

Tedaviye Dirençli Epilepsi Hastalarında Zonisamidin Etkinliği ve Güvenilirliği: 3. Basamak Merkezin Klinik Deneyimi



Dr. Songül ŞENADIM

Safety and Efficacy of Zonisamide in Refractory Epilepsy Patients: Clinical Experience From a Tertiary Center

Songül ŞENADIM, Sezin ALPAYDIN BASLO, Betül TEKİN GÜVELİ, Hüseyin SARI, H. Dilek ATAKLI

SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Zonisamid (ZNS), parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan epilepsi hastalarının tedavisinde kullanılan yeni nesil bir antiepileptik ajandır. Bu çalışmanın amacı hastanemiz takipli dirençli epilepsi hastalarının tedavisinde ZNS'nin güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, ZNS tedavisi altında olan, 45 dirençli epilepsi hastası dahil edildi. Altı aydan kısa süre ZNS tedavisi altında olan hastalar dışlandı. Yaş, cinsiyet, nöbet tipleri, muayene bulguları, manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi bulguları, eş zamanlı kullanılan ZNS dışı antiepileptik ilaç sayısı, nöbet sıklığında azalma ve ilaç yan etkileri kaydedildi.

Bulgular: Yaşları ortalama 34.3±9.3 yıl olan 39 hasta değerlendirildi. Hastaların %74.4'ünde kompleks parsiyel nöbet (KPN) ve jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN), %10.3'ünde yalnızca JTKN, %7.7'sinde yalnızca KPN, %5.2'sinde JTKN ve miyokloni, %2.6'sında ise JTKN, absans ve miyokloni mevcuttu. İzlemde 39 hastanın 19'unda, ilaç yan etkisi, nöbet sıklığında değişme olmaması ya da artış olması nedeniyle tedavinin sonlandırıldığı görüldü. Yirmi hasta tedaviye yanıt vermişti. Nöbet sıklığı; bir hastada %25; beş hastada %50; yedi hastada %75 oranında azalmıştı. Üç hastada nöbetsizlik sağlanmıştı. Dört hastada ise nöbet sıklığında bir değişiklik olmamasına rağmen nöbet süresi kısalmıştı. Tedaviye yanıtlı hastalar 7–80 ay arasında değişen sürelerde 100–400 mg/gün değişen dozlarda ZNS kullanılmaktaydı.

Sonuç: Zonisamid, merkezimizde dirençli epilepsi hastalarının eklemeye tedavisinde güvenli, tolere edilebilir ve etkin bir seçenek olmuştur.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaç; epilepsi; zonisamid.

Summary

Objectives: Zonisamide (ZNS) is a newer generation antiepileptic drug used against partial and generalized seizures. The aim of this study was to investigate the safety and efficacy of ZNS in refractory epilepsy patients under clinical follow-up in our center.

Methods: A total of 45 patients were found eligible. Six patients observed for less than six months were excluded. Age, gender, seizure types, neurological examination, magnetic resonance imaging, EEG features, number of concomitant antiepileptic drugs, seizure reduction, and adverse effects were noted.

Results: The remaining 39 patients, with a mean age of 34.3±9.3 years, were evaluated. The seizure types were complex partial seizure (CPS) and generalized tonic-clonic seizure (GTCS) in 74.4%, GTCS in 10.3%, CPS in 7.7%, GTCS and myoclonia in 5.2%, and GTCS, absence and myoclonia in 2.6% patients. Nineteen of the 39 patients stopped treatment due to aggravated seizures, unchanged seizure frequency, or side effects. A seizure frequency reduction of 25% was noted in 1, 50% in 5, and 75% in 7 patients. Three patients became seizure-free. Shortening of the seizure period was noted in four patients. Good clinical response was achieved in between 7-80 months' long treatment with 100–400 mg/day doses.

Conclusion: ZNS is used as a safe, tolerable, and effective add-on alternative therapy for refractory epilepsy patients in our center.

Keywords: Antiepileptic drug; epilepsy; zonisamide.

