

## Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры

О.А. Рахманина<sup>1,2</sup>, Е.В. Левитина<sup>1</sup>, Е.Б. Храмова<sup>1</sup>, О.Л. Кельн<sup>3</sup>, В.А. Змановская<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

<sup>2</sup>ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр»; Россия, 625048 Тюмень, ул. Шорса, 11;

<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»; Россия, 625023 Тюмень, ул. Котовского, 55;

<sup>4</sup>ГАУЗ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Хохрякова, 80

**Контакты:** Ольга Александровна Рахманина [olga-rakh@yandex.ru](mailto:olga-rakh@yandex.ru)

**Введение.** Сравнительное исследование антиэпилептических препаратов между собой позволяет осуществлять оптимальный выбор в терапии.

**Цель исследования** – сравнительный анализ эффективности и переносимости зонисамида и топирамата при применении в амбулаторной практике в лечении эпилепсии у детей.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт равных по численности ( $n = 18$ ) групп пациентов с разными формами эпилепсии, получавших зонисамид и топирамат в моно- и комбинированной терапии.

**Результаты.** В целом не получено ( $p = 0,692$ ) статистически значимого различия в эффективности зонисамида и топирамата. Эффективность при структурных фокальных эпилепсиях также была сопоставима (отсутствие приступов – 54,6 и 45,5 % соответственно). При сопоставимой эффективности зонисамид назначался пациентам значительно позже в линейке антиэпилептических препаратов ( $Me = 5$ ), чем топирамат ( $Me = 3$ ). Побочные эффекты зонисамида зарегистрированы у 27,8 % пациентов, побочные эффекты топирамата – у 38,9 % ( $p = 0,480$ ). Отмечена разница во влиянии данных препаратов на когнитивные функции.

**Выводы.** Зонисамид показывает свою эффективность при разных формах эпилепсии у детей, несмотря на более позднее назначение в практике. Препарат хорошо переносится и, возможно, оказывает меньшее влияние на когнитивные функции детей, чем топирамат.

**Ключевые слова:** антиэпилептическая терапия, зонисамид, топирамат, эпилепсия, дети, фокальные приступы

**Для цитирования:** Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б. и др. Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):17–25. (In Russ.).

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25



### COMPARATIVE ANALYSIS OF ZONISAMIDE AND TOPIRAMATE USE IN TREATMENT OF PEDIATRIC EPILEPSY IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY AND RELATED CLINICAL CASES

O.A. Rakhmanina<sup>1,2</sup>, E.V. Levitina<sup>1</sup>, E.B. Khramova<sup>1</sup>, O.L. Keln<sup>3</sup>, V.A. Zmanovskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tumen 625023, Russia;

<sup>2</sup>Regional Treatment and Rehabilitation Center; 11 Schorsa St., Tumen 625048, Russia;

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital No. 1; 55 Kотовского St., Tumen 625023, Russia;

<sup>4</sup>Children's Psychoneurological Treatment and Rehabilitation Center "Hope"; 80 Khokhryakova St., Tumen 625000, Russia

**Background.** Comparative study of antiepileptic drugs allows to make the optimal choice in therapy.

**The aim of the study:** a comparative analysis of the administration of two similar by chemical structure antiepileptic drugs (zonisamide and topiramate) in the outpatient practice in epilepsy in children, taking into account the efficacy and tolerability.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of outpatient charts of equal in number ( $n = 18$ ) groups of patients with different forms of epilepsy treated with zonisamide and topiramate in monotherapy and in combined therapy was carried out.

**Results.** In general, no statistically significant difference in the efficacy of zonisamide and topiramate was obtained ( $p = 0.692$ ). Efficacy in structural focal epilepsy was also comparable (absence of seizures 54.6 % and 45.5 %, respectively). With comparable efficacy, zonisamide was administered to patients much later in the antiepileptic drugs ( $Me = 5$ ) than topiramate ( $Me = 3$ ). Side effects on zonisamide were registered in 27.8 %, side effects on topiramate – in 38.9 % ( $p = 0.480$ ). The difference in the effect of these drugs on cognitive functions was noted.

**Conclusions.** Zonisamide shows its effectiveness in different forms of epilepsy in children, despite the later appointment in practice. The drug is well tolerated and probably has less negative effect on children's cognitive functions than topiramate.

**Key words:** antiepileptic therapy, zonisamide, topiramate, epilepsy, children, focal seizures

**For citation:** Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Khramova E.B. et al. Comparative analysis of zonisamide and topiramate use in treatment of pediatric epilepsy in real clinical practice: the results of a retrospective study and related clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):17–25. (In Russ.).

