

Agata Krupa, Ewa Zwierzyńska, Bogusława Pietrzak

Received: 25.09.2013

Accepted: 08.10.2013

Published: 29.11.2013

Zonisamid – lek nie tylko przeciwpadaczkowy

Zonisamide – not only antiepileptic drug

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr hab. n. farm. Bogusława Pietrzak, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel.: 42 677 91 81, e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Zonisamid – lek przeciwpadaczkowy nowej generacji – cechuje się wielokierunkowym mechanizmem działania. Poprzez wpływ na kanały jonowe Na^+ oraz Ca^{2+} stabilizuje neuronalne błony komórkowe, a także zakłóca synchronizację wyładowań, ograniczając w ten sposób rozprzestrzenianie się napadów. Jako lek przeciwpadaczkowy wykorzystywany jest w leczeniu częściowych, uogólnionych oraz mieszanych napadów drgawkowych u dorosłych i dzieci, w terapii skojarzonej i w monoterapii. Został też zarejestrowany do leczenia choroby Parkinsona. W kilku wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonych u pacjentów z chorobą Parkinsona, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie L-dopą, zonisamid istotnie poprawiał funkcje motoryczne, oceniane w skali nasilenia objawów schorzenia (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Wiadomo, że lek nasila transmisję dopaminergiczną, a nowsze doniesienia wskazują też na inne kierunki jego działania w przebiegu choroby. Wielu autorów podkreśla znaczenie aktywności neuroprotektynowej zonisamidu, niemniej liczne aspekty tego zagadnienia wymagają dalszych obserwacji. Podejmowane są także badania kliniczne oceniające skuteczność tego leku w chorobie afektywnej dwubiegunowej, bólu neuropatycznym oraz migrenowym, w zaburzeniach lękowych, zaburzeniach jedzenia oraz u osób uzależnionych od alkoholu. Ich wyniki są obiecujące i stwarzają nowe perspektywy zastosowania leku, jednak zdecydowanie istnieje potrzeba poszerzenia badań.

Słowa kluczowe: zonisamid, mechanizm działania, bezpieczeństwo stosowania, wskazania, nowe kierunki zastosowań zonisamidu

Summary

Zonisamide – a new generation antiepileptic drug – features a multidirectional mechanism of action. The antiepileptic effect of zonisamide involves blockade of voltage-dependent Na^+ and Ca^{2+} T-type channels, which have a most important role in membrane excitability, suggesting that zonisamide disrupts neuronal synchronized firings and epileptic activity resulting in a limitation of initiation or propagation of seizure. As an anticonvulsant it is used in the treatment of partial and generalized seizures mixed with adults and children, both in combination and in monotherapy. Zonisamide has also been approved for the treatment of Parkinson's disease. In several double-blind, randomised, multicentre trials, carried out on Parkinson's disease patients, who showed insufficient response to L-dopa treatment, zonisamide significantly improved motor functions determined by beneficial changes in the total score of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). It is known that the drug increases dopaminergic transmission. New research shows that both, dopaminergic and non-dopaminergic mechanisms could equally be involved.

Many authors emphasize the importance of neuroprotective activity of zonisamide. However, there are still some aspects that need to be explained in further studies. Clinical trials are conducted to evaluate its efficacy in bipolar disorder, neuropathic pain and migraine, anxiety disorders, eating disorders and in patients with alcohol dependence. Results of the studies are promising and provide a new possibilities of zonisamide application. However, there is a strong need to expand research in this area.

Key words: zonisamide, mechanism of action, drug safety, indications, new directions for zonisamide use

Zonisamid (Zonegran®, Excegran®, Eisai Pharmaceuticals) jest pochodną sulfonamidową wykazującą podobieństwo w budowie do acetazolamidu – leku moczopędnego o słabych właściwościach przeciwdrgawkowych⁽¹⁾. Po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu w Japonii w 1989 roku w celu leczenia napadów częściowych. W Stanach Zjednoczonych i Europie wprowadzono go na rynek odpowiednio w 2000 i 2005 roku⁽²⁾.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

WCHŁANIANIE I DYSTRYBUCJA

Po podaniu doustnym zonisamid wchłania się szybko i niemal całkowicie z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne we krwi osiąga po 2,4–3,6 godziny, a w obecności pokarmu po 4–6 godzinach od podania, przy niezmięnionej biodostępności. Stan stacjonarny w osoczu zostaje osiągnięty po 10–12 dniach jego stosowania. Około 40% leku wiąże się z albuminami osocza; podobnie jak inne sulfonamidy tworzy on silne wiązanie z erytrocytami w stopniu zależnym od jego zewnątrzkomórkowego stężenia. Z łatwością przenika przez błony lipidowe i barierę krew–mózg, rozmieszczając się równomiernie w całym organizmie. Może przenikać też przez łożysko i do mleka matki⁽²⁾.

