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения приняла Межсекторальный глобальный план действий по эпилеп-

сии и другим неврологическим расстройствам (IGAP) на 2022–2023 гг. с включением каскадной цели «Эпилепсия 90-80-70». Поставлены три основные цели на период до 2031 г.:

1) 90 % всех людей с эпилепсией знают о своем диагнозе как о поддающемся лечению заболевании головного мозга;

2) 80 % людей с диагнозом «Эпилепсия» имеют доступ к соответствующим недорогим и безопасным противосудорожным антиэпилептическим препаратам (АЭП);

3) 70 % людей с эпилепсией, получающих лечение, достигают адекватного контроля приступов.

Скачок в развитии фармакологии эпилепсии с 90-х гг. прошлого века, с одной стороны, расширил спектр применения АЭП; с другой стороны, внедрение в практику большого количества препаратов затруднило индивидуализированный выбор [1]. Примерно от 60 до 70 % людей с эпилепсией достигают длительной ремиссии приступов, и большинство из них достигают этой ремиссии вскоре после начала лечения противоэпилептическими препаратами [2]. Большинство людей с эпилепсией лечатся одним антиэпилептическим препаратом (монотерапия) [3]. Несмотря на большое разнообразие старых и новых противоэпилептических препаратов на рынке, около 30 % людей с эпилепсией не избавляются от приступов при медикаментозном лечении [4]. Это серьезное бремя для индивидуального и общественного здравоохранения [5]. У большинства этих труднокурабельных пациентов наблюдаются фокальные судороги [6]. В таких случаях в лечении применяется политерапия, и важно учитывать особенности взаимодействия АЭП. Фармакорезистентная эпилепсия является показанием к хирургическому лечению, и оптимизация антиэпилептического лечения с применением АЭП нового поколения входит в программу прехирургической подготовки.

В настоящее время в России зарегистрировано 23 АЭП с разными механизмами действия, имеющих различный профиль эффективности и безопасности/переносимости. Основные принципы терапии эпилепсии: выбор АЭП в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии/эпилептического синдрома, стартовая монотерапия, альтернативная монотерапия, рациональная политерапия, принципы комбинирования АЭП и др. Согласно отечественным Клиническим рекомендациям по эпилепсии 2022 г., начинать лечение взрослым пациентам с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) допускается с вальпроевой кислоты, Габапентина, Зонисамида, Карбамазепина, Лакосамида, Ламотриджина, Леветирацетама, Окскарбазепина, Примидо-

на, Топирамата, Фенитоина, Фенобарбитала, Эсликарбазепина в виде монотерапии с целью прекращения приступов [7]. Однако в клинических рекомендациях нет четких параметров для выбора конкретного препарата при фокальной эпилепсии – решение о схеме АЭП оставлено на усмотрение специалиста. Поскольку эффективность противоэпилептических препаратов часто эквивалентна, выбор АЭП определяется профилем безопасности АЭП и коморбидных состояний пациентов.

Важным является комплексный подход к выбору АЭП с учетом эффективности и переносимости, особенно у фармакорезистентных больных.

Цель исследования – оценить эффективность, переносимость Зонисамида и особенности его применения в повседневной клинической практике.

История, механизм действия, фармакокинетика и показания к назначению Зонисамида

Зонисамид был обнаружен Serendipity в 1974 г. во время рутинного тестирования производных 1,2-бензизоксазола при психических расстройствах. Эксперименты на животных выявили его противоэпилептические свойства. После открытия Зонисамида тестирование на нескольких моделях животных показало, что он проявляет противосудорожную активность, такую же мощную, как Фенобарбитал и Карбамазепин, но большую, чем Фенитоин [8].

Зонисамид блокирует потенциалозависимые натриевые и кальциевые ионные каналы Т-типа. Он усиливает ГАМК-опосредованное ингибирование за счет увеличения пресинаптического высвобождения ГАМК и ингибирования его обратного захвата из синаптической щели. Он также снижает вызванное глутаматом возбуждение и является слабым ингибитором карбоангидразы. Зонисамид эффективен как при генерализованных, так и при фокальных приступах, что делает его вариантом лечения большинства типов эпилептических приступов [9].