## Введение

Одной из актуальных проблем современной эпилептологии является выбор оптимального лечения при различных формах заболевания. Значительную роль в расширении этих знаний могут играть сравнительные исследования антиэпилептических препаратов (АЭП) между собой. Однако такие исследования немногочисленны, поскольку как в многоцентровых рандомизированных, так и в локальных исследованиях доминирует метод сравнения препаратов с плацебо.

Выбор АЭП для лечения эпилепсии у детей является особенно трудным и ответственным, поскольку специалисту необходимо принимать во внимание прямое влияние препарата не только на текущее состояние ребенка, но и на развитие нервной системы в долгосрочной перспективе. Также ряд эпилептических синдромов встречается только в детском и подростковом возрасте, поэтому выбор АЭП для детей может отличаться от такового во взрослой практике [2, 15].

Зонисамид – АЭП нового поколения с широким спектром терапевтического действия, является синтетическим производным сульфонамида (бензизоксазола) и применяется в европейских странах с 2005 г. [5–7, 15]. Топирамат – современный АЭП, разработанный и внедренный в клиническую практику в 1995 г. В химическом отношении он представляет собой сульфатзамещенное производное D-фруктозы [4, 21].

Препараты имеют сходный механизм действия, заключающийся в блокаде вольтажзависимых натриевых и кальциевых каналов, увеличении проводимости ГАМК-медиаторных хлоридных каналов, ингибировании карбоангидразы. Именно схожесть химической структуры и механизмов действия этих 2 препаратов явилась предпосылкой для данного исследования. Однако механизмы их действия не совсем идентичны: топирамат воздействует на кальциевые каналы L-типа, подавляет активность возбудительных глутаматергических рецепторов каинатного типа, зонисамид же влияет на кальциевые каналы T-типа и обладает серотонинергическим и дофаминергическим действием [5, 6, 8, 10, 16].

**Цель исследования** – сравнительный анализ эффективности и переносимости зонисамида и топирамата при применении в амбулаторной практике в лечении эпилепсии у детей.

## Материалы и методы

Ретроспективное наблюдательное продольное исследование проводилось на базе ГАУЗ «Областной лечебно-реабилитационный центр» г. Тюмени. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт: 18 случаев терапии зонисамидом и 18 случаев лечения топираматом.

В группы сравнения было отобрано равное число пациентов со структурной фокальной эпилепсией, эпилептической энцефалопатией с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна, эпилептической энцефалопатией детского возраста, фокальной эпилепсией неизвестной этиологии, самокупирующейся (идиопатической) фокальной эпилепсией и неуточненной формой. У всех пациентов отмечались фокальные приступы. Группы сравнения формировались методом «случай–контроль» по форме эпилепсии и были статистически сопоставимы по полу, возрасту пациентов, длительности заболевания, соотношению моно- и политерапии и другим признакам (табл. 1). Однако, учитывая ретроспективный и наблюдательный характер исследования, в ходе обработки данных выявлено 2 различия в сравниваемых группах: топирамат применялся у пациентов с более высокой частотой фокальных приступов, а при необходимости замены АЭП зонисамид назначался пациентам достоверно позже, чем топирамат. Влияние этих различий на показатели эффективности будет обсуждено ниже.

Статистическую достоверность различий оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и критерия Манна–Уитни при величине 95 % доверительного интервала ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

При сравнительной оценке зонисамида и топирамата в группах не получено статистически значимых различий по эффективности ( $p = 0,692$ ). Эффективность при структурных фокальных эпилепсиях также была сопоставима (табл. 2). Как мы отмечали ранее, в группе топирамата изначальная частота фокальных приступов была выше. Возможно, это один из факторов более низкого показателя отсутствия приступов на фоне применения данного препарата (при структурной фокальной эпилепсии: ремиссия + контроль приступов – 45,5 % на фоне приема топирамата против 54,6 % на фоне применения зонисамида). С другой