METABOLIZM I ELIMINACJA

Zonisamid podlega głównie metabolizmowi wątrobowemu. Reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym, acetylacji, hydroksylacji i utlenienia przebiegają z udziałem cytochromu P450, a w szczególności izoenzymów CYP3A4 i 2D6. W wyniku przemian powstają dwa główne produkty: glukuronid 2-sulfamiloacetylofenolu i glukuronid N-acetylozonisamidu, które wraz z niezmienną postacią leku wydalone są z moczem. Okres półtrwania zonisamidu jest długi i niezależny od dawki – wynosi około 60 godzin⁽²⁾.

ZMIANY FARMAKOKINETYKI

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek klirens nerkowy zonisamidu po podaniu pojedynczej dawki leku jest dodatnio skorelowany z klirensem kreatyniny (CrCl); u osób z CrCl <20 ml/min wartość AUC jest większa

o 35%. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych w zależności od wieku pacjentów⁽³⁾.

MECHANIZM DZIAŁANIA ZONISAMIDU

Korzystny wpływ zonisamidu w różnych rodzajach napadów można przypisywać wielokierunkowemu działaniu leku^(1,3,4). Dostępne dane dotyczące mechanizmu jego działania pochodzą z badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych oraz badań *in vitro*. Na ich podstawie uznaje się, że działanie przeciwdrgawkowe leku związane jest przede wszystkim z modulacją kanałów jonowych oraz układów neurotransmisyjnych⁽⁵⁾. Z przeprowadzonych obserwacji wynika, że zonisamid stabilizuje neuronalne błony komórkowe. Poprzez wpływ na kanały jonowe Na⁺ oraz Ca²⁺ zakłóca synchronizację wyładowań, ograniczając w ten sposób rozprzestrzenianie się napadów⁽³⁾.

Podczas napadu padaczkowego ciało komórki neuronu podlega depolaryzacji, a napływ jonów Na⁺ zwiększa częstotliwość wyładowań. W badaniach przedklinicznych wykazano, że zonisamid zmniejsza napływ jonów sodu, nie zmieniając jednocześnie przepływu jonów potasu. Zmniejszenie napływu jonów Na⁺ do komórki neuronu podnosi próg jej pobudliwości, a w konsekwencji ogranicza powstawanie potencjałów czynnościowych⁽⁶⁾.

Kanały Ca²⁺ typu T mogą być aktywowane poprzez niewielką depolaryzację błon komórkowych, co powoduje napływ jonów Ca²⁺ i generowanie niskoprogowych impulsów, które mogą zainicjować powstawanie potencjałów czynnościowych zależnych od kanałów Na⁺^(6,7). W hodowlach neuronów kory mózgowej szczura wykazano, że zonisamid, poprzez wpływ na kanały Ca²⁺ typu T, hamuje niskoprogowe impulsy, zmniejszając generowanie zależnych od Ca²⁺ potencjałów czynnościowych⁽⁵⁾. Natomiast wyniki badania przeprowadzonego na ludzkich kanałach wapniowych typu T, uzyskanych metodą klonowania, wskazują na umiarkowane blokowanie ich przez zonisamid⁽⁸⁾.

Zonisamid, oddziałując na sodowe oraz wapniowe kanały jonowe, może pośrednio zmieniać uwalnianie neuroprzebieżników. Potwierdzono też bezpośredni, aczkolwiek zróżnicowany, wpływ leku na syntezę, uwalnianie bądź rozkład wielu neurotransmiterów: dopaminy, GABA, serotoniny, glutamianu czy acetylocholin, prowadzący

