

Impiego di zonisamide in Psichiatria

Use of zonisamide in Psychiatry

P. Scarpellini, G. Perugi

Dipartimento di Psichiatria,
Neurobiologia, Farmacologia
e Biotecnologie, Università di Pisa

Summary

Objective

Antiepileptic drugs (AE) such as valproate and carbamazepine are today widely used in psychiatry. Recently, lamotrigine has been approved for the prevention of depressive recurrences in bipolar disorder. Some of the new AEs such as oxcarbazepine, gabapentin, topiramate, levetiracetam, pregabalin and zonisamide have been reported to be effective in the treatment of several resistant mood, anxiety, impulse control, substance use, eating and personality disorders. In the present article we systematically review the available literature on the use of zonisamide in psychiatry.

Method

Medline, Embase, PsychInfo databases were searched for existing studies of zonisamide in mental, mood, anxiety, and eating disorders. Inquiry to Eisai pharmaceuticals and manual search on significant book chapters and reviews on the same topic were also performed.

Results

Zonisamide shows an anticonvulsant action in patients with partial, gen-

eralized and combined seizures. The mechanism of action is not completely known, but zonisamide stabilizes neuronal cell activity and suppresses neuronal hypersynchronization. This mechanism could also be responsible for the antianxiety, antimanic, antidepressant and anti-impulsive action of the drug. Most clinical studies on zonisamide are open, non-randomized, and involve small samples; therefore the results should still be considered preliminary (Tab. I). With these limitations, the data reported seem to indicate efficacy of the drug as adjunctive treatment of various treatment-resistant patients with bipolar and eating disorders, and obesity. Zonisamide is well tolerated; however drop-out rates are high; most frequently reported side effects include somnolence, depression, and cognitive disturbances.

Conclusion

The available information on zonisamide in different mental disorders should be considered preliminary. Although reported results are encouraging, further controlled research in larger samples is necessary.

Key words

Zonisamide • Bipolar Disorder • Binge Eating Disorder • Anxiety

Introduzione

Negli ultimi 30 anni si è sviluppato un crescente interesse per l'impiego psichiatrico di diversi farmaci antiepilettici (AE). L'efficacia di carbamazepina e valproato nel trattamento dei disturbi dell'umore, è stata documentata ampiamente ed il loro utilizzo è largamente diffuso nella pratica clinica. La sintesi e la diffusione di una serie di nuovi AE quali oxcar-

Corrispondenza

Giulio Perugi, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italia • Tel. 050 835414 • Fax 050 21581 • E-mail: gperugi@med.unipi.it

bazepina, lamotrigina, gabapentin, topiramato, levitiracetam, pregabalin, zonisamide, hanno ampliato le prospettive di impiego di questi composti e sono oggi disponibili numerose osservazioni in varie condizioni neuropsichiatriche.

La disponibilità di nuove molecole con un diverso profilo di efficacia e di tollerabilità da utilizzare per il trattamento dei disturbi dell'umore e di altre condizioni psichiatriche sembra rispondere ad una necessità clinica precisa. Negli ultimi decenni, infatti, la concettualizzazione dei disturbi dello spettro bipolare è andata via via allargandosi, fino ad includere forme attenuate e forme atipiche, e si sono resi sempre più evidenti i limiti degli stabilizzanti dell'umore tradizionali. In particolare gli stati misti, la rapida ciclicità e le forme con comorbidità per uso di sostanze, disturbi d'ansia, disturbi del controllo degli impulsi o altri disturbi mentali rappresentano i motivi più comuni di resistenza ai trattamenti tradizionali. Queste forme cliniche non costituiscono l'eccezione, ma una parte epidemiologicamente e clinicamente rilevante dei pazienti con disturbi dell'umore che utilizzano strutture specialistiche. Spesso queste forme richiedono terapie complesse e l'impiego di combinazioni di stabilizzanti e, nonostante ciò, rimangono ancora le principali fonti di resistenza e di refrattarietà.

Allo stesso tempo, l'identificazione di trattamenti efficaci e sicuri per la depressione bipolare è divenuta una priorità clinica, vista la crescente consapevolezza dei rischi di viraggi e di aumento della ciclicità associati all'impiego a lungo termine di antidepressivi. Gli stabilizzanti dell'umore tradizionali si sono rivelati maggiormente efficaci sulle fasi espansive e solo marginalmente su quelle depressive. Migliori prospettive sembrano dischiudersi con nuovi antiepilettici quali lamotrigina, gabapentin, pregabalin e zonisamide.