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the studied groups

Показатель Characteristic	Зонисамид (n = 18) Zonisamide (n = 18)	Топирамат (n = 18) Topiramate (n = 18)	p
Пол, мужской/женский, n Sex, male/female, n	10/8	9/9	0,739
Возраст, лет Age, years	9,1 ± 2,4	8,6 ± 2,1	>0,05
Форма эпилепсии, n: Epilepsy type, n:			
СФЭ* SFE*	11	11	1,000
ЭЭ с ЭЭСМ EE with ESES	3	3	
ЭЭ EE	1	1	
ФЭнЭ FEuE	1	1	
СкФЭ SIFE	1	1	
Энф Eun	1	1	
Дебют заболевания, лет Disease onset, years	2,8 ± 2,8	2,7 ± 1,9	
Длительность заболевания, лет Disease duration, years	6,1 ± 3,5	5,1 ± 2,5	>0,05
Частота фокальных приступов в месяц Number of focal seizures per month	15 [1; 90]	17 [0,5; 90]	<0,05
Число детей с билатеральными тонико-клоническими приступами Number of patients with bilateral tonic-clonic seizures	7	10	0,317
Каким по счету назначался данный препарат Number of the prescribed drug	5,2 ± 2,25	2,8 ± 1,4	<0,05
Соотношение дуо- и тритерапии Ratio between duo- and tritherapy	8/8	12/4	0,145
Доза, мг/кг/сут Dose, mg/kg/day	5,2 ± 1,5	4,0 ± 1,9	–
Суточная доза, мг Daily dose, mg	123,2 ± 38,5	98,6 ± 50,5	–

**Примечание.** СФЭ – структурная фокальная эпилепсия; ЭЭ с ЭЭСМ – эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна; ЭЭ – эпилептическая энцефалопатия детского возраста (2 ребенка с вероятно генетическими формами эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития); ФЭнЭ – фокальная эпилепсия неизвестной этиологии (2 ребенка с микроцитогенетическими синдромами, но не исключается структурный вариант эпилепсии); СкФЭ – самокупирующаяся (идиопатическая) фокальная эпилепсия (2 ребенка с роландической эпилепсией); Энф – неуточненная форма эпилепсии.

\*Изменения по данным магнитно-резонансной томографии при структурной фокальной эпилепсии (n = 11). Группа зонисамида: кистозно-глиозные изменения – 3; атрофические изменения – 4; порэнцефалическая киста – 1; лиссэнцефалия – 1; изменения гиппокампа (ликворная киста, склероз) – 2. Группа топирамата: кистозно-глиозные изменения – 5; атрофические изменения – 2; перивентрикулярная лейкомаляция – 3; порэнцефалическая киста – 1.

Note. SFE – structural focal epilepsy; EE with ESES – epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus in slow wave sleep; EE – epileptic encephalopathy in children (2 children with probable genetic forms of epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy); FEuE – focal epilepsy of unknown etiology (2 children with microcytogenetic syndromes but structural type of epilepsy was not ruled out); SIFE – self-limited (idiopathic) focal epilepsy (2 children with rolandic epilepsy); Eun – unspecified form of epilepsy.

\*Changes per magnetic resonance imaging in structural focal epilepsy (n = 11). Zonisamide group: cystic glial changes – 3; atrophic changes – 4; porencephalic cyst – 1; lissencephaly – 1; hippocampal changes (neuroglial cyst, sclerosis) – 2. Topiramate group: cystic glial changes – 5; atrophic changes – 2; periventricular leukomalacia – 3; porencephalic cyst – 1.

Таблица 2. Сравнение эффективности зонисамида и топирамата

Table 2. Comparison of zonisamide and topiramate effectiveness

Уровень эффекта* Effect level*	Критерий Criterion	Зонисамид (n = 17)** Zonisamide (n = 17)**	Топирамат (n = 17)** Topiramate (n = 17)**	Структурная фокальная эпилепсия Structural focal epilepsy	
				Зонисамид (n = 11) Zonisamide (n = 11)	Топирамат (n = 11) Topiramate (n = 11)
n (%)					
Ремиссия приступов Remission of seizures	Отсутствие приступов ≥12 мес*** Absence of seizures ≥12 months***	4 (23,5)	3 (17,6)	3 (27,3)	2 (18,2)
Контроль приступов Seizure control	Отсутствие приступов <12 мес**** Absence of seizures <12 months****	5 (29,4)	3 (17,6)	3 (27,3)	3 (27,3)
Снижение частоты приступов Decreased seizure frequency	≥50 %	4 (23,5)	4 (23,5)	4 (36,4)	3 (27,3)
Есть эффект Effect present		13 (76,4)	10 (58,7)	10 (91,0)	8 (72,8)
Нет эффекта Effect absent		4 (23,5)	7 (41,2)	1 (9,1)	3 (27,3)
p		0,692		0,719	

\*При эпилептических энцефалопатиях с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна с учетом электроэнцефалографического критерия.