do nasilenia hamowania synaptycznego⁽⁵⁾. Doniesienia autorów na ten temat są jednak rozbieżne i obecnie nie ma jednoznacznego stanowiska, w jakim stopniu wpływ na neuroprzeżywalność decyduje o efektach klinicznych zonisamidu⁽³⁾. Wiadomo, że zwiększony poziom monoamin może podnieść próg pobudliwości neuronów. Ponadto zaobserwowano, że zonisamid w dawkach terapeutycznych powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowych poziomów serotoniny, dopaminy, noradrenaliny oraz GABA, bez wpływu na uwalnianie glutamianu⁽⁹⁾. Mechanizm, dzięki któremu zonisamid nasila transmisję dopaminergiczną w mózgu szczura, może obejmować zwiększenie podstawowego poziomu dopaminy, głównie w prążkowie oraz hipokampie. Wykazano, że zonisamid w dawkach terapeutycznych zwiększa syntezę prekursora dopaminy – dihydroksyfenyloalaniny, samej dopaminy oraz metabolitu kwasu homowalilowego. Ponadto, przez hamowanie monoaminooksydazy typu B – enzymu metabolizującego dopaminę, lek może zmniejszać jej rozkład, co potwierdza obniżony poziom kwasu dihydroksyfenylooctowego – metabolitu dopaminy^(5,10). Stwierdzono też, że długotrwałe podawanie zonisamidu zwiększa aktywność oraz stężenie hydroksylazy tyrozyny w prążkowie szczura, prowadząc do wzrostu syntezy dopaminy⁽¹¹⁾.

Wpływ zonisamidu na transmisję serotonergiczną może być dawkozależny. W dawkach terapeutycznych lek zwiększa stężenie serotoniny, jej prekursora 5-hydroksytryptofanu oraz metabolitu – kwasu 5-hydroksyindoloctowego. Natomiast podawany w dawkach subterapeutycznych zmniejsza stężenie serotoniny w hipokampie szczurów^(5,9). Istnieją doniesienia o wpływie zonisamidu na uwalnianie acetylocholiny w prążkowie i korze czołowej. W badaniach na szczurach wykazano, że terapeutyczne dawki tego leku powodują wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia acetylocholiny, nie zmieniając aktywności cholinesterazy i uwalniania glutamianu. Działanie to jest charakterystyczne także dla karbamazepiny⁽¹²⁾.

Nie ma jednoznacznych danych dotyczących wpływu zonisamidu na stężenie kwasu γ -aminomasłowego oraz transmisję GABA-ergiczną⁽¹⁾, aczkolwiek niektórzy autorzy stwierdzili, że lek w dawkach terapeutycznych zwiększa stężenie GABA⁽⁹⁾.

Zonisamid wykazuje również działanie neuroprotektyjne, które może zapobiec uszkodzeniom neuronów powstałym wskutek nawracających napadów⁽¹³⁾. Jest to prawdopodobnie związane z właściwościami przeciwutleniającymi leku, ponieważ wykazano, że w zależności od dawki usuwa on wolne rodniki hydroksylowe czy tlenu azotu oraz zmniejsza peroksydację lipidów. Działanie neuroprotektyjne zonisamidu badano również w modelach hipoksji okołoporodowej szczurzych noworodków⁽¹⁴⁾ i uszkodzonej w wyniku niedotlenienia tkanki nerwowej⁽¹⁵⁾. Autorzy wykazali, że podczas leczenia ischemicznego uszkodzenia mózgu zonisamid zmniejszał obszar niedokrwienny. W innych badaniach na

zwierzęcych modelach ischemii stwierdzono, że hamuje degradację piramidowych komórek w hipokampie⁽¹⁶⁾. Dzięki działaniu neuroprotektynemu lek może chronić neurony przed szkodliwym wpływem wolnych rodników, poprawiać stabilizację błon neuronalnych, a tym samym minimalizować powstawanie i rozprzestrzenianie się napadów padaczkowych. Może to mieć szczególne znaczenie w prewencji napadu po zabiegu chirurgicznym oraz u pacjentów z postępującą padaczką miokloniczną. Zonisamid jest też słabym inhibitorem anhidrazy węglanowej typu II. W porównaniu z acetazolamidem hamowanie aktywności tego enzymu jest 100–200 razy słabsze, dlatego wydaje się nie mieć ono istotnego znaczenia w mechanizmie przeciwpadaczkowego działania leku^(5,17).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKU

Obszerne badania kliniczne zonisamidu dostarczają licznych danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania. Wynika z nich, że lek jest dobrze tolerowany oraz posiada korzystny profil bezpieczeństwa. Do działań niepożądanych, zgłaszanych przez ponad 10% pacjentów, należą mało nasilone dolegliwości ze strony ośrodkowego układu nerwowego: pobudzenie, drażliwość, splątanie, obniżenie nastroju, ataksja, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, senność, podwójne widzenie^(1,4). W zbiorczej analizie bezpieczeństwa dodatkowo opisywano zmniejszenie apetytu (u 17% pacjentów) i utratę masy ciała (9%) oraz bardzo rzadko rozwój kamicy nerkowej (0,2% chorych w grupie 1008 osób)^(4,18). Późnymi działaniami niepożądanymi leku w pojedynczych przypadkach, pojawiającymi się w drugim roku stosowania, były: osłabienie mięśni, zaburzenia w oddawaniu moczu oraz kału, kołatanie serca, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej i azotu mocznikowego we krwi oraz obniżony poziom immunoglobulin^(1,19).

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA W CIĄŻY

Lek został poddany obserwacji klinicznej w aspekcie ewentualnego działania teratogennego. Na podstawie badania 26 kobiet ciężarnych leczonych samym zonisamidem (4) lub w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (22) stwierdzono, że ryzyko jego działania teratogennego nie może być lekceważone, jednak w porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpadaczkowymi jest ono mniejsze. W klasyfikacji FDA zonisamid należy do grupy C bezpieczeństwa stosowania w ciąży^(1,20).

INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Lek wspomagający terapię przeciwpadaczkową nie powinien być obciążony wysokim ryzykiem interakcji z lekiem podstawowym oraz innymi farmaceutykami, stosowanymi w celu zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej⁽²¹⁾. Zonisamid nie zmienia aktywności

izoenzymów wątrobowych cytochromu P450, które biorą udział w metabolizmie większości leków. Nie wykazano też klinicznie istotnego wpływu zonisamidu na poziom w osoczu fenytoiny, karbamazepiny, lamotryginy, walproinianu sodu^(22,23), dezipraminy⁽⁴⁾ czy doustnych środków antykoncepcyjnych⁽²²⁾.

Podczas wielokrotnego podawania leku jego parametry farmakokinetyczne nie ulegają zmianie; T_{1/2} wynosi 60–70 godzin, co dowodzi, że zonisamid nie indukuje własnego metabolizmu⁽⁴⁾. Metabolizowany jest on głównie przez izoenzym CYP3A4, stąd jego osoczowe stężenie może ulegać zmianom na skutek działania preparatów indukujących lub hamujących aktywność tego izoenzymu. W połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi, które są induktorami CYP3A4, skraca się okres półtrwania zonisamidu (tabela 1)⁽⁴⁾.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA ZONISAMIDU

W Japonii i Korei Południowej zonisamid stosowany jest w terapii częściowych, uogólnionych i mieszanych napadów drgawkowych u dorosłych oraz dzieci, w monoterapii i wspomagająco w terapii skojarzonej, natomiast w Stanach Zjednoczonych i Europie – w leczeniu uzupełniającym częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez, ale tylko u pacjentów powyżej 18. roku życia. O włączeniu zonisamidu jako składowej terapii uzupełniającej zdecydowały pozytywne wyniki czterech randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą^(25–28). Wyniki późniejszych obserwacji dały podstawę do zatwierdzenia kolejnego wskazania leku – w monoterapii u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką częściową⁽²⁹⁾.

Preparat w postaci kapsulek zawierających 25, 50 i 100 mg zonisamidu podawany jest doustnie. Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 50 mg w dwóch dawkach podzielonych, a po tygodniu stosowania może zostać zwiększona do 100 mg/dobę. Jak wynika z klinicznych obserwacji, w kolejnych tygodniach dawkę można zwiększać o 100 mg, maksymalnie do 400 mg/dobę. W wyjątkowych przypadkach dopuszcza się dawki wyższe, do 600 mg/dobę. U osób z niewydolnością nerek lub wątroby należy rozważyć 2-tygodniowe cykle zwiększania dawki⁽¹⁾.