In ultimo, nuovi farmaci ad azione stabilizzante potrebbero consentire, a parità di efficacia e maneggevolezza, di ridurre gli effetti collaterali migliorando la compliance dei pazienti nei confronti della farmacoterapia. Accettabilità e praticabilità rappresentano, infatti, fattori cruciali per il buon esito dei trattamenti profilattici a lungo termine.

In questa prospettiva l'introduzione in commercio di zonisamide offre una nuova opportunità terapeutica per alcune forme resistenti o in comorbidità come testimoniato da diverse osservazioni riportate in letteratura.

Aspetti farmacodinamici e farmacocinetici

Zonisamide è un antiepilettico (AE) di nuova generazione, strutturalmente distinto dagli altri AE ed attualmente approvato per il trattamento aggiuntivo delle crisi parziali (con o senza generalizzazione secondaria) nei pazienti adulti.

Il farmaco viene commercializzato in Italia in tre dosaggi (25, 50, 100 mg) sottoforma di capsule rigide. La dose iniziale varia fra i 50 e i 100 mg il giorno in due somministrazioni, il farmaco può poi essere incrementato di 100 mg ogni 1-2 settimane fino al dosaggio terapeutico, che nell'epilessia è di 300-500 mg. Generalmente negli studi sui pazienti psichiatrici è riportato l'impiego di dosaggi inferiori.

L'attività antiepilettica della zonisamide è stata documentata in vari modelli animali di epilessia, come in pazienti con crisi parziali, generalizzate e combinate¹⁻⁴. Il meccanismo responsabile dell'effetto antiepilettico di zonisamide non è ben conosciuto, ma sembra che non sia coinvolta la modulazione dei recettori del GABA. Diversi possibili meccanismi d'azione sono stati studiati su colture cellulari e nell'animale: a) blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (come fenitoina e carbamazepina); b) blocco dei canali del calcio bassi voltaggio-dipendenti tipo-T (come etosuccimide); c) modesta attività inibitoria sull'anidrasa carbonica (minore di 100-200 volte rispetto ad acetazolamide); d) possibile neuroprotezione dai radicali liberi. Il farmaco mostrerebbe quindi una azione complessiva di stabilizzazione delle membrane neuronali e di soppressione dell'ipersincronizzazione neuronale. Inoltre, zonisamide incrementa il rilascio di GABA dall'ippocampo, facilita la trasmissione dopaminergica e serotoninergica e inibisce il rilascio di glutammato mediato dal potassio^{2,3}. Alcuni di questi meccanismi potrebbero rendere conto degli effetti ansiolitici, antidepressivi, antimaniacali ed antiimpulsivi del farmaco.

Il profilo farmacocinetico della zonisamide (incluendo le interazioni con gli altri AE) è stato valutato in volontari sani ed in pazienti con epilessia. Il farmaco è rapidamente assorbito a livello gastrointestinale con un picco di concentrazione plasmatica raggiunto dopo 2-5 ore in seguito ad una dose orale di 200 mg. La biodisponibilità orale di zonisamide è circa del 100%, l'assunzione dei cibi ritarda il picco di assorbimento fino a 4-6 ore^{5,6}. Lo steady-state della concentrazione plasmatica di zonisamide è raggiunta dopo circa 14 giorni. Allo

steady-state l'incremento della concentrazione plasmatica di zonisamide è lineare in pazienti epilettici in Giappone, ma non in pazienti degli Stati Uniti né in volontari sani.

Zonisamide è distribuita in maniera relativamente uniforme in tutto il corpo. Non ha un legame elevato con le proteine plasmatiche (40-60%), ma ha una affinità elevata per i globuli rossi con concentrazioni 4-9 volte superiori rispetto a quelle plasmatiche^{5,7}.

Il farmaco viene metabolizzato nel fegato ed escreta prevalentemente con le urine (62%, feci 3%). Dopo una somministrazione orale vengono identificati metabolici inattivi nelle urine ma non nel plasma. Zonisamide presenta una emivita plasmatica di 50-68 ore, che diventa di 105 ore nei globuli rossi) dopo una somministrazione orale di 200-800 mg in soggetti sani.