Зонисамид метаболизируется в печени путем как ацетилирования, так и восстановления до метаболита 2-сульфамойлацетилфе-

нола, который опосредуется СYP3A4. Зонисамид не ингибирует ни изофермент цитохрома P450, ни UDP-глюкуронилтрансферазу, поэтому он не влияет на уровни других АЭП в сыворотке крови. Другие АЭП могут назначаться одновременно с Зонисамидом без коррекции дозы [8]. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,4–3,6 ч. Одновременный прием пищи увеличивает t_{\max} , но не снижает степень всасывания. Период полувыведения ZNS из плазмы крови очень велик и составляет в среднем 60 ч. Время до устойчивого состояния составляет 10–14 дней [10]. Обычная поддерживающая доза для взрослых с эпилепсией составляет 200–500 мг/сут. [11]. Профиль безопасности характеризуется побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, нервно-психических и когнитивных функций [9].

Доклинические исследования Зонисамида продемонстрировали нейропротекторные механизмы, не наблюдаемые при других АЭП, включая активность по удалению свободных радикалов, защиту от вызванного глутаматом повреждения нейронов и уменьшение гипоксически-ишемического повреждения головного мозга. Эффекты Зонисамида на дофаминергическую систему и ингибирование кальциевых каналов Т-типа также могут приводить к клиническому улучшению нарушений сна, боли и мигрени.

Зонисамид эффективен в монотерапии фокальной эпилепсии, однако ранее доступность Зонисамида ограничивало отсутствие препарата в льготном обеспечении, что значительно снижало частоту его использования в клинической практике. В настоящий период времени Зонисамид внесен в региональную льготу в Санкт-Петербурге, что расширило возможности его применения.

Однако особенности применения Зонисамида в детской и взрослой практике исследованы недостаточно.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Обзор фармакокинетических показателей Зонисамида по данным литературы и ретроспективное наблюдательное когортное исследование. Работа выполнена в Российском научно-исследовательском нейро-

хирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова – филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (НМИЦ) по плану ГЗ № 122011900530-8 в 2023–2024 гг. В исследование включены 50 пациентов с верифицированным диагнозом «Эпилепсия». Диагноз установлен на основе рекомендаций Международной противосудорожной лиги и Клинических рекомендаций Российской Федерации 2022 г. «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». Объект исследования – эпилепсия. Предмет исследования – Зонисамид в клинической практике.

Обзор литературы. Предметом исследования являлись научные работы, посвященные применению Зонисамида при эпилепсии. Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Web of Science) за 2017–2024 гг. В качестве ключевых слов использованы: «эпилепсия», «зонегран», «зонисамид». В первичный анализ включено 50 публикаций; тезисы и экспериментальные работы на животных исключены из дальнейшего анализа. В окончательный анализ включено 16 статей, посвященных проблеме применения Зонисамида при эпилепсии, отобранных по принципу оригинальности и широты области исследования. Проведен аналитический обзор исследований по проблеме. В междисциплинарную научную аналитическую группу вошли научные сотрудники, врачи профильных специальностей.

Пациенты. В исследование включены 50 пациентов с эпилепсией, получавших медикаментозную терапию Зонисамидом, в двух возрастных группах: 1-я группа (взрослый возраст) – 37 пациентов, 2-я группа (детский возраст, 6 лет – 17 лет 11 месяцев) – 13 пациентов. Возрастной критерий в детской группе выбран с учетом разрешенного минимального возраста применения Зонисамида.

Критерии включения:

- 1) подписанная форма информированного согласия;
- 2) установленный диагноз «Эпилепсия»;
- 3) возраст пациентов мужского и женского пола на момент подписания формы инфор-

Таблица 1. Классификация и определение степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство – нежелательная побочная реакция»

Table 1. Classification and determination of the degree of certainty of the cause-effect relationship “medicinal product – adverse drug reaction”

А	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной
В	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, т. е. она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных
О	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.)

мированного согласия – от 6 до 50 лет включительно;

4) доступность катамнеза;

5) прием Зонисамида в стартовой или последующей схеме лечения.

Критерии невключения:

1) наличие соматической патологии, утяжеляющей состояние пациента и ухудшающей общий прогноз.

Критерии исключения:

1) наличие приступов неэпилептического происхождения;

2) отказ от любого коммуникативного акта, прекращение коммуникации.

Все пациенты прошли необходимые исследования на предмет соответствия критериям включения/исключения. Критерии включения/исключения были выбраны для обеспечения безопасности пациентов и достоверности полученных данных.