\*\*Из оценки эффективности исключен пациент с роландической эпилепсией в связи с невозможностью оценить эффект на фоне приема топирамата (редкие приступы, препарат отменен из-за побочных эффектов). Учитывая метод формирования групп «случай—контроль» по формам эпилепсии, для корректности сравнения из оценки эффективности также исключен пациент с роландической эпилепсией, получавший зонисамид.

\*\*\*Средняя длительность ремиссии приступов в группе зонисамида — 1,6 ± 0,5 года, в группе топирамата — 2,2 ± 0,6 года.

\*\*\*\*Средняя длительность контроля приступов в группе зонисамида — 6,0 ± 2,5 мес, в группе топирамата — 6,5 ± 0,5 мес.

\*In epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus in slow wave sleep taking into account the electroencephalographic criterion.

\*\*A patient with rolandic epilepsy was excluded from effectiveness evaluation due to impossibility of evaluation of effectiveness for topiramate (rare seizures, the drug was discontinued due to side effects). Due to the method of case—control group formation for epilepsy groups, a patient with rolandic epilepsy taking zonisamide was also excluded for correct effectiveness comparison.

\*\*\*Mean duration of seizure remission in the zonisamide group was 1.6 ± 0.5 years, in the topiramate group it was 2.2 ± 0.6 years.

\*\*\*\*Mean duration of seizure control the zonisamide group was 6.0 ± 2.5 months, in the topiramate group it was 6.5 ± 0.5 months.

сторона, известно, что чем раньше в линейке назначений применяется тот или иной АЭП, тем выше его эффективность, и наоборот [13]. В связи с этим важно подчеркнуть, что в нашем исследовании при сопоставимой эффективности зонисамид назначался пациентам значительно позже, чем топирамат (5-м [3,3; 6,8] и 3-м [1,3; 4] препаратом в линейке последовательного назначения АЭП соответственно,  $p < 0,05$ ).

Выполнить сравнение эффективности по другим формам эпилепсии в отдельности не представилось возможным в связи с малым числом пациентов — по 1–3 пациента на каждую форму в группах сравнения, поэтому они представлены в виде клинических наблюдений. Так, при эпилептической энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна добавление в схему лечения зонисамида оказалось эффективным у 2 из 3 таких пациентов, а добавление топирамата не было эффективным ни у одного из пациентов. У пациентов с фокальными

эпилепсиями на фоне микроцитогенетических синдромов и вероятно генетическими эпилептическими энцефалопатиями применение в комбинированной терапии зонисамида не было эффективным, топирамат снизил частоту приступов у 1 пациентки и был неэффективен у другой. Следует отметить, что эти пациентки до добавления в схему терапии препаратов сравнения были абсолютно фармакорезистентны.

На фоне приема зонисамида побочные эффекты отмечены у 5 (27,8 %) пациентов, при приеме топирамата — у 7 (38,9 %) ( $p = 0,480$ ). Отметим, что ретроспективный анализ показал применение более низких доз данных препаратов в реальной клинической практике. И в группе зонисамида, и в группе топирамата средние поддерживающие суточные дозы в расчете мг/кг массы тела были ниже рекомендуемых в инструкциях к препаратам (см. табл. 1). В ряде случаев это было связано с развитием побочных эффектов. Вялость, сонливость возникали у части пациентов

как побочные реакции на оба препарата, как правило, транзиторно на время титрации. Применение зонисамида чаще сопровождалось диспепсическими явлениями (запоры, боли в животе) и, возможно, обуславливало снижение аппетита и массы тела (табл. 3). Большинство пациентов с побочными эффектами получали данные препараты в комбинированной терапии. Так, 3 из 6 пациентов со снижением аппетита получали зонисамид в комбинации с леветирацетамом, а тромбоцитопения возникала на фоне приема топирамата в комбинации с вальпроевой кислотой.

**Таблица 3.** Побочные эффекты зонисамида и топирамата  
**Table 3.** Zonisamide and topiramate side effects

Побочный эффект Side effect	Зонисамид (n = 18) Zonisamide (n = 18)	Топирамат (n = 18) Topiramate (n = 18)	p
Возбуждение Excitation	0	1	0,311
Седация Sedation	4	3	0,674
Когнитивные нарушения Negative cognitive side effects	0	2	0,146
Снижение аппетита/ массы тела Decreased appetite/body mass	6	4	0,457
Расстройства желудочно- кишечного тракта Gastrointestinal tract disorders	2	0	0,146
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	0	2	0,146

Значимым различием в применении зонисамида и топирамата, на наш взгляд, является влияние на когнитивную сферу. Когнитивные нарушения фиксировались в амбулаторных картах пациентов на основании жалоб родителей и клинической оценки врача. Кроме того, у большинства пациентов со структурными фокальными эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями они имелись изначально, что затрудняло оценку влияния АЭП. Четкое различие влияния зонисамида и топирамата на когнитивные функции отмечено у детей с фокальными формами эпилепсии и отсутствием когнитивных нарушений до терапии. В связи с этим кратко приведем 2 клинических примера из исследуемой группы.