Il profilo farmacocinetico del farmaco è uguale nei giovani e negli anziani, mentre nei bambini sembra che ci sia una clearance moderatamente aumentata. L'impatto di alcuni fattori come razza, sesso, malattie epatiche non è stato studiato adeguatamente, invece una riduzione marcata della clearance (< 20 ml/min) sembra aumentare la concentrazione plasmatica di zonisamide^{7,8}.

Come altri AE di nuova generazione, la zonisamide non presenta effetti di induzione enzimatica epatica, ma ha interazioni metaboliche con i farmaci anticonvulsivanti classici, come carbamazepina (emivita 38 h) e fenitoina (emivita 27 h). Non sono riportate interazioni riguardanti la biodisponibilità grazie al basso legame con le proteine plasmatiche^{9,10}. Zonisamide non varia le concentrazioni dei contraccettivi orali in pazienti sane a un dosaggio di 400 mg/die¹¹.

Tollerabilità

Studi provenienti da Giappone, Stati Uniti ed Europa riportano una generale buona tollerabilità di zonisamide a dosaggio terapeutico. Nel breve termine (20 settimane circa) vengono riportati prevalentemente sonnolenza (17%), vertigini (13%), anoressia (13%) e cefalea (10%). Altri effetti collaterali con minor frequenza (3-9%) sono: nausea, agitazione/sintomi psicotici, faticabilità, atassia, dolori addominali, confusione, deficit concentrazione/memoria e rash. Gli effetti collaterali risultano essere più frequenti nelle prime 4 settimane, soprattutto con titolazione rapida, e di intensità lieve/moderata con tendenza a diminuire nel tempo¹²⁻¹⁵.

Gli effetti collaterali di tipo cognitivo/neuropsichiatrico sembrano più frequenti fra i pazienti che assumono più di 300 mg di zonisamide. Il calo ponderale medio (1,3-2,7 kg) sembra stabilizzarsi nel tempo, mentre circa il 30% dei pazienti ha riportato un decremento di più di 2,3 kg^{16,17}. Anche nel lungo termine il profilo degli effetti collaterali risulta simile¹⁸.

Gli effetti collaterali gravi della zonisamide sono la calcolosi renale, la oligoidriosi/ipertermia ed alcune gravi reazioni cutanee. Il rischio di sviluppare nuovi calcoli renali risulta essere di 18 casi per 1000 anni-paziente di esposizione, basato su più di 750 pazienti in 5 studi. Vi era una maggior incidenza di calcoli con dosaggi di zonisamide > 600 mg, e sono stati individuati due picchi di incidenza nel tempo: 6-12 mesi e > 3 anni. Globalmente il rischio relativo di sviluppare calcoli renali in pazienti che assumono zonisamide è di 5-9 volte superiore alla popolazione generale. Nel meccanismo responsabile all'aumento della formazione di calcoli renali da parte della zonisamide potrebbero essere coinvolti inibizione dell'anidrasi carbonica, la cristallizzazione di zonisamide e l'alterazione dell'escrezione di calcio, citrato o urato¹⁹. Negli studi eseguiti in Giappone non vi è stata evidenza di questo fenomeno²⁰.

Un altro effetto collaterale grave è l'oligoidriosi, che si presenta soprattutto in età pediatrica, tramite un meccanismo non conosciuto che può portare a colpo di calore con necessità di ricovero. La frequenza riportata per questo effetto è di 12 casi per 10000 anni-paziente ed è reversibile con la sospensione del farmaco^{21,22}.

La presenza di rash cutanei gravi, come la sindrome di Stevens-Johnson, è riportata dagli studi post-marketing con una frequenza di 46 casi/milione di anni-pazienti, inclusi 7 casi fatali e 3 pazienti con gravi quadri ematologici²³.

Zonisamide e disturbi mentali

In questa sede riportiamo i risultati di una rassegna sistematica della letteratura disponibile sull'impiego di zonisamide in psichiatria.