Nazwa leku – induktora CYP3A4	T _{1/2} zonisamidu [h]
Fenytoina	27
Fenobarbital/karbamazepina	38
Walproinian sodu	46

Tabela 1. Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na T_{1/2} zonisamidu

NOWE KIERUNKI ZASTOSOWAŃ ZONISAMIDU

Wielokierunkowy mechanizm działania zonisamidu stworzył perspektywę szerszego jego wykorzystania, co skłoniło klinicystów do podejmowania prób stosowania go jako leku wspomagającego bądź podstawowego z innych wskazań niż padaczka. Istotnym z klinicznego punktu widzenia efektem tych poszukiwań było włączenie zonisamidu do terapii uzupełniającej choroby Parkinsona w 2009 roku – wyniki kilku badań klinicznych wskazują, że lek ten istotnie łagodzi objawy schorzenia^(30,31). Sugeruje się, że korzystny wpływ zonisamidu związany jest z modulacją transmisji dopaminergicznej i opioidowej oraz funkcji kanałów wapniowych typu T. Wielu autorów podkreśla, że do poprawy efektu klinicznego terapii skojarzonej z zonisamidem może przyczynić się też jego działanie neuroprotektyjne^(31,32), ale nie ma jednoznacznego stanowiska określającego aspekty tego działania. Dawki terapeutyczne zonisamidu zalecane w chorobie Parkinsona są znacznie niższe od przeciwpadaczkowych i wynoszą 25–50 mg/dobę⁽³¹⁾.

Podejmowane są próby wykorzystania zonisamidu w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej. Przeprowadzono 8-tygodniowe badanie otwarte, a następnie, przez kolejnych 48 tygodni, badanie uzupełniające w celu oceny skuteczności zonisamidu w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u 62 pacjentów opornych na klasyczną terapię. Uzyskano istotną poprawę w zakresie objawów choroby, ale znaczna część osób odstąpiła od badania ze względu na pogorszenie nastroju (32% badanych)⁽³³⁾. W innym badaniu, przeprowadzonym u 10 osób z chorobą depresyjno-maniakalną, uzyskano poprawę kliniczną i zmniejszenie objawów depresji. Nie zaobserwowano jednak istotnego wpływu ograniczającego objawy manii u tych pacjentów^(34,35).

W badaniu przeprowadzonym u osób z zaburzeniami lękowymi opornymi na klasyczne leczenie zastosowano zonisamid jako środek uzupełniający. Obserwowano zwiększoną reakcję pacjentów na taki schemat terapii, jednak w celu potwierdzenia tego działania potrzebne są dalsze, poszerzone badania kliniczne⁽³⁶⁾.

Leczenie nieustępliwego bólu neuropatycznego towarzyszącego neuropatii cukrzycowej to kolejny kierunek badań z wykorzystaniem leków przeciwpadaczkowych nowej generacji, m.in. zonisamidu⁽³⁷⁾. W tym zakresie także potrzeba dalszych badań, potwierdzających skuteczność oraz bezpieczeństwo jego stosowania.

Przeprowadzono również badania kliniczne, których wyniki wskazują na możliwość zastosowania zonisamidu w profilaktyce migrenowego bólu głowy⁽³⁸⁾. Wykorzystanie go u pacjentów z migreną oporną na działanie innego leku przeciwpadaczkowego, topiramatu, potwierdziło, że może być on alternatywą w przypadku nieskuteczności lub złej tolerancji topiramatu^(39,40).

Z obserwacji klinicznych wynika, że jednym z działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących

zonisamid jest spadek masy ciała. Stwarza to możliwość podjęcia prób wykorzystania leku w leczeniu otyłości, wraz z oceną skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii⁽⁴¹⁾.

W badaniach przedklinicznych zonisamid w dawce 50 mg/kg zmniejszał spożycie etanolu, zarówno u myszy, jak i szczurów, w modelach picia *ad libitum*⁽⁴²⁾. Wyniki wstępnych obserwacji klinicznych w tym zakresie również są pozytywne: po 2 godzinach od podania zonisamidu w dawce 100 mg lek ten istotnie zmniejszał, w porównaniu z placebo, ilość spożywanego alkoholu u osób spełniających kryteria ryzykownego picia, mających dostęp do alkoholu *ad libitum*⁽⁴³⁾. Badanie przeprowadzono według określonych procedur z wykorzystaniem skali oceniającej głód alkoholowy i poziom sedacji, jednak mała liczebność grup oraz jednorazowa dawka leku stanowiły istotne jego ograniczenia.