Исследованы демографические, клинические показатели (возраст дебюта эпилепсии, длительность эпилепсии, этиология, тип приступов). Данные о начале заболевания, развитии болезни и лечении были получены из представленной медицинской документации, также при сборе анамнеза – интервью с пациентами и их родственниками.

Эффективность препарата оценивалась по шкале: нет эффекта, ухудшение, респонде-

ры – уменьшение приступов на 50 % и более, на 75 % и более, 100 %-й контроль приступов при монотерапии, 100 %-й контроль приступов при политерапии. Дополнительно введен критерий снижения тяжести и длительности приступов.

Безопасность препарата исследована при моно- и политерапии, переносимость – при сочетании с другими АЭП. Побочные явления оценивались по показателям профиля безопасности с учетом очень частых и частых осложнений по данным инструкции к препарату. Для подтверждения достоверности связи «лекарство – нежелательная побочная реакция» использовалась упрощенная классификация Европейского Союза, называемая «система АВО». В данной классификации выделяется только три степени достоверности (табл. 1).

Этические аспекты. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова (протокол № 04-22 от 18 апреля 2022 г.)

Методы статистического анализа. Использована описательная статистика: программа SPSS 29.0.10. Основные используемые показатели описательной статистики – процентная доля, среднее и стандартное отклонение, минимум и максимум. Качественные данные описаны в виде частот и процентов. Критерии достоверности $p=0,05$.

Результаты исследования

Применение Зонисамида в клинической практике: акцент на переносимость и побочные явления. В исследование включены 50 пациентов с эпилепсией в двух группах: 1-я группа (старше 18 лет) – 37 взрослых, 2-я группа (до 18 лет) – 13 детей.

Демографические показатели. Средний возраст в когорте – $(29,8 \pm 12,5)$ года (минимум – 6 лет, максимум – 62 года). Соотношение мужчин и женщин в когорте – 5:10 (1:2) (табл. 2).

В 1-й группе (пациенты взрослого возраста, $n=37$) средний возраст составил $(35,9 \pm 8,9)$ года, соотношение мужчин и женщин – 23:27 (1:1,2). Преобладали пациенты трудоспособного возраста, женщины в позднем репродуктивном возрасте.

Таблица 2. Демографические характеристики в группах и когорте

Table 2. Demographic characteristics in groups and cohort

Признак	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=13)	Когорта (n=50)
Распределение по возрасту			
Средний возраст, лет	(35,9±8,9)	(12,1±4,1)	(29,8±12,5)
Минимум, лет	19	6	6
Максимум, лет	62	18	62
Распределение по полу			
Мужчины	13	10	23
Женщины	24	3	27

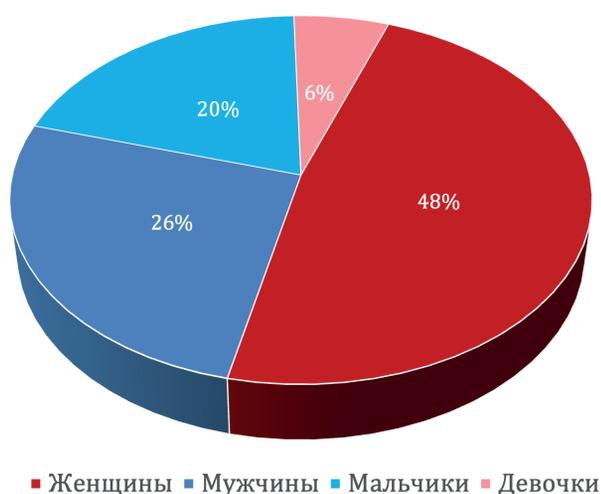


Рис. 1. Половозрастное распределение пациентов в когорте
Fig. 1. Gender and age distribution of patients in the cohort

Во 2-й группе (пациенты до 18 лет, n=13) средний возраст составил (12,1±4,1) года; соотношение «мальчики : девочки» = 10:3. Половозрастное распределение показано на рис. 1.

Клинические показатели. Длительность заболевания в когорте составила (16,2±10,8) года (минимум – 6 месяцев, максимум – 42 года), в 1-й группе – (19,7±10,1) года, во 2-й группе – (6,1±4,4) года. При этом средний возраст дебюта заболевания в когорте составил (12,0±9,3) года, в группах – (14,2±9,9) и (5,9±3,1) года соответственно.

Длительность заболевания является негативным фактором, снижающим вероятность положительного ответа не только на введение нового АЭП, но и на хирургическое лечение эпилепсии. Распределение пациентов по длительности заболевания показано на рис. 2.