Metodo

Abbiamo effettuato una ricerca sui data base Medline, Embase, PsychInfo per ricercare gli articoli pubblicati su zonisamide, disturbi mentali, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, uso di sostanze ed

impulsività. Abbiamo effettuato anche una ricerca presso l'azienda Eisai ed una ricerca manuale sui capitoli di libro ed eventuali articoli sugli stessi argomenti non riportati nei data base internazionali. Abbiamo identificato 9 studi su disturbi dell'umore (n = 5), disturbi della condotta alimentare (n = 3) e disturbi d'ansia (n = 1), per un totale di 261 pazienti. Abbiamo preso in considerazione 1 studio su 60 pazienti con obesità considerando le notevoli implicazioni psichiatriche di questa condizione morbosa e le relazioni con i disturbi della condotta alimentare. Il primo lavoro sulla mania è stato pubblicato nel 1994 tutti gli altri in un periodo compreso dal 2003 al 2008. Tutte le esperienze riportate sono da considerare preliminari sia per il disegno sperimentale che per la numerosità delle casistiche.

Risultati

Disturbo bipolare

Gli studi più numerosi sulla zonisamide in psichiatria riguardano il disturbo bipolare, stimolati dall'evidenza clinica dell'efficacia di altri AE come stabilizzanti dell'umore. Le prime evidenze dell'effetto antimaniacale della zonisamide risalgono ad uno studio di Kanba et al.²⁴ su 24 pazienti con disturbo bipolare I o schizoaffettivo. Successivamente sono stati pubblicati due studi di add-on su pazienti bipolari in fase depressiva, che riportavano una sostanziale efficacia di zonisamide, ma erano viziati da una bassa numerosità del campione^{25,26}.

In uno studio open-label su 62 pazienti con disturbo bipolare condotto da McElroy et al.²⁷ l'impiego aggiuntivo di zonisamide è risultato efficace sia sui sintomi depressivi che maniacali. In questi pazienti è stato osservato, inoltre, un decremento ponderale, ma il 32% dei soggetti ha interrotto lo studio per eventi avversi o scarsa risposta.

Ghaemi et al.²⁸ hanno riportato i risultati di uno studio sull'impiego aggiuntivo di zonisamide alla terapia di pazienti con disturbo bipolare I e II con sintomi depressivi. I 20 pazienti osservati avevano assunto un dosaggio medio di zonisamide di 222 ± 85 mg (100-400) per un periodo medio di 8 settimane. La risposta alla MADRS è stata del 25%, ma utilizzando misure secondarie di outcome, come CGI e GAF, aumenta fino al 45%. In questo studio gli effetti collaterali (soprattutto la sedazione) sono

stati responsabili dell'abbandono dallo studio del 40% dei soggetti. In un recente lavoro di revisione di cartelle, Ghaemi et al.²⁹ hanno confermato la modesta efficacia di zonisamide nel miglioramento globale in 35 soggetti con disturbo bipolare ed anche in questo caso circa la metà dei pazienti sospendeva il farmaco, soprattutto per la presenza di eventi avversi di tipo cognitivo e sedazione.

In uno studio pilota di Wang et al.³⁰ è stata valutata la riduzione di peso in un campione di pazienti bipolari (I e II) eutimici con l'aggiunta di zonisamide. La perdita di peso in un tempo medio di $14,2 \pm 8,5$ settimane nei 25 pazienti arruolati nello studio è significativa ($p < ,003$). Il 44% dei pazienti è uscito anticipatamente dallo studio per l'insorgenza di una sintomatologia legata al Disturbo Bipolare, il 20% per effetti collaterali e 8% per ritiro del consenso. In questo studio il numero di interruzioni del trattamento risulta ancora più elevato che nelle osservazioni precedenti anche in presenza di una discreta efficacia sui parametri considerati.

Disturbi della condotta alimentare

La zonisamide ha mostrato alcune evidenze positive nel controllo del peso corporeo. Il farmaco è stato associato alla comparsa di anoressia e perdita di peso nei trial clinici su pazienti epilettici ed è risultato superiore al placebo nell'indurre calo ponderale in pazienti obesi, senza comorbidità psichiatrica, in uno studio clinico controllato³¹. Zonisamide, inoltre, agisce sui sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione del comportamento alimentare (serotonina, dopamina e glutammato).