W innych badaniach klinicznych oceniono wpływ wielokrotnego podawania zonisamidu na spożycie alkoholu i poziom głodu alkoholowego u osób uzależnionych oraz bezpieczeństwo jego stosowania. Lek podawany w dawkach 300–400 mg/dobę przez okres 12 tygodni zmniejszał spożycie alkoholu oraz głód alkoholowy, był dobrze tolerowany, nie wpływał na płynność werbalną i sprawność psychomotoryczną pacjentów^(44,45). Autorzy sugerują, że zonisamid może także zmniejszać ryzyko nawrotów, co jest kluczowym problemem w terapii osób uzależnionych. Porównano też wpływ zonisamidu i diazepamu na przebieg zespołu abstynencyjnego u pacjentów uzależnionych od alkoholu i wykazano, że zonisamid w większym stopniu niż diazepam łagodził dolegliwości związane z odstawieniem oraz redukował głód i zaburzenia lękowe, nie powodując sedacji⁽⁴⁶⁾ – może więc stanowić alternatywę dla diazepamu w prewencji objawów tego zespołu.

PODSUMOWANIE

Poszerzony zakres farmakologicznej aktywności zonisamidu wynika ze złożonego, wielokierunkowego mechanizmu jego działania. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność leku w różnych typach napadów padaczkowych, jego korzystną farmakokinetykę oraz profil bezpieczeństwa. Obok tego podstawowego wskazania od kilku lat jest rekomendowany przez FDA jako lek uzupełniający w terapii choroby Parkinsona. Podejmowane są próby wykorzystania zonisamidu również w innych schorzeniach, których patogeneza związana jest z zaburzoną transmisją neuronalną. Pozytywne wyniki klinicznych obserwacji dotyczyły bólu neuropatycznego, migrenowego, choroby afektywnej dwubiegunowej i zaburzeń lękowych, zwłaszcza w przebiegu zespołu abstynencyjnego u osób uzależnionych od alkoholu. W badaniach na zwierzęcych modelach uzależnienia obserwowano też korzystny wpływ leku na rozwój oraz przebieg choroby alkoholowej. Wstępne badania kliniczne, będące

odpowiedzią na te obiecujące wyniki badań eksperymentalnych, również są pozytywne. Ich autorzy sugerują, że w przyszłości zonisamid może mieć istotne znaczenie w terapii osób uzależnionych od alkoholu, jednak istnieje potrzeba poszerzenia badań w tym zakresie.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Arzimanoglou A., Rahbani A.: Zonisamide for the treatment of epilepsy. *Exp. Rev. Neurother.* 2006; 6: 1283–1292.
2. Sills G.J., Brodie M.J.: Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007; 48: 435–441.
3. Brodie M.J., Ben-Menachem E., Chouette I., Giorgi L.: Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2012; 126: 19–28.
4. Baulac M.: Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res.* 2006; 68 suppl. 2: S3–S9.
5. Biton V.: Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin. Neuropharmacol.* 2007; 30: 230–240.
6. Perez-Reyes E.: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 117–161.
7. Miwa H., Kondo T.: T-type calcium channel as a new therapeutic target for tremor. *Cerebellum* 2011; 10: 563–569.
8. Matar N., Jin W., Wrubel H. i wsp.: Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels. *Epilepsy Res.* 2009; 83: 224–234.
9. Yamamura S., Hamaguchi T., Ohoyama K. i wsp.: Topiramate and zonisamide prevent paradoxical intoxication induced by carbamazepine and phenytoin. *Epilepsy Res.* 2009; 84: 172–186.
10. Gluck M.R., Santana L.A., Granson H., Yahr M.D.: Novel dopamine releasing response of an anti-convulsant agent with possible anti-Parkinson's activity. *J. Neural Transm.* 2004; 111: 713–724.
11. Murata M.: Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 687–693.
12. Zhu G., Okada M., Murakami T. i wsp.: Interaction between carbamazepine, zonisamide and voltage-sensitive Ca²⁺ channel on acetylcholine release in rat frontal cortex. *Epilepsy Res.* 2002; 49: 49–60.
13. Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z. i wsp.: Zonisamide: a new antiepileptic drug. *Pol. J. Pharmacol.* 2003; 55: 683–689.
14. Hayakawa T., Higuchi Y., Nigami H., Hattori H.: Zonisamide reduces hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats irrespective of its anticonvulsive effect. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 257: 131–136.
15. Minato H., Kikuta C., Fujitani B., Masuda Y.: Protective effect of zonisamide, an antiepileptic drug, against transient focal cerebral ischemia with middle cerebral artery occlusion-reperfusion in rats. *Epilepsia* 1997; 38: 975–980.
16. Rösler T.W., Arias-Carrión O., Höglinger G.U.: Zonisamide: aspects in neuroprotection. *Exp. Neurol.* 2010; 224: 336–339.
17. Thöne J., Leniger T., Spletstösser F., Wiemann M.: Antiepileptic activity of zonisamide on hippocampal CA3 neurons does not depend on carbonic anhydrase inhibition. *Epilepsy Res.* 2008; 79: 105–111.
18. Leppik I.E.: Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Res.* 2006; 68 suppl. 2: S17–S24.
19. Ohtahara S., Yamatogi Y.: Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. *Seizure* 2004; 13 suppl. 1: S50–S56.
20. Kondo T., Kaneko S., Amano Y., Egawa I.: Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 1241–1244.