В исследовании преобладали фокальные эпилепсии структурной этиологии (табл. 3).

Особенности применения в политерапии. У 12 % пациентов Зонисамид применялся в монотерапии, у 88 % пациентов – в качестве одного из компонентов политерапии у детей и взрослых, у которых не было достаточного контроля приступов текущей терапией антиэпилептическими препаратами. Пациенты принимали Зонисамид в дозе 50–500 мг/сут. В моно- или в составе комбинированной терапии доза Зонисамида у взрослых составляла 50 мг/сут. с увеличением до 100 мг через неделю и с последую-

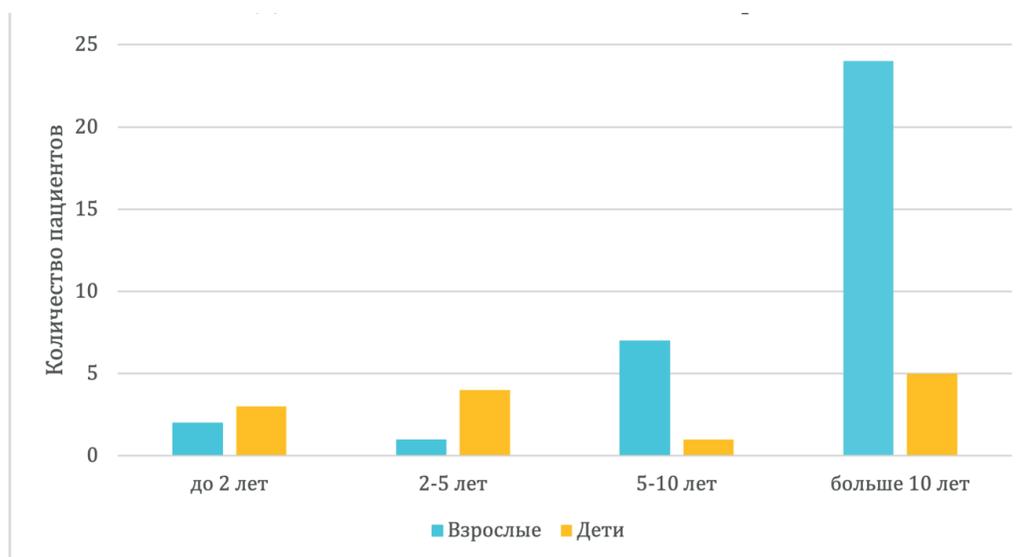


Рис. 2. Длительность заболевания в когорте
Fig. 2. Duration of disease in the cohort

Таблица 3. Клинические характеристики в группах и когорте**Table 3. Clinical characteristics in groups and cohort**

Признак	1-я группа (n=37)		2-я группа (n=13)		Когорта (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тип течения фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ)						
Дебют	0	0	0	0	0	0
Не-ФРЭ	3	8	6	47	9	18
Рецидивирующе-ремитирующее ФРЭ	20	54	2	15	22	44
Прогрессирующее ФРЭ	14	38	5	38	19	38
Длительность заболевания						
Средняя длительность	(19,7±10,1) года		(6,1±4,4) года		(16,2±10,8) года	
Минимум	1 год		6 месяцев		6 месяцев	
Максимум	42 года		12 лет		42 года	
Дебют заболевания						
Средний возраст	(14,2±9,9) года		(5,9±3,1) года		(12,0±9,3) года	
Минимум	1 год		1 год 7 месяцев		1 год	
Максимум	40 лет		10 лет		40 лет	

щей титрацией – по 100 мг каждые 1–2 недели с учетом клинического ответа и толерантности к оптимальной дозе. Начальная доза Зони-