#### Клинический случай 1

**Пациентка Я., 10 лет, с 7 лет дебют роландической эпилепсии с редкими (1 раз в 2–3 мес) фокальными моторными ночными приступами, на электроэнцефало-**

**грамме — доброкачественные эпилептиформные разряды детства в фазу медленного сна и бодрствования в центрально-височных отведениях низким индексом. У отца пациентки до 13 лет отмечались редкие ночные тонико-клонические приступы, которые без лечения регрессировали самостоятельно. Причиной обращения на прием к эпилептологу явилось не само заболевание, а ухудшение памяти, речи (замедленная речь, трудности в подборе слов), что обусловило невозможность учиться в школе. Данные жалобы появились в течение месяца после назначения топирамата в дозе 50 мг/сут неврологом другого медицинского центра. Пациентке была выполнена отмена препарата с последующим улучшением состояния.**

#### Клинический случай 2

**Пациентка В., 13 лет, дебют роландической эпилепсии в 10 лет с фокальными моторными приступами 1 раз в месяц, реже — с билатеральными тонико-клоническими приступами при засыпании. На электроэнцефалограмме — доброкачественные эпилептиформные разряды детства в центрально-передневисочной области справа. С родителями пациентки была обсуждена тактика ведения заболевания, принято решение о назначении АЭП. Применение вальпроевой кислоты 1000 мг/сут сопровождалось сохранением приступов и неприемлемыми для пациентки побочными эффектами в виде выпадения волос, повышения аппетита с увеличением массы тела. Проведена замена вальпроевой кислоты на зонисамид 150 мг/сут — приступы быстро регрессировали, когнитивные нарушения отсутствовали на протяжении всего лечения (девочка обучается в гимназии с физико-математическим уклоном). Через 2 года ремиссии антиэпилептическая терапия была планомерно отменена.**

Полученные нами результаты соответствуют данным мировой литературы. Так как топирамат применяется в детском возрасте в течение длительного периода времени, его побочные эффекты хорошо известны: снижение массы тела [24], головокружение, сонливость, замедление мышления, головная боль, утомляемость, парестезии, нефролитиаз [11, 17, 22].

У зонисамида зарегистрированы похожие с топираматом побочные эффекты для взрослых [6], при этом неблагоприятное влияние на функцию почек (нефролитиаз) относится к редким побочным эффектам [14]. J.H. Cross и соавт. сообщили о наличии камней в почках у 4 (1 %) детей из 398, но ни в одном из этих случаев лечение зонисамидом не было прекращено. Хотя риск развития камней в почках у получающих терапию зонисамидом низок, препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с факторами риска развития нефролитиаза (например, с отягощенным анамнезом или при приеме других препаратов, вызывающих нефролитиаз) [15].

При изучении влияния АЭП на активацию когнитивной сети у пациентов с фокальной эпилепсией

с применением функциональной магнитно-резонансной томографии было выявлено, что применение обоих препаратов связано с развитием дисфункции нейронных сетей, отвечающих за когнитивные функции, выражающейся в снижении производительности, но использование топирамата, кроме того, ассоциировалось со снижением функций разговорной речи [26].

Нам встретилось только 1 сравнительное исследование у взрослых пациентов, в котором эффективность зонисамида оценивали в сравнении с другим АЭП – карбамазепином пролонгированного действия [12]. В этом исследовании 583 пациента с впервые выявленной фокальной эпилепсией были рандомизированы в 2 группы. Была показана сопоставимая эффективность зонисамида и карбамазепина в качестве стартовой монотерапии фокальной эпилепсии. Так, 79,4 % пациентов, получавших зонисамид, и 83,7 % пациентов, получавших карбамазепин, не имели приступов в течение 26 нед и более. Частота возникновения побочных эффектов лечения составила 60 % в группе зонисамида против 62 % в группе карбамазепина, из которых 5 % против 6 % были серьезными и 11 % против 12 % привели к отмене препарата [12].