21. Patsalos P.N., Perucca E.: Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 347–356.
22. Levy R.H., Ragueneau-Majlessi I., Garnett W.R. i wsp.: Lack of clinically significant effect of zonisamide on phenytoin steady-state pharmacokinetics in patients with epilepsy. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44: 1230–1234.
23. Levy R.H., Ragueneau-Majlessi I., Brodie M.J. i wsp.: Lack of clinically significant pharmacokinetic interactions between zonisamide and lamotrigine at steady state in patients with epilepsy. *Ther. Drug Monit.* 2005; 27: 193–198.
24. Griffith S.G., Dai Y.: Effect of zonisamide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination ethinyl estradiol-norethindrone oral contraceptive in healthy women. *Clin. Ther.* 2004; 26: 2056–2065.
25. Schmidt D., Jacob R., Loiseau P. i wsp.: Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res.* 1993; 15: 67–73.
26. Faught E., Ayala R., Montouris G.G., Leppik I.E.: Zonisamide 922 Trial Group: Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57: 1774–1779.
27. Sackellares J.C., Ramsay R.E., Wilder B.J. i wsp.: Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 610–617.
28. Brodie M.J., Duncan R., Vespignani H. i wsp.: Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 31–41.
29. Lu Y., Xiao Z., Yu W. i wsp.: Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31: 221–229.
30. Murata M., Hasegawa K., Kanazawa I.; Japan Zonisamide on PD Study Group: Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68: 45–50.
31. Murata M.: Zonisamide: a new drug for Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc.)* 2010; 46: 251–258.
32. Bermejo P.E., Anciones B.: A review of the use of zonisamide in Parkinson's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009; 2: 313–317.
33. McElroy S.L., Suppes T., Keck P.E. Jr i wsp.: Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 617–624.
34. Anand A., Bukhari L., Jennings S.A. i wsp.: A preliminary open-label study of zonisamide treatment for bipolar depression in 10 patients. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 195–198.
35. Wilson M.S., Findling R.L.: Zonisamide for bipolar depression. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8: 111–113.
36. Kinrys G., Vasconcelos e Sa D., Nery F.: Adjunctive zonisamide for treatment refractory anxiety. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 1050–1053.
37. Atli A., Dogra S.: Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pain Med.* 2005; 6: 225–234.
38. Drake M.E. Jr, Greathouse N.I., Renner J.B., Armentbright A.D.: Open-label zonisamide for refractory migraine. *Clin. Neuropharmacol.* 2004; 27: 278–280.
39. Bermejo P.E., Dorado R.: Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to topiramate. *Clin. Neuropharmacol.* 2009; 32: 103–106.
40. Mohammadianinejad S.E., Abbasi V., Sajedi S.A. i wsp.: Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trials. *Clin. Neuropharmacol.* 2011; 34: 174–177.
41. McElroy S.L., Kotwal R., Guerdjikova A.I. i wsp.: Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1897–1906.
42. Knapp C.M., Mercado M., Markley T.L. i wsp.: Zonisamide decreases ethanol intake in rats and mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007; 87: 65–72.
43. Sarid-Segal O., Knapp C.M., Burch W. i wsp.: The anticonvulsant zonisamide reduces ethanol self-administration by risky drinkers. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2009; 35: 316–319.
44. Knapp C.M., Sarid-Segal O., Richardson M.A. i wsp.: Open label trial of the tolerability and efficacy of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2010; 36: 102–105.
45. Rubio G., López-Muñoz F., Ferre F. i wsp.: Effects of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. *Clin. Neuropharmacol.* 2010; 33: 250–253.
46. Rubio G., López-Muñoz F., Ponce G. i wsp.: Zonisamide versus diazepam in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 257–262.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.