Geliş (Submitted): 21.06.2017

Kabul (Accepted): 16.12.2017

İletişim (Correspondence): Dr. Songül ŞENADIM

e-posta (e-mail): songulsenadim@gmail.com



Giriş

Zonisamid (ZNS), 1,2-benzizoksazol-3-metansülfonamid, benzersiz bir kimyasal yapıya sahip olan benzizoksazol türevi yeni nesil antiepileptik ilaçlardan biridir. 1970'lerde bulunan ve güçlü antikonvülzan etkinliklere sahip olduğu keşfedilen bu sulfonamidin bilinen diğer antiepileptik ilaçlarla etkileşimi az ve etki mekanizması geniş ve çeşitlidir.^[1-4] Voltaj bağımlı sodyum ve T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek nöbet yayılımını engellediği düşünülmektedir.^[4-6] GABA aracılı nöronal inhibisyonu module ederek ikincil glutamat salınımını engellediği bildirilmiştir.^[7] Zonisamid, aynı zamanda dopamin, 5-HT ve asetilkolin metabolizmasını değiştirebilen karbonik anhidraz zayıf inhibitörüdür.^[4,8] Peroral kullanılmaktadır. Alınan gıdalardan bağımsız tama yakın absorbe edilmekte, mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100 olarak bilinmektedir. Doz bağımlı farmakokinetik etki gösterir. ZNS, %40-50 oranında plazma proteinlerle bağlanır. Karaciğerde metabolize olur, böbrek yolu ile elimine edilir. Eliminasyonunun yaklaşık %50'si CYP3A4 aracılı metabolizma ile sağlanır. Asetilasyon ise metabolizmanın %20'sinden sorumludur. Metabolizma sonucu ortaya çıkan metabolitler antikonvülzan aktiviteden yoksundur.^[4,9,10]

Zonisamid, psikiyatrik hastalıkların tedavisi için sentezlenen 1,2-benzizoksazol türevlerinin rutin testi sırasında 1974 yılında tesadüfi olarak keşfedilmiştir. 1989'da Japonya'da, 1992'de Güney Kore'de, 2000'de ABD'de, 2005'te Avrupa'da klinik kullanım için onaylanmıştır.^[4] Zonisamid, Türkiye'de 2008 yılında parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan epilepsi hastalarında ekleme tedavisi olarak onaylanmıştır. Monoterapide kullanım onayını ise 20 Şubat 2013'te almıştır. Bilinen başlıca yan etkileri somnolans, baş dönmesi, iştahsızlık, bulantı ve kusma, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, ajitasyon, psikoz ve diplopidir.^[4]

Bu çalışmanın amacı, merkezimiz epilepsi polikliniklerimizden takipli dirençli epilepsi hastalarında ZNS'nin güvenilirlik ve etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Poliklinikleri'nde ZNS tedavisi başlanmış 45 dirençli epilepsi hastası geriye dönük değerlendirildi. Altı aydan daha az süreyle ZNS tedavisi alan altı hasta sürenin yetersiz olabileceği düşünülerek çalışmadan

çıkarıldı. Zonisamid almakta olan tüm hastalar politerapi altındaydı. Yaş, cinsiyet, anne-baba akrabalığı, febril konvülsiyon öyküsü, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, nörolojik muayene bulguları, kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, elektroensefalografi (EEG) özellikleri (normal, jeneralize ve/veya fokal anomaliler), ZNS dışında kullanılan antiepileptik ilaç sayısı, ZNS öncesi ve sonrası nöbet sıklığı ve yan etkiler kaydedildi. Çalışma, SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Komitesi tarafından onaylandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 39 hastanın %43.6'sı (n=17) kadın, yaş ortalaması 34.3±9.3 (19-56 yıl)'tü. Hastaların %74.4'ünde (n=29) kompleks parsiyel nöbet (KPN) ve jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN), %10.3'ünde (n=4) sadece JTKN, %7.7'sinde (n=3) sadece KPN, %5.2'sinde (n=2) JTKN ve miyokloni, %2.6'sında (n=1) JTKN, absans ve miyokloni mevcuttu.

Hastaların %20.5'inde (n=8) febril konvülsiyon öyküsü vardı. %17.9'unda (n=7) anne-baba akrabalığı tanımlanmıştı (dört hastanın 1. derece, bir hastanın 2. derece, iki hastanın uzak akrabalık). Hastaların %33.3'ü (n=13) mental retardeydi. İlk şikayetlerinin başladığı yaş ortalama 9.5±10.8 (1-40 yıl) idi.