Данных литературы об эффективности и переносимости зонисамида в детском возрасте меньше, поскольку препарат позже стал применяться в детской практике. Эксперты Международной противосудорожной лиги отмечают, что трудно сделать какие-либо однозначные выводы в отношении когнитивных и поведенческих эффектов зонисамида в детской популяции, необходимы дальнейшие исследования [9]. Однако сегодня мы располагаем данными нескольких хорошо спланированных клинических исследований.

R. Guerrini и соавт. (2013) в рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования изучали эффективность и безопасность зонисамида у детей 6–17 лет с фокальной эпилепсией [18]. В исследовании приняли участие 207 пациентов, которые были распределены в группы получающих зонисамид и плацебо, длительность терапии составляла до 12 нед. Доля ответивших на терапию в группе зонисамида была достоверно выше в сравнении с группой плацебо: 50 % против 31 %. Доля пациентов, у которых частота приступов снизилась более чем на 75 %, в группе получающих зонисамид составила 27 %, в то время как в группе получающих плацебо – только 12 % (различия достоверны). Доля пациентов с полным прекращением приступов была значительно выше в группе зонисамида (14 %), чем в группе плацебо (3 %). Особенно тщательно исследовалась безопасность. Общее количество нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, было сопоставимо в группах на фоне приема зонисамида и плацебо (55,1 и 50 % соответственно). Количество нежелательных явлений, ассоциированных

с терапией, в группе зонисамида составило 33,6 %, в группе плацебо – 24 %. При этом не сообщалось о негативном влиянии на когнитивную сферу [18].

Исследование [18] далее было продолжено, долговременная открытая фаза предполагала наблюдение групп детей, получавших зонисамид и плацебо, до 57 нед [19]. В общей сложности 56 % пациентов, получающих зонисамид, ответили на лечение уменьшением частоты приступов на 50 % и более по сравнению с исходным уровнем. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит (10,4 % случаев), головная боль (6,9 %), уменьшение массы тела (6,9 %), бронхит (5,6 %) и снижение аппетита (4,9 %). Частота нежелательных явлений была одинаковой у детей 6–11 и 12–18 лет. Основными причинами прекращения лечения были отсутствие терапевтической эффективности (18,75 % случаев), ослабление родительского контроля над приемом препарата (5,6 %) и нежелательные явления (3,5 %). Побочными явлениями, приведшими к прекращению лечения, были нефролитиаз, почечная колика, желудочковые экстрасистолы, боли в животе и эпилептический статус у 1 (0,7 %) пациента.

Известно, что при выборе тактики ведения детей и подростков с эпилепсией врач должен принимать во внимание, что влияние АЭП на когнитивные функции, включая успеваемость в школе, может во многом предопределить будущее пациентов [1]. Поэтому большое внимание исследователей было уделено оценке влияния зонисамида на рост и развитие детей. Объективная оценка включала оценку стадий полового созревания по Таннеру (половая, эндокринная системы), рентгеновские снимки рук (оценка развития скелета), заполнение родителями или опекунами пациентов стандартной карты оценки детского поведения для детей в возрасте 6–18 лет (Child Behavior Checklist for Children, CBCL 6/18). Также применяли опросник «Школьная успеваемость» (School Performance Questionnaire) – заполняемый учителем опросник для оценки эффективности обучения, способности к самостоятельному решению проблем, запоминания инструкций, сохранения информации, словарного запаса и усердия в работе, а также контролируемый тест вербальных ассоциаций на заданную букву (Controlled Oral Word Association Test, COWAT), обнаруживающий изменения в беглости речи. Кроме того, собирали обратную связь от лечащего врача и родителей/опекунов пациентов – они давали ответ на вопрос: «Насколько сильно изменилось состояние пациента по сравнению с исходным состоянием?», где вариантами ответа являлись «очень сильно улучшилось», «значительно улучшилось», «минимально улучшилось», «без изменений», «минимально ухудшилось», «значительно ухудшилось» или «очень ухудшилось». Данные тесты не показали серьезных отклонений от исходного уровня в показателях роста

и развития, когнитивных функций, беглости речи. Как врачи, так и родители/опекуны отметили улучшение состояния пациентов: на 62–71-й неделях терапии о том, что состояние детей, принимающих зонисамид, «очень сильно улучшилось» или «значительно улучшилось», сообщили 73,8 % врачей и 75,4 % родителей/опекунов [19]. Таким образом, было убедительно доказано, что долговременное применение зонисамида в составе терапии пациентов с фокальной эпилепсией не влияет на рост и развитие детей.