I meccanismi d'azione ipotizzati nella riduzione dell'iperfagia, delle condotte alimentari impulsive (*binge eating*) e del peso corporeo sono riconducibili al potenziamento della trasmissione serotoninergica e dopaminergica ed all'inibizione della trasmissione glutamatergica con una diminuzione dell'appetito ed un precoce senso di sazietà. Un'altra possibile causa di riduzione dell'appetito può essere causata dagli effetti collaterali della zonisamide, come la nausea, la dispepsia e l'alterazione del gusto. Infine una possibile riduzione di peso può essere determinata dall'inibizione della anidasi carbonica e quindi della lipogenesi.

Il primo studio sulla zonisamide applicato ai disturbi della condotta alimentare è stato proposto da McElroy nel 2004³² su 15 pazienti con *Binge Eating Disorder* (BED). Questo studio open label

TABELLA I.
Tabella riassuntiva degli studi con zonisamide in psichiatria. Summary of studies of zonisamide in psychiatric disorders.

Autore, anno	Disturbo	N.	Metodologia	Dosaggio (range)	Risultati	Effetti collaterali (n.)	Drop out
Kanba et al., 1994	DB I, SCA-Mania	24	Open label add-on		25% marcato miglioramento 71% moderato miglioramento	Leucitosi (1) Sonnolenza (1)	Nessuno
Ananad et al., 2005	DB-depressione	10	Open label add-on, 8 settimane	100-300 mg	5/8 -50% HAM-D	Pollachiuria (3) Leucopenia (2)	1 rash 1 ritiro consenso
McElroy et al., 2005	DB	62	Open label add-on, 8 + 48 settimane	100-500 mg	Riduzione CGI-BP (p < ,001) BMI -2,5%	Sedazione (8) Problemi cognitivi (5) Xerostomia (4)	40
Ghaemi et al., 2006	DB-depressione	20	Open-label add-on, 8 settimane	100-400 mg	Riduzione MADRS del 25%, CGI e GAF del 40%	Sedazione (9) Nausea (6) Nervosismo (5)	10 8 sedazione
Ghaemi et al., 2008	DB	35	Open-label add-on	50-400 mg	CGI-I > 2 nel 26%	Nausea (3) Sedazione (4) Problemi cognitivi (1)	18 6 EC 7 peggioramento 5 ritiro consenso
Gadde et al., 2003	Obesità	60	Randomizzato, doppio-cieco vs. placebo, 16 settimane	100-600 mg	Zonisamide > placebo in perdita peso (p < ,001)	Faticabilità (11)	9 3 EC 6 ritiro consenso
McElroy et al., 2004	Binge Eating Disorder	15	Open label, 12 settimane	100-600 mg	Zonisamide > PBO in riduzione frequenza, peso e BMI (p < ,001)	Alt.gusto (1) Depressione (1) Attacchi di panico (1) Nefrolitiasi (1)	7 4 EC
McElroy et al., 2006	Binge Eating Disorder	60	Randomizzato, doppio-cieco vs. placebo, 16 settimane	100-600 mg	Zonisamide > PBO in riduzione frequenza, peso e BMI (p < ,001)	Xerostomia, sonnolenza, cefalea, nausea, nervosismo	12 4 EC
Kyniris et al., 2007	Disturbi d'ansia resistenti	10	Open-label add-on, 8 settimane	100-300 mg	Riduzione HAM-A (p < 0,001), CGI-S (p < 0,002)	Sedazione (2) Faticabilità (1) Xerostomia (1)	Nessuno

DB = Disturbo Bipolare; SCA = Disturbo schizoaffettivo; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; CGI-BP = Clinical Global Impressions Scale for Bipolar Disorder; BMI = Indice di massa corporea; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; GAF = Global Assessment of Functioning; PBO = Placebo.

ha mostrato l'efficacia del farmaco nel trattamento del BED, associandosi a riduzione della frequenza degli episodi di *binge eating*, del peso corporeo, dei sintomi OC correlati al disturbo e dalla gravità di malattia.