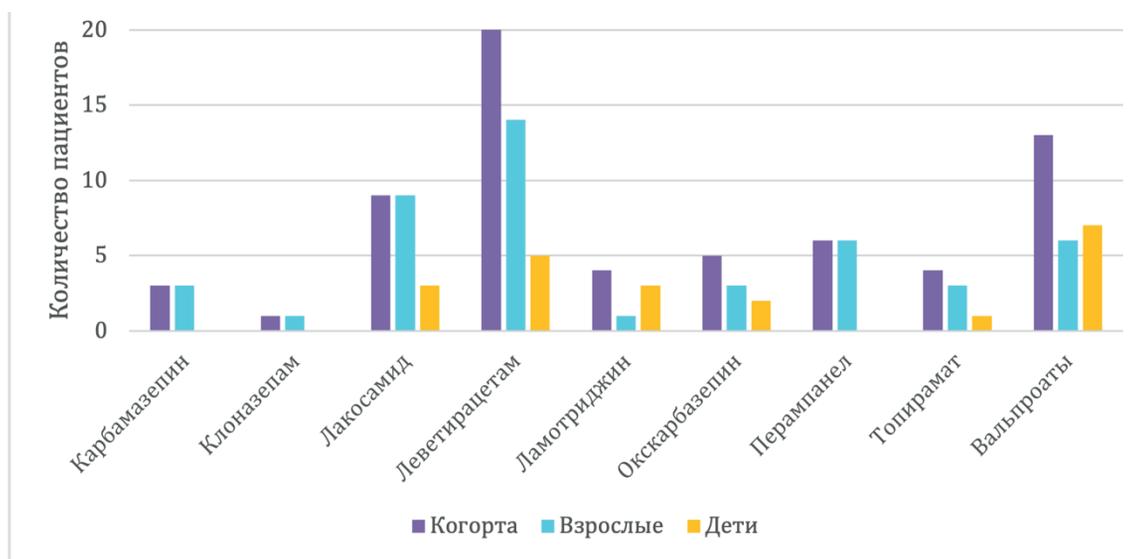
самида у детей составляла 1 мг/кг в сутки (однократно) в 1-ю неделю с последующим увеличением на 1 мг/кг с двухнедельными интервалами до 6 до 8 мг/кг в сутки (однократно).

В когорте в политерапии преобладало сочетание Зонисамида с Леветирацитамом, далее – с вальпроевой кислотой и Лакосамидом по убывающей. В группах частота применения ведущих АЭП различалась. В группе взрослых основную тройку часто сочетаемых АЭП составили Леветирацитам, Лакосамид и вальпроаты. У детей – вальпроаты, Леветирацитам и Лакосамид (рис. 3).

Назначение Зонисамида в первой монотерапии проведено в 2 %, в альтернативной монотерапии – 14 %. С учетом профиля нейрохирургического института, в когорте преобладали пациенты с длительным течением эпилепсии и применением в анамнезе большого количества АЭП как старого, так и нового поколений.

Средняя назначаемая доза Зонисамида составила в когорте 267,2 мг/сут., в группах – 301,6 мг/сут. у взрослых и 182,7 мг/сут. у детей.

Эффективность. Положительный ответ на терапию отмечался у 36 (71 %) пациентов. Отсутствие эффекта или недостаточная эффективность (снижение частоты приступов менее чем на 50 %) – у 14 (29 %) пациентов, однако 40 % из них отметили положительную динамику по снижению тяжести и (или) продолжительности приступов.

**Рис. 3.** Варианты сочетания Зонисамида в политерапии по данным анамнеза**Fig. 3.** Variants of Zonisamide combination in polytherapy according to medical history

Переносимость и побочные явления. Побочные явления оценивались по показателям профиля безопасности с учетом очень частых и частых осложнений по данным инструкции к препарату (табл. 4).

Таблица 4. Побочные действия Зонисамида

Table 4. Zonisamideside effects

Признак	1-я группа, взрослые (n=37)	2-я группа, дети (n=13)	Когорта (n=50)	Соотношение % в группах (группа 1 / группа 2)
Снижение аппетита	3	4	7	8,1 / 30,7
Снижение веса	2	0	2	5,4 / 0
Раздражительность	1	0	1	2,7 / 0
Депрессия	1	0	1	2,7 / 0
Бессонница/сонливость	3	0	3	8,1 / 0
Атаксия	0	0	0	0 / 0
Ухудшение памяти	1	0	1	2,7 / 0
Расстройство внимания	0	0	0	0 / 0
Диплопия, нистагм	0	0	0	0 / 0
Боли в животе	2	0	2	5,4 / 0
Усталость	1	0	1	2,7 / 0
Другое	0	1	1	0 / 7,7
Итого	14	5	19	

Нежелательные явления препарата отмечались у 30 % участников. Среднее распределение побочного эффекта на человека составило 1,3.