По данным исследования К. М. Wallander и соавт. (2014), эффективность зонисамида в виде снижения частоты приступов на 50 % и более отмечалась у 35 % детей [25]. Примечательно, что в данном исследовании принимали участие дети младше 6 лет с установленной фармакорезистентностью и высоким показателем коморбидности. Авторы отметили хорошую переносимость препарата. Из побочных эффектов чаще всего встречалась вялость (23 % пациентов), поведенческие нарушения (13 %), когнитивные нарушения и снижение аппетита (5 % пациентов) [25]. Многоцентровое проспективное открытое долгосрочное исследование в США, посвященное изучению эффективности зонисамида в детском возрасте, заключалось в добавлении зонисамида к 1–2 базовым АЭП у 109 детей в возрасте 3–15 лет с различными типами эпилепсии. Исследование продолжалось 15 мес и показало, что с течением времени эффект от терапии нарастал (медиана частоты приступов уменьшалась). Это сопровождалось значительными улучшениями в общих оценках как опекунов пациентов, так и исследователей [23]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данном исследовании были сонливость (28,4 % пациентов), снижение аппетита (25,7 %), враждебность (14,7 %) и нервозность (11 %). Сонливость и нервозность чаще встречались в младшей подгруппе (3–11 лет) по сравнению с подростками (12–18 лет).

L. Lagaе и соавт. (2015) выполнили субанализ данных, полученных в клинических исследованиях R. Guerrini и соавт. Его целью была оценка влияния терапии зонисамидом на индекс массы тела у детей с фокальной эпилепсией. В целом изменения в массе коррелировали с развитием скелета и половым созреванием (по-

скольку исследование было долговременным). Потеря массы тела  $\geq 5$  % была зарегистрирована у 64 (35,8 %) из 179 детей, получающих зонисамид. Однако 46,9 % из них имели избыточную массу тела на момент начала участия в исследовании, при этом в конце исследования пациентов с избыточной массой тела было 23,4 % (различия достоверны). Напротив, нормальную массу тела имели 48,4 и 65,6 % детей в начале и в конце исследования соответственно. Таким образом, снижение массы тела на фоне терапии зонисамидом было наиболее очевидным у детей с высокими исходными значениями индекса массы тела и не ассоциировалось с влиянием на рост и развитие [20].

Таким образом, в представленных сравнительных исследованиях зонисамида и плацебо препарат показал свою эффективность при фокальных приступах у детей. При этом нарушения когнитивных функций встречались в части исследований, но не были лидирующими нежелательными явлениями во всех исследованиях. Кроме того, зонисамид способствует нормализации массы тела преимущественно у пациентов с исходно повышенным индексом массы тела, также исследования не демонстрируют негативного влияния зонисамида на рост и развитие ребенка.

Известно, что приверженность терапии (комплаентность) при долговременном использовании АЭП у пациентов с эпилепсией во многом определяет стабильность достигнутого успеха [2, 3]. При этом, чем выше кратность приема в течение суток, тем ниже приверженность пациента к назначенной терапии. В связи с этим напомним, что суммарная суточная доза топирамата обычно принимается в 2 приема, в то время как у зонисамида возможен однократный прием.