Nel 2006 McElroy et al.³³ hanno condotto uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco con dosi flessibili di zonisamide su 60 pazienti con BED associato ad obesità. Dopo 16 settimane di trattamento ad un dosaggio medio di 436 mg (100-600) il 75% dei pazienti ha riportato un miglioramento clinico alla CGI-I contro il 59% dei pazienti trattati con placebo (sovrapponibile all'efficacia di terapia cognitivo comportamentale, psicoterapia interpersonale breve, SSRI, topiramato, sibutramina). Questo studio ha inoltre confermato alcuni problemi di tollerabilità di zonisamide, riportando una percentuale elevata di pazienti usciti dallo studio per eventi avversi quali rallentamento, sonnolenza, nervosismo.

Disturbi d'ansia

L'efficacia della zonisamide come terapia aggiuntiva nei disturbi d'ansia è riportata in uno studio pilota di Kinrys et al.³⁴ su 10 pazienti con GAD, PD, PTSD, SAD resistenti ai trattamenti. I pazienti arruolati assumevano un dosaggio medio di 160 ± 70 mg/die (100-300) per 9 ± 4 settimane. La risposta all'aggiunta di zonisamide è stata riportata nel 60% dei pazienti nelle scale HAM-A e CGI-S. Nessun paziente usciva dallo studio per l'intero periodo di osservazione di 8 settimane.

Discussione

Negli ultimi trent'anni, alcuni AE come valproato e carbamazepina hanno dimostrato una azione antimaniacale e stabilizzante sull'umore in pazienti affetti da malattia maniaco depressiva. Lo studio del meccanismo d'azione di questi farmaci ha consentito di formulare alcuni interessanti modelli interpretativi del disturbo bipolare, che vanno oltre gli episodi di malattia e tengono in considerazione aspetti di decorso quali la periodicità, la ciclicità e la tendenza, nel tempo, a sviluppare resistenza ai trattamenti. Tali modelli costituiscono un utile paradigma estendibile anche ad altri dei disturbi mentali. Nella pratica clinica, l'impiego di AE è divenuto parte integrante della farmacoterapia psichiatrica. Recentemente, l'introduzione di oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentin, topiramato, leviti-

racetam, pregabalin, zonisamide, ha ampliato le prospettive di impiego degli antiepilettici a varie condizioni neuropsichiatriche. Questi farmaci oltre a rappresentare delle possibili alternative per il trattamento del disturbo bipolare, presentano un interesse crescente per il trattamento altre di forme resistenti che vanno dai disturbi d'ansia, a quelli del controllo degli impulsi, ai disturbi della condotta alimentare, alle condotte aggressive associate o meno a manifestazioni psicotiche, ai disturbi da uso di sostanze, ai disturbi di personalità.

Alcuni dei nuovi antiepilettici potrebbero risultare utili in aggiunta agli stabilizzanti tradizionali. È importante ricordare infatti che gli antiepilettici possono avere un effetto sinergico e possono determinare una risposta là dove i soggetti siano resistenti alla monoterapia. Una serie di dati della letteratura sembra indicare per alcuni di questi composti un impiego specifico. Ad esempio l'oxcarbazepina sembra mostrare un profilo analogo alla carbamazepina con una migliore maneggevolezza (meno interazioni) e tollerabilità (minore tossicità). La lamotrigina sembra rappresentare tra gli stabilizzatori dell'umore l'unico composto con un profilo di efficacia prevalentemente antidepressivo, la qual cosa apre interessanti prospettive per il suo impiego a breve e a lungo termine sia in monoterapia che in associazione ad altri farmaci ad azione prevalentemente antimaniacale. Gabapentin e topiramato pur non possedendo apparentemente proprietà stabilizzatrici o antimaniacali si sono rivelate utili per le forme che presentano comorbidità con i disturbi d'ansia, l'uso di alcool, i disturbi del controllo degli impulsi e quelli della condotta alimentare. Vista l'elevata prevalenza della comorbidità nello spettro bipolare (oltre il 60-70% delle casistiche cliniche) anche questi composti sembrano trovare un ampio spazio di impiego. Infine altri antiepilettici come pregabalin, levitiracetam, ecc., hanno rivelato interessanti proprietà sia ansiolitiche che anti-impulsive, che meritano studi più approfonditi su casistiche più ampie.