Среди побочных явлений доминировали сонливость и снижение аппетита. Сонливость – это явный побочный эффект, а снижение аппетита и веса у пациентов с ожирением и избыточной массой тела относится к ложным побочным действиям препарата, что можно рассматривать как дополнительный положительный эффект. Снижение аппетита не доходило до степени анорексии, ни в одном случае не было отмены препарата по данной причине, во всех случаях отмечалась легкая степень по оценке пациентов. Сыпь в наблюдаемой когорте при вводе и применении препарата не отмечалась.

Отмена препарата из-за непереносимости произошла в 2 (4 %) случаях: у мужчины 60 лет с эпилепто-обусловленной височной эпилепсией и сопутствующей соматической патологией из-за плохой переносимости на фоне ухудшения соматического статуса, у женщины 27 лет с лобной эпилепсией при ленточной гетеротопии серого вещества из-за нарастания раздражительности и депрессии при добавлении Зонисамид третьим препаратом в политерапии. Пациенты отнесены к группе неэффективности препарата из-за непереносимости.

В других случаях отмены препарата проводились при достижении 100 %-й ремиссии и отнесены к соответствующей группе эффективности: во взрослой группе при планировании беременности и плановом переходе на монотерапию в период прегравидарной подготовки у женщин, у детей отмены препарата во всех случаях наблюдались при переходе на монотерапию при ремиссии эпилепсии на политерапии.

Обсуждение

В исследовании выявлено, что Зонисамид применялся в разнородной когорте пациентов с преобладанием фармакорезистентных форм заболевания. В когорте преобладало использование Зонисамида как одного из компонентов политерапии эпилепсии в связи со специализацией Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова на хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии, что и определило особенность когорты. Это же явилось причиной деления эпилепсии на типы течения с выделением двух вариантов фармакорезистентной эпилепсии: 1-й тип ФРЭ – рецидивирующе-ремиттирующий и 2-й тип ФРЭ – прогрессирующий, как наиболее тяжелый. В детской когорте 2-й тип представлен эпилептическими энцефалопатиями, во взрослой – наблюдается у пациентов нейрохирургического профиля с длительным течением заболевания. Преобладание пациентов с ФРЭ позволило более полно оценить параметры взаимодействия АЭП и побочные эффекты Зонисамида. Зонисамид показал хорошую переносимость даже в группе тяжелых больных.

Исследования безопасности Зонисамида проводились в сравнении с базовыми АЭП в клинических исследованиях. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования III фазы «Долгосрочная безопасность и эффективность монотерапии Зонисамидом в сравнении с Карбамазепином для лечения парциальных судорог у взрослых с впервые диагностированной эпилепсией» показали, что монотерапия Зонисамидом один раз в сутки продемонстрировала благоприятную долгосрочную безопасность и поддержание эффективности при лечении парциальных судорог у взрослых с впервые диагностированной эпилепсией [12].

Результаты открытого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы в детской популяции продемонстрировали, что дополнительная терапия Зонисамидом хорошо переносится и эффективна при назначении педиатрическим пациентам с фокальной эпилепсией в течение периода лечения более одного года, при этом никаких новых или неожиданных проблем с безопасностью не возникло, и не было никаких признаков какого-либо негативного воздействия на долгосрочный рост и развитие [13].

При выборе начальной терапии эпилепсии решение должно быть подтверждено исследованиями, которые включают в себя как результаты лечения, так и затраты. В исследованиях было показано, что Зонисамид имеет более выгодное соотношение затрат и эффективности, чем Леветерацитам, для лечения впервые диагностированной фокальной эпилепсии в сербской среде [14].

В обновленных рекомендациях Американской академии неврологии (AAN) и Американского общества эпилепсии (AES) 2018 г. представлены доказательства в поддержку использования Зонисамида для снижения частоты приступов как при впервые возникшей, так и при резистентной фокальной эпилепсии [15].

Зонисамид является противосудорожным препаратом с множественными механизмами действия на нейрональную ткань, благодаря которому достигается контроль приступов более чем у 80 % пациентов с впервые возникшей фокальной эпилепсией и у 6,2–18,1 % пациентов

с фокальными приступами, неадекватно контролируемые с помощью первичной терапии линейными противосудорожными средствами [10].

Зонисамид имеет установленный профиль безопасности с распространенными документированными побочными эффектами и известными стратегиями их нивелирования. До 10 % пациентов, принимающих Зонисамид, могут иметь проблемы с потерей веса и более 10 % – с раздражительностью, спутанностью сознания или депрессией, а длительная терапия может иметь риск возникновения нефролитиаза не более чем у 1,2 % пациентов [10].