### Выводы

Таким образом, собственные данные и клинические примеры, соответствующие данным зарубежных исследований, показывают эффективность зонисамида при разных формах эпилепсии у детей как при раннем, так и при более позднем назначении. Вероятно, зонисамид оказывает меньшее влияние на когнитивные функции детей, чем топирамат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бурд С.Г., Миронов М.Б., Гунченко М.М., Саржина М.Н. Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016;8(4):84–90. [Burd S.G., Mironov M.B., Gunchenko M.M., Sarzhina M.N. Perampanel in the treatment of refractory epilepsy in everyday clinical practice in adolescents. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2016;8(4):84–90. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.084-090.
2. Воронкова К.В., Ермоленко Н.А., Лебедева Д.И., Петрухин А.С. Лечение эпилепсии «уязвимых» возрастов – у подростков и пожилых пациентов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2017;9(3):32–8. [Voronkova K.V., Ermolenko N.A., Lebedeva D.I., Petrukhin A.S. Treatment of epilepsy in patients of “vulnerable” age: the adolescents and the elderly. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2017;9(3):32–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.032-038.
3. Воронкова К.В., Никитин А.Э., Рудакова И.Г. и др. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(2):74–81. [Voronkova K.V., Nikitin A.E., Rudakova I.G. et al. Today’s choice of antiepileptic therapy: stages and recommendations. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2018;10(2):74–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.074-081.
4. Гузева В.И., Коростовцев Д.Д., Фомина М.Ю. Оценка эффективности препарата Топамакс (топирамат) при лечении различных форм эпилепсии у детей, подростков и взрослых. Нервные болезни 2006;(2):17–23. [Guzeva V.I., Korostovtsev D.D., Fomina M.Yu. Evaluation of the effectiveness of Topamax (topiramate) in the treatment of various forms of epilepsy in children, adolescents and adults. *Nervnye bolezni* = *Nervous Disease* 2006;(2):17–23. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии у взрослых и детей (обзор зарубежной литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии 2015;1(1):47–63. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Application of zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy in adults and children (review of foreign literature and description of the case). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2015;1(1):47–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63.
6. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение зонисамида (зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2014;(2):42–9. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of zonisamide (zonegran) in the treatment of epilepsy: emphasis on monotherapy of focal seizures (review of foreign literature). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2014;(2):42–9. (In Russ.)].
7. Рудакова И.Г. Зонегран. Новое в доказательной фармакотерапии эпилепсии: возможности и ожидания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;6(1):64–9. [Rudakova I.G. Zonegran. New in evidential pharmacotherapy of epilepsy: opportunities and expectations. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2014;6(1):64–9. (In Russ.)].
8. Рудакова И.Г. Фармакотерапия эпилепсии: применение топирамата в стартовой и дополнительной терапии. Журнал неврологии и психиатрии 2012;112(6):58–64. [Rudakova I.G. Pharmacotherapy of epilepsy: administration of topiramate in starting and additional therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* = *Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(6):58–64. (In Russ.)].
9. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;18(Suppl 1):S55–67.
10. Aneja S., Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pediatr* 2013;50(11):1033–40. DOI: 10.1007/s13312-013-0284-9.
11. Arroyo S., Dodson W.E., Privitera M.D. et al. For the EPMN-106/INT-28 study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:214–22. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00485.
12. 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70105-9.
13. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78(20):1548–54. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
14. Crepeau A.Z., Moseley B.D., Wirrell E.C. Specific safety and tolerability considerations in the use of anticonvulsant medications in children. *Drug Healthc Patient Saf* 2012;4:39–54.
15. Cross J.H., Auvin S., Patten A., Giorgi L. Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):747–58. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.07.005.
16. Gibbs J.W.I., Sombati S., DeLorenzo R.J., Coulter D.A. Cellular actions of topiramate: Blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S10–6. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02164.x.
17. Gilliam F.G., Veloso F., Bomhof M.A. et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60:196–202. DOI: 10.1212/01.wnl.00000048200.12663.bc.
18. Guerrini R., Rosati A., Segieth J. et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(8):1473–80. DOI: 10.1111/epi.12233.
19. 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;55:568–578. DOI: 10.1111/epi.12548.
20. Lagae L., Meshram C., Giorgi L., Patten A. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2015;131(5):341–6. DOI: 10.1111/ane.12373.
21. Langtry H.D., Gillis J.C., Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997;54(5):752–73. DOI: 10.2165/00003495-199754050-00009.
22. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. For the EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine

- and valproate monotherapy:  
Double-blind comparison in newly  
diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*  
2003;107:165–75.  
DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00093.
23. Shinnar S., Pellock J.M., Conry J.A.  
Open-label, long-term safety study  
of zonisamide administered to children  
and adolescents with epilepsy. *Eur J Ped*  
*Neurol* 2009;13(1):3–9.  
DOI: 10.1016/j.ejpn.2008.01.004.
24. Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P.  
et al. Double-blind, placebocontrolled  
trial of topiramate (600 mg daily)  
for the treatment of refractory partial  
epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763–8.  
DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.  
tb00649.x.
25. Wallander K.M., Ohman I., Dahlin M.  
Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy,  
and adverse events in children with epilepsy.  
*Neuropediatrics* 2014;45(6):362–70.  
DOI: 10.1055/s-0034-1387815.
26. Wandschneider B., Burdett J., Townsend L.  
et al. Effect of topiramate and zonisamide  
on fMRI cognitive networks. *Neurology*  
2017;88(12):1165–71.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

О.А. Рахманина/O.A. Rakhmanina: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

**Конфликт интересов и финансирование.** Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

**Conflict of interest and financing.** This publication has been produced with the financial support of Eisai Co., Ltd. Authors are solely responsible for the content of the publication and the editorial decisions.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.