I risultati degli studi fino ad ora condotti su zonisamide devono ancora essere considerati preliminari. La maggior parte degli studi sono in aperto ed utilizzano il farmaco come terapia aggiuntiva ai trattamenti preesistenti in pazienti resistenti. È ovvio che per ottenere informazioni valide su queste popolazioni sono necessarie prove controllate condotte con metodi più rigorosi, soprattutto per quanto riguarda la selezione delle casistiche e le

terapie concomitanti utilizzate. Tutte le osservazioni segnalano comunque una efficacia, almeno parziale, nei vari disturbi indagati da meglio esplorare su casistiche più ampie ed in studi controllati. In particolare il farmaco si è rivelato di una qualche utilità nel controllo dell'instabilità affettiva, dell'ansia e dell'impulsività presente in alcune forme depressive bipolari I e II resistenti agli stabilizzatori tradizionali. Allo stesso tempo, tuttavia, in questi pazienti è riportato un profilo di tollerabilità non ottimale con un certo numero di drop-out a causa di effetti collaterali quali sedazione, depressione, rallentamento, nausea, disturbi cognitivi.

Interessanti appaiono anche i risultati ottenuti nei pazienti con disturbi della condotta alimentare quali la bulimia, il disturbo da alimentazione incontrollata e l'obesità. Anche in queste popolazioni i dati disponibili su zonisamide sono tutt'altro che definitivi, tuttavia il farmaco sembra associarsi ad una riduzione ponderale seppure modesta. Il dato è confortato anche dalle poche osservazioni controllate su pazienti obesi e con disturbo da alimentazione incontrollata. In considerazione della grande importanza clinica che l'aumento ponderale, l'obesità e le sindromi metaboliche ad esse associate assumono nella popolazione psichiatrica dei nostri giorni, avere a disposizione un composto in grado di ridurre l'apporto alimentare ed indurre riduzione ponderale permette di ampliare l'armamentario terapeutico a disposizione del clinico in un settore particolarmente sguarnito. Bisogna infatti ricordare che tutti gli attuali stabilizzatori dell'umore si associano ad aumento ponderale, per non parlare degli antipsicotici atipici più utilizzati nel disturbo bipolare quali olanzapina e quetiapina. Anche in queste popolazioni il farmaco presenta tuttavia un notevole numero di drop-out e sembra quindi non ben tollerato anche in assenza di eventi avversi importanti.

Per avere una conoscenza più precisa ed esaustiva sulla zonisamide sono necessari ulteriori studi con un disegno più rigoroso ed una numerosità del campione più elevata. La ricerca futura dovrà confermare molte delle osservazioni condotte sino ad oggi. In particolare sono necessari studi a lungo termine che possano fornire informazioni utili sulla reale praticabilità dei trattamenti profilattici, così da rendere disponibile una base empirica per la valutazione corretta del rapporto costi/benefici. Inoltre, importanti indicazioni potranno derivare da ricerche mirate alla valutazione dell'efficacia

dei vari composti su diverse dimensioni psicopatologiche transnosografiche (ad es. ansia, impulsività, aggressività, disforia, instabilità affettiva, ecc.), che possono di per sé costituire l'obiettivo della farmacoterapia. Infine una maggiore attenzione dovrà essere dedicata allo studio delle varie associazioni farmacologiche, che ad oggi, rappresentano una pratica diffusa non sostenuta da un adeguato supporto sperimentale.

Bibliografia

- 1 Peters DH, Sorkin EM. Zonisamide. *A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy.* *Drugs* 1993;45:760-87.
- 2 Oommen KJ, Mathews S. *Zonisamide: a new anti-epileptic drug.* *Clin Neuropharmacol* 1999;22:192-200.
- 3 Sobieszek G, Borowicz KK, Kimber-Trojnar Z, Małek R, Piskorska B, Czuczwar SJ. *Zonisamide: a new antiepileptic drug.* *Pol J Pharmacol* 2003;55:683-9.
- 4 Leppik IE. *Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics.* *Seizure* 2004;13(Suppl 1):S5-9.
- 5 Ito T, Yamaguchi T, Miyazaki H, Sekine Y, Shimizu M, Ishida S, et al. *Pharmacokinetic studies of AD-810, a new antiepileptic compound. Phase I trials.* *Arzneimittelforschung* 1982;32:1581-6.
- 6 Rock DM, Macdonald RL, Taylor CP. *Blockade of sustained repetitive action potentials in cultured spinal cord neurons by zonisamide (AD 810, CI 912), a novel anticonvulsant.* *Epilepsy Res* 1989;3:138-43.
- 7 Perucca E, Bialer M. *The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs: focus on topiramate, zonisamide and tiagabine.* *Clin Pharmacokinet* 1996;31:29-46.
- 8 Yagi K, Seino M. *Methodological requirements for clinical trials in refractory epilepsies- our experience with zonisamide.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:79-85.
- 9 Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. *New antiepileptic drugs: review on drug interactions.* *Ther Drug Monit* 2002;24:91-103.
- 10 Patsalos PN, Perucca E. *Clinical important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs.* *Lancet Neurol* 2003;2:347-56.
- 11 Griffith SG, Shag J, Kovelesky Y. *No effect of steady-state dosing of zonisamide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of an oral contraceptive in healthy females.* *Epilepsia* 2004;45(Suppl 3):156.