В нашем исследовании аналогичные проблемы с весом и аффективными нарушениями наблюдались у 8 % пациентов.

Таким образом, исследование переносимости Зонисамида в когорте пациентов с преимущественно фармакорезистентной эпилепсией продемонстрировало благоприятный профиль безопасности. Низкий потенциал межлекарственных взаимодействий Зонисамида дает возможность сочетать его с другими АЭП. В целом, по данным литературы, Зонисамид имеет благоприятный профиль безопасности. По данным нашего анализа пациентов, Зонисамид хорошо переносился и продемонстрировал высокую эффективность даже в случаях фармакорезистентных форм при применении средних терапевтических доз (взрослые – 300 мг/сут., дети – 6–8 мг/кг/массы тела) с фокальными приступами с/без вторичной генерализации. Зонисамид может быть препаратом выбора для монотерапии и дополнительной терапии для пациентов с низкой комплаентностью, с избыточным весом, с риском аггравации; коморбидных пациентов, получающих терапию сопутствующих заболеваний [16, 17].

Выводы

1. Зонисамид имеет широкий спектр применения – от идиопатических фокальных эпилепсий до эпилептических энцефалопатий в детском возрасте и прогрессирующих фармакорезистентных эпилепсий у взрослых пациентов нейрохирургического профиля. В Российской Федерации Зонисамид зарегистрирован в монотерапии у взрослых с фокальными приступами с/без вторичной генерализации; в допол-

нительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с фокальными приступами с/без вторичной генерализации.

2. Зонисамид имеет ряд фармакокинетических преимуществ – минимальный риск межлекарственных взаимодействий, длительный период полувыведения и однократный прием в сутки, что способствует повышению комплаентности и эффективности терапии.

3. Побочные эффекты Зонисамида легкой и средней степени тяжести встречались у трети пациентов, новых неожиданных нежелательных явлений не наблюдалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00119-22-00 «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией», номер ЕГИСУ – 122011900530-8 (2022–2024 гг.) при финансовой поддержке АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС». **Financing.** The work was performed under the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 056-00119-22-00 Topic “Risk stratification, selection of optimal surgical treatment strategy and prediction of outcomes in patients with drug-resistant structural epilepsy”). EGISU No 122011900530-8 (2022–2024) with the financial support of “Firm EUROSERVICE”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Литература / References

1. Романов А. С., Шарахова Е. Ф. Маркетинговые исследования национального рынка противоэпилептических препаратов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. Т. 6, № 4. С. 48–60. [Romanov A. S., Sharakhova E. F. Marketing research on the national antiepileptic drug market in Russia. Journal of Siberian medical sciences. 2022;6(4):48–60. (In Russ.)]. Doi: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-48-60. EDN: PCIFNP.
2. Mula M., Zaccara G., Galimberti C. A. et al. Validated outcome of treatment changes according to International League Against Epilepsy criteria in adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(6):1114–1123. Doi: 10.1111/epi.14685.
3. Nevitt S. J., Sudell M., Cividini S., Marson A. G., Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):CD011412. Doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub4.
4. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [published correction appears in *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922]. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077. Doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
5. Одинова Г. В., Абрамов К. Б., Иванова Н. Е. и др. «Эпилепсия 90–80–70»: Межсекторальный глобальный план действий по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам (2022–2031 гг.). Трансляц. медицина. 2023. Т. 10, № 4. С. 285–292. [Odicova G. V., Abramov K. B., Ivanova N. E., Samochnykh K. A., Nachatryan V. A., Konradi A. O., Zabrodskaya Yu. M., Dengina N. O. “EPILEPSY 90-80-70”: the intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (2022–2031). *Translational Medicine*. 2023;10(4):285–292. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-285-292. EDN: ADUZHV.
6. Reimers A., Ljung H. An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(8):909–915. Doi: 10.1080/14656566.2019.1595584.
7. Айвазян С. О., Акжигитов Р. Г., Алферова В. В. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: Клинические рекомендации. М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. [Ayvazyan S. O., Akzhigitov R. G., Alferova V. V. Epilepsy and epileptic status in adults and children: Clinical Recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)]. EDN: NMDIKC.
8. Gidal B. E., Resnick T., Smith M. C., Wheless J. W. Zonegran (zonisamide): A Comprehensive, Updated Review for the Clinician. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(1):e200210. Doi: 10.1212/CPJ.000000000000200210.
9. Reimers A., Ljung H. An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(8):909–915. Doi: 10.1080/14656566.2019.1595584.
10. Janković S. M. Evaluation of zonisamide for the treatment of focal epilepsy: a review of pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):169–177. Doi: 10.1080/17425255.2020.1736035.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зонегран. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e2999c3e-4bbe-4696-b4a7-88ba607f6032 (дата обращения: 22.05.2024). [Instructions for medical use of the medicinal product Zonegran. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e2999c3e-4bbe-4696-b4a7-88ba607f6032 [Accessed 22 May 2024].
12. 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;55(10):1534–1543. Doi: 10.1111/epi.12749.
13. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K, Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(4):568–578. Doi: 10.1111/epi.12548.
14. Mikulić I., Likić R., Janković S. M. Cost-Effectiveness of Zonisamide Versus Levetiracetam in Newly Diagnosed