Elektroensefalografide, hastaların %35.9'unda (n=14) fokal nöronal hipereksitabilite bulguları, %15.4'ünde (n=6) jeneralize epileptiform anomaliler, %15.4'ünde (n=6) jeneralize yavaşlama, %17.9'unda (n=7) jeneralize yavaşlama ve fokal nöronal hipereksitabilite bulguları, %7.7'sinde (n=3) fokal yavaşlama ve fokal nöronal hipereksitabilite, %7.7'sinde (n=3) multifokal nöronal hipereksitabilite bulguları gözlemlendi.

Kraniyal MRG %35.9 (n=14) olguda normal, olguların %25.6'sında (n=10) tek taraflı mezial temporal skleroz (MTS), %12.8'inde (n=5) neonatal hipoksik iskemik bulgular, %7.7'sinde (n=3) ameliyat sonrası ensefalomalazi, %5.1'inde (n=2) araknoid kist, %5.1'inde (n=2) kortikal displazi, %2.6'sında (n=1) lökodistrofi, %2.6'sında (n=1) iki taraflı MTS, %2.6'sında (n=1) iskemik inmeye bağlı sekel lezyon varlığını gösterdi. Hastalarımız valproik asit (VPA), karbamazepin (CBZ), levitirasetam (LEV), lamotrijin (LTG), okskarbazepin (OXC), klonazepam (CLZ), lakozamid (LCM), fenobarbital (PB), topiramet (TPM), vigabatrin (VGB) ilaçlarını kullanmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Sayı (n)	Oran (%)
Cinsiyet		
Kadın	17	43.6
Erkek	22	56.4
Yaş (yıl), (Ort.±SS)	34.3±9.3	-
Nöbet tipleri		
KPN ve JTKN	29	74.4
JTKN	4	10.3
KPN	3	7.7
JTKN ve miyokloni	2	5.2
JTKN, absans nöbetler ve miyokloni	1	2.6
Febril konvülsiyon öyküsü		
Evet	8	20.5
Hayır	31	79.5
Anne-baba akrabalığı		
Evet	7	17.9
Hayır	32	82.1
Maniyetik rezonans görüntüleme		
Normal	14	35.9
Tek taraflı MTS	10	25.6
Neonatal hipoksik iskemik bulgular	5	12.8
Ameliyat sonrası		
Ensefalomalazi	3	7.7
Kortikal displazi	2	5.1
Araknoid kist	2	5.1
Lökodistrofi	1	2.6
İki taraflı MTS	1	2.6
İskemik inmeyle bağlı lezyon	1	2.6
Elektroensefalografi		
Fokal nöronal hipereksitabilite	14	35.9
Jeneralize epileptiform deşarj	6	15.4
Jeneralize yavaşlama	6	15.4
Jeneralize yavaşlamave fokal nöronal hipereksitabilite	7	17.9
Multifokal nöronal hipereksitabilite	3	7.7
Fokal yavaşlama ve fokal nöronal hipereksitabilite	3	7.7

KPN: Kompleks parsiyel nöbet; JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbetler; MTS: Mezial temporal skleroz; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

Zonisamid, hastaların %12.8'inde (n=5) ikinci, %61.5'inde (n=24) üçüncü, %23.1'inde (n=9) dördüncü ve %2.6'sında (n=1) beşinci ilaç olarak başlanmıştır. Zonisamid ikinci ilaç olarak başlanan hastalardan dördü CBZ, biri VPA; üçüncü ilaç olarak başlanan hastaların 11'i CBZ + LEV, üçü VPA + CBZ, üçü VPA + LEV, ikisi VPA + LTG, biri CBZ + LTG, biri VPA +

OXC, biri VPA + CLZ, biri CBZ + CLZ, biri LEV + LTG; dördüncü ilaç olarak başlanan hastalardan ikisi VPA + CBZ + LEV, biri CBZ + LEV + LCM, biri VPA + CBZ + VGB, biri CBZ + LEV + LTG, biri CBZ + LEV + PB, biri CBZ + LEV + TPM, biri CBZ + LCM + TPM, biri VPA + LCM + TPM; beşinci ilaç olarak başlanan hasta ise LTG + OXC + LCM + PB kullanmaktaydı.