- 12 Schmidt D, Jacob R, Loiseau P. *Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial*. *Epilepsy Res* 1993;15:67-73.
- 13 Faught E, Ayala R, Montouris GG. *Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures*. *Neurology* 2001;57:1774-9.
- 14 Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ. *Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures*. *Epilepsia* 2004;45:610-7.
- 15 Brodie MJ, Duncan R, Vespignani R. *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.
- 16 Morris G. *The effect of zonisamide administration on patient weight*. *Epilepsia* 2000;41(Suppl Florence):39-40.
- 17 Welty TE, Kuzniecky RI, Limdi N. *Weight loss associated with the use of zonisamide in European and United States clinical trials*. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 7):262.
- 18 Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW. *Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study*. *Epilepsy Res* 1993;14:165-73.
- 19 Bennett WM. *Risk of kidney stones in patients treated with zonisamide*. *Neurology* 2002;58(Suppl 3):A298.
- 20 Wong IC, Lathoo SD. *Adverse reactions to new anti-convulsant drugs*. *Drug Saf* 2000;23:35-56.
- 21 Knudsen JF, Thambi LR, Lapcala LP. *Oligohydriosis and fever in pediatric patients treated with zonisamide*. *Pediatr Neurol* 2003;28:184-9.
- 22 Low PA, James S, Peschel T. *Zonisamide and associated oligohydriosis and hyperthermia*. *Epilepsy Res* 2004;62:27-34.
- 23 Penovich PE, Shear NH, Leyden JJ. *Incidence of rash in clinical trials: how many cases are attributable to zonisamide?* *Epilepsia* 2003;44(Suppl 9):280.
- 24 Kanba S, Yagi G, Kamijima K, Suzuki T, Tajima O, Otaki J, et al. *The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant, shows efficacy in mania*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:707-15.
- 25 Anand A, Bukhari L, Jennings SA, Lee C, Kamat M, Shekhar A, et al. *A preliminary open-label study of zonisamide treatment for bipolar depression in 10 patients*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:195-8.
- 26 Baldassano CF, Ghaemi SN, Chang A, Lyman A, Lipari M. *Acute treatment of bipolar depression with adjunctive zonisamide: a retrospective chart review*. *Bipolar Disord* 2004;6:432-4.
- 27 McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, Black D, Frye MA, Altshuler LL, et al. *Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:617-24.
- 28 Ghaemi SN, Zablotsky B, Filkowski MM, Dunn RT, Pardo TB, Isenstein E, et al. *An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression*. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:385-8.
- 29 Ghaemi SN, Shirzadi AA, Klugman J, Berv DA, Pardo TB, Filkowski MM. *Is adjunctive open-label zonisamide effective for bipolar disorder?* *J Affect Disord* 2008;105:311-4.
- 30 Wang PW, Yang YS, Chandler RA, Nowakowska C, Alarcon AM, Culver J, et al. *Adjunctive zonisamide for weight loss in euthymic bipolar disorder patients: a pilot study*. *J Psychiatr Res* 2008;42:451-7.
- 31 Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. *Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2003;289:1820-5.
- 32 McElroy SL, Kotwal R, Hudson JI, Nelson EB, Keck PE. *Zonisamide in the treatment of binge-eating disorder: an open-label, prospective trial*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:50-6.
- 33 McElroy SL, Kotwal R, Guerdjikova AI, Welge JA, Nelson EB, Lake KA, et al. *Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1