- Focal Onset Epilepsy in Serbia. Value Health Reg Issues. 2022;(27):49–57. Doi: 10.1016/j.vhri.2021.05.007.
15. Gidal B. E., Resnick T., Smith M. C., Wheless J. W. Zonisamide: A Comprehensive, Updated Review for the Clinician. *Neurol Clin Pract.* 2024;14(1):e200210. Doi: 10.1212/CPJ.000000000000200210.
 16. Банникова В. Д., Самочерных Н. К., Одинцова Г. В. Особенности сочетанного протекания эпилепсии и COVID-19 // *Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова.* 2022. Т. 14, № S1. С. 170. [Bannikova V. D., Samochnykh N. K., Odincova G. V. Features of combined epilepsy and covid-19. *Russian neurosurgical journal* named after professor A. L. Polenov. 2022;14(S1):170. (In Russ.)]. EDN: FFWGHX.
 17. Шалыгин Д. Ю., Иванова Н. Е., Одинцова Г. В. Частота коморбидной патологии у пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсии // *Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова.* Т. XVI, спец. вып. С. 294. [Shalygin D. Yu., Ivanova N. E., Odincova G. V. Frequency of comorbid pathology in neurosurgical patients with pharmacoresistant epilepsy. *Russian neurosurgical journal* named after professor A. L. Polenov. 2024;16(special issue):294. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Наталья Евгеньевна Иванова – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии естественных наук, академик Академии медико-технических наук, действительный член Петровской академии наук и искусств, член Правления Ассоциации нейрохирургов России, член Правления Ассоциации нейрохирургов им. И. С. Бабчина, член Географического общества России, врач функциональной и ультразвуковой диагностики, зав. научным отделом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия); профессор кафедры неврологии и психиатрии Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия);

Константин Александрович Самочерных – доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории отделения нейрохирургии для детей № 7, директор Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

Нина Олеговна Деньгина – кандидат педагогических наук, доцент, лаборант-исследователь НИЛ эпилептологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

Дмитрий Юрьевич Шалыгин – врач-невролог, аспирант кафедры неврологии с клиникой, старший лаборант кафедры неврологии с клиникой Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

Галина Вячеславовна Одинцова – кандидат медицинских наук, руководитель НИЛ эпилептологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Natalia E. Ivanova – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Distinguished Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences, Academician of the Academy of Medical and Technical Sciences, Full Member of the Petrovskaya Academy of Sciences and Arts, Member of the Board of the Association of Neurosurgeons of Russia, Member of the Board of the Babchin Association of Neurosurgeons, Member of the Geographical Society of Russia, Doctor of Functional and Ultrasound Diagnostics, Head at the Scientific Department of Russian Neurosurgical Institute, Head at the Scientific Department, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia); Professor at the Department of Neurology and Psychiatry of the Institute of Medical Education, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia);

Konstantin A. Samochnykh – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Neurosurgeon of the

Highest Category at the Department of Neurosurgery for Children No. 7, Director, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

Nina O. Denigina – Cand. of Sci. (Pedagogics), Associate Professor, Research Assistant at the Epilepsy Disorder Research Laboratory, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

Dmitrii Yu. Shalygin – Neurologist, Postgraduate Student at the Department of Neurology with Clinic, Senior Laboratory Assistant at the Department of Neurology with Clinic, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

Galina V. Odintsova – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Head at the Epilepsy Disorder Research Laboratory, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia).

Принята к публикации 06.05.2024

Accepted 06.05.2024