İlaç yan etkisi 39 hastanın dördünde (%10.2) tanımlanmıştır. Bu olgulardan üçünün tedavisi yan etkiler sebebiyle sonlandırıldı. Diplopi, gün içinde uyuklama hali, psikoz görülen yan etkilerdi. İki hastamızda diplopi ortaya çıkmıştı. Bu hastanın biri kadın biri erkek olup, nöbet tipi KPN ve JTKN, ZNS dışındaki ilaçları VPA + CBZ + LEV ve LTG + OXC + LCM + PB idi. Bu iki hastanın birinin tedavisi yan etki nedeniyle sonlandırıldı. Diğer hastanın ZNS tedavisine, diplopi çok kısa süreli olduğu ve nöbet kontrolünde fayda sağlandığı için devam edildi. Hastalarımızdan birinde gün içinde aşırı uyuklama nedeniyle tedavi kesildi. Bu hasta erkek olup, nöbet tipi KPN ve JTKN, tedavisi CBZ + LEV + PB idi. Hastalarımızın bir diğerinde tam nöbet kontrolü sağlanmasına rağmen ortaya çıkan psikotik bulgular nedeniyle ZNS tedavisi sonlandırıldı. Bu hasta erkek olup, nöbet tipi KPN ve JTKN, tedavisi CBZ + LEV idi.

İlaç yan etkisi nedeni ile tedavisi sonlandırılan hastalar dışında kalan 36 hastadan, dördünün tedavisi nöbet sıklığında artış, 12'sinin tedavisi ise nöbet sıklığında değişme olmaması üzerine sonlandırıldı. Nöbet sıklığında artış görülen hastaların, biri kadın üç tanesi erkek olup nöbet tipleri KPN ve JTKN idi. Bu hastaların kullandığı ilaçlar CBZ + LEV + LCM, VPA + CBZ + VGB, CBZ + LEV + LTG ve CBZ idi. Nöbet sıklığında değişme olmayan 12 hastanın nöbet tipleri KPN + JTKN (n=8), KPN (n=2) ve JTKN (n=2) idi. Bu hastaların üçü VPA + CBZ, ikisi CBZ + LEV'i kullanırken diğerleri CBZ, CBZ + CLZ, LEV + LTG, VPA + CBZ + LEV, CBZ + LEV + TPM, CBZ + LCM + TPM, VPA + LCM + TPM kullanıyordu.

Zonisamid ekleme tedavisinden fayda gören 20 hasta vardı. Bir hastada (%2.7) %25; beş hastada (%13.8) %50; yedi hastada (%19.4) %75 oranında nöbetlerde azalma görüldü, üç hastada (%8.3) ise nöbetsizlik sağlandı. Tam nöbetsizlik sağlanan hastaların yaşları sırasıyla dört hastada (%11.1) nöbet sayısı değişmemekle beraber nöbet süreleri kıaldı ve hastalar bu nedenle tedaviyi sürdürdüler. En az altı ay boyunca ZNS ekleme tedavisi alan dirençli epilepsi hastalarının %51.3'ünde nöbet sıklığının %25-100 oranında azaldığı veya nöbet sürelerinin kıaldığı saptandı. Tam nöbetsizlik

Tablo 2. ZNS başlanan hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlar*

Antiepileptik ilaçlar	n=39	n=20
CBZ	4	2
VPA	1	1
CBZ + LEV	11	8
VPA + LEV	3	3
VPA + CBZ	3	–
VPA + LTG	2	2
CBZ + LTG	1	1
VPA + OXC	1	1
VPA + CLZ	1	1
CBZ + CLZ	1	–
LEV + LTG	1	–
VPA + CBZ+LEV	2	–
CBZ + LEV + LCM	1	–
VPA + CBZ + VGB	1	–
CBZ + LEV + LTG	1	–
CBZ + LEV + PB	1	–
CBZ + LEV + TPM	1	–
CBZ + LCM + TPM	1	–
VPA + LCM + TPM	1	–
LTG + OXC + LCM + PB	1	1

*İlk sütunda ZNS eklenentüm hastalar, ikinci sütunda ZNS'ye devam eden hasta sayıları verilmiştir. ZNS: Zonisamid; CBZ: Karbamazepin; VPA: Valproik asit; LEV: Levitirasetam; LTG: Lamotrijin; OXC: Okskarbazepin; CLZ: Klonazepam; LCM: Lakozamid; PB: Fenobarbital; TPM: Topiramet; VGB: Vigabatrin.

sağlanan hasta oranımız %8.3 idi. Bu üç hastanın yaşları 24, 27 ve 28 yılı. Zonisamid tedavisine devam eden hastaların nöbet tipleri 14 hastada KPN + JTKN, iki hastada JTKN, iki hastada JTKN + miyokloni, bir hastada KPN, bir hastada JTKN + absans + miyokloni idi. Tam nöbetsizlik sağlanan üç hastanın ikisinin nöbet tipi KPN + JTKN, birinin JTKN idi. Zonisamid tedavisine devam eden 20 hastada en çok kullanılan kombinasyon ZNS + CBZ + LEV idi (n=8). Tam nöbetsizlik sağlanan hastalar ZNS + VPA + CBZ, ZNS + LEV + LTG, ZNS + VPA + LEV ilaçlarını kullanıyordu. Bu kombinasyon tüm hastaların 11'inde kullanılmış ve sekizinde yan etki geliştirmemiştir (%72.8). Zonisamid'in ikinci ve üçüncü ilaç olarak eklendiği 29 hastanın 19'unun tedaviye devam ettiği (%65.5) görülürken dördüncü ve beşinci ilaç olarak eklenen 10 hastanın sadece birinin (%10) tedaviye devam ettiği görülmüştür. Tedaviye yanıt veren 20 hasta, ZNS'yi ortalama 270±92.3 (100–400) mg/gün dozlarında ortalama 41.5±24.3 (7–80) aylık süre ile kullanmaktaydı. Zonisamid tedavisine eklenen ve tedaviye devam eden hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Epilepsi, yaşam kalitesi üzerine etkisi büyük, tedavisi, uzun süreli takip ve kontrolü güç bir hastalıktır. Tedaviyi yönetmede ana hedef nöbetsizliği sağlamak ve ilaç yan etkilerini önlemektir.^[11] Yeni tanı konan hastaların çoğu başlangıçtaki antiepileptik tedaviye iyi yanıt verir ve uzun süreli remisyona girerler. Ancak hastaların yaklaşık üçte biri tedaviye dirençlidir.^[5] 2010 yılında ILAE dirençli epilepsiyi nöbet tipine uygun olarak seçilen ve tolere edilen en az iki antiepileptik ilacın monoterapi veya politerapi olarak, yeterli süre ve dozda kullanılmalarına rağmen nöbet kontrolünde başarısız olması, nöbetsizlik sağlanamaması olarak tanımlamıştır.^[12] Dirençli epilepsi hastalarında, nöbet kontrolü kadar, ilaç yan etkileri de sorun oluşturmaktadır. Bu durum tedaviye uyumu daha da zorlaştırmaktadır.^[13] Zonisamid, etkinliği ve güvenilirliği, kontrollü klinik çalışmalarda geniş ölçüde kanıtlanmış, diğer antiepileptikler ile ilaç-ilac etkileşim potansiyeli düşük bir ilaç olarak bildirilmiş, nöbet kontrolünde tedavi seçeneği olarak önerilmiştir.^[4,14,15]

Çalışmamız, en az altı ay boyunca ZNS ekleme tedavisi alan dirençli epilepsi hastalarının %51.3'ünde nöbet sıklığının %25–100 oranında azaldığını veya nöbet sürelerinin kısalacağını ortaya koymuştur. Tam nöbetsizlik sağlanan hasta oranımız %8.3'tür. Literatürde, ZNS kullanımıyla nöbet sıklığı azalan (bazal ile karşılaştırıldığında nöbet sıklığı \geq %50 azalmış hasta yüzdesi olarak tanımlanmıştır) hastaların oranı %40.9 ve %79.7 arasında, tam nöbetsizlik sağlanan hastaların oranı ise %15 ve %43.6 arasındadır.^[16–19] Dash ve ark.,^[20] hastaların %20.92'sinde ZNS'yi monoterapi veya alternatif monoterapi olarak, %59.85'inde de ekleme tedavi olarak kullandığı çalışmada cevap oranını %78.6 olarak bildirmişler; hastalarının yaklaşık %41.22'sinin 24 haftalık ZNS tedavisinden sonra nöbetsiz olduğunu belirtmişlerdir. Lee ve ark.^[21] ZNS kullanan 1744 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 755 hastanın (%43.29) nöbetsiz olduğunu ve 322 hastanın (%18.41) nöbetlerinde belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızda ise ZNS, ekleme tedavi olarak dirençli epilepsi hastalarında ve olguların büyük çoğunluğunda üçüncü antiepileptik ilaç olarak başlanmıştır. Monoterapi olarak başlanan hastamız yoktu.

Hastalarımızda ZNS tedavisinin ilaç yan etkisi nedeniyle bırakılması çok nadirdi. İki hastada diplopi, bir hastada aşırı uyuklama ve bir hastada psikoz gelişmişti. İştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, uyku hali, baş dönmesi, başağrısı, agre-

sif davranış, psikoz, uyku bozukluğu, döküntü ve diplopi literatürde bildirilmiş yan etkilerdir.^[18,20] Hastalarımızın %10.2'sinde yan etki gelişmişti. Dash ve ark. çalışmasında ise ZNS kullanan hastaların %17.4'ünde yan etki geliştiği bildirilmişti. Yan etki gelişen hastaların nöbetleri KPN ve JTKN idi. Aşırı uyuklama nedeniyle tedavisi kesilmek zorunda kalınan hasta CBZ + LEV + PB kullanmaktaydı. Fenobarbitalin aşırı uyuklama yan etkisi olabildiği bilinmektedir. Tek olgumuz olduğu için yorum yapmak zor olmakla birlikte ZNS'nin PB ile birlikte kullanıldığında aşırı uyumaya neden olabileceği düşünülmüştür. Psikotik bulgular CBZ + LEV kombinasyonuna ZNS eklemeye sonucunda ortaya çıkmıştır. Ancak bu kombinasyon çalışmamızdaki en çok kullanılan kombinasyon olup hastaların %72.8'i tedaviden faydalanmış ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Tam nöbetsizlik sağlanan üç hastamızın yaşlarının grup ortalamasına daha genç oldukları dikkati çekmiştir. Bu hastalarda ZNS üçüncü ilaç olarak başlanmıştır. Çalışmanın tümünde ZNS ikinci ve üçüncü ilaç olarak eklenen hastaların %65.5'inin tedaviye devam ettiği görülürken, dördüncü ve beşinci ilaç olarak eklenen hastaların ancak %10'unun tedaviye devam ettiği görülmüştür. Yan etki ortaya çıkan hastalara bakıldığında ZNS'nin bir hastada üçüncü, iki hastada dördüncü, bir hastada da beşinci ilaç olarak başlandığı gözlenmiştir. Eklenen ilaç sayısı arttıkça yan etkilerin arttığı ve etkisinin daha az olduğu dikkati çekmektedir. Burada ilaç sayısındaki artış hastanın nöbetlerindeki direnci de yansıtmaktadır ve bu nedenle de tedaviye yanıt oranı düşmektedir.

Zonisamid, zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Karbonik anhidraz inhibisyonu asetazolamide oranla 100–200 kat daha zayıftır.^[22] Ancak bu mekanizmanın ZNS'nin antiepileptik etkilerine katkıda bulunduğu düşünülmemektedir. Karbonik anhidraz inhibitörleri böbrek taşı oluşumu riskini arttırmaktadır. Zonisamid ile ilgili böbrek taşı olguları bildirilmesine karşın ABD ve Avrupa'da yapılan bazı plasebo kontrollü çalışmalarda böbrek taşı görülmemiştir.^[15,23] Öte yandan, Japonya'daki 1008 hastalık faz II ve III çalışmalarında ZNS kullanımına bağlı böbrek taşı gelişen sadece iki hasta saptanmış ve bunların her ikisinde de ailede nefrolitiazis öyküsü olduğu bildirilmiştir.^[24] Böbrek taşlarının yüksek doz ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^[25] ABD'de yapılan çalışmada (ortalama ZNS dozu 500 mg/gün) 96 haftalık tedavi sonrasında 113 hastanın dördünde böbrek taşı olduğu bildirilmiştir.^[26] Semptomsuz böbrek taşı gelişen hastalar için tedavinin kesilmesi gerekemeyebilir. Richards ve ark.nın^[27] çalışmasında böbrek taşı gelişen üç has-

tada ZNS tedavisine devam edilmiş, takipte hastalar böbrek taşı açısından semptomsuz kalmışlardır. Bizim çalışmamızda hiçbir hastamızda böbrek taşı saptanmamıştır.

Sonuç olarak, çalışma merkezimizdeki parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarının eklemeye tedavisinde zonisamidin güvenli, tolere edilebilir ve etkin bir alternatif olduğunu göstermiştir.

Etik Komite Onayı

Yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.A.; Dizayn: S.A.B.; Veri Toplama veya İşleme: H.S., B.T.G.; Analiz ve Yorumlama: H.S.; Literatür Arama: S.Ş., S.A.; Yazan: S.Ş.

Kaynaklar

1. Uno H, Kurokawa M, Natsuka K, Yamato Y, Nishimura H. Studies on 3-substituted 1,2-benzisoxazole derivatives. *Chem Pharm Bull* 1976;24:632–43. [\[CrossRef\]](#)
2. Uno H, Kurokawa M, Masuda Y, Nishimura H. Studies on 3-substituted 1,2-benzisoxazole derivatives. 6. Syntheses of 3-(sulfamoylmethyl)-1,2-benzisoxazole derivatives and their anticonvulsant activities. *J Med Chem* 1979;22(2):180–3. [\[CrossRef\]](#)
3. Masuda Y, Karasawa T, Shiraishi Y, Hori M, Yoshida K, Shimizu M. 3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug. *Pharmacological profile. Arzneimittelforschung* 1980;30(3):477–83.
4. Brodie MJ, Ben-Menachem E, Chouette I, Giorgi L. Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;(194):19–28. [\[CrossRef\]](#)
5. Schauf CL. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in *Myxicola*. *Brain Res* 1987;413(1):185–8. [\[CrossRef\]](#)
6. Kito M, Maehara M, Watanabe K. Mechanisms of T-type calcium channel blockade by zonisamide. *Seizure* 1996;5(2):115–9.
7. Ueda Y, Doi T, Tokumaru J, Willmore LJ. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;116(1-2):1–6. [\[CrossRef\]](#)
8. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(4):230–40.
9. Schulze-Bonhage A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(1):115–26. [\[CrossRef\]](#)
10. Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007;48(3):435–41. [\[CrossRef\]](#)

11. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38(3):353–62. [\[CrossRef\]](#)
12. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77. [\[CrossRef\]](#)
13. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75(2-3):192–6.
14. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45(6):610–7. [\[CrossRef\]](#)
15. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46(1):31–41. [\[CrossRef\]](#)
16. Dupont S, Striano S, Trinka E, Springub J, Giallonardo AT, Smith P, et al. Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open-label study (ZEUS). *Acta Neurol Scand* 2010;121(3):141–8. [\[CrossRef\]](#)
17. Helmstaedter C, Stefan H, Witt JA. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study. *Epileptic Disord* 2011;13(3):263–76.
18. Dupont S, Biraben A, Lavernhe G, Marquet T, Allaf B. Management and monitoring of patients treated with zonisamide: the OZONE study. *Epileptic Disord* 2013;15(3):278–88.
19. Hamer H, Baulac M, McMurray R, Kockelmann E. Retention, dosing, tolerability and patient reported seizure outcome of Zonisamide as only add-on treatment under real-life conditions in adult patients with partial onset seizures: Results of the observational study ZOOM. *Seizure* 2016;34:66–73. [\[CrossRef\]](#)
20. Dash A, Ravat S, Srinivasan AV, Shetty A, Kumar V, Ahtani R, et al. Evaluation of safety and efficacy of zonisamide in adult patients with partial, generalized, and combined seizures: an open labeled, noncomparative, observational Indian study. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:327–34. [\[CrossRef\]](#)
21. Lee HJ, Son JM, Mun J, Kim DW. Safety and Efficacy of Zonisamide in Patients with Epilepsy: A Post-Marketing Surveillance Study. *J Epilepsy Res* 2015;5(2):89–95.
22. Masuda Y, Karasawa T. Inhibitory effect of zonisamide on human carbonic anhydrase in vitro. *Arzneimittelforschung* 1993;43(4):416–8.
23. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE; Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57(10):1774–9. [\[CrossRef\]](#)
24. Yagi K, Seino M. Methodological requirements for clinical trials in refractory epilepsies—our experience with zonisamide. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16(1):79–85. [\[CrossRef\]](#)
25. Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. *Seizure* 2004;13 Suppl 1:S59–65. [\[CrossRef\]](#)
26. Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW, Fromm G, Oommen KJ, Penry JK, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993;14(2):165–73. [\[CrossRef\]](#)
27. Richards KC, Smith MC, Verma A. Continued use of zonisamide following development of renal calculi. *Neurology* 2005;64(4):763–4. [\[CrossRef\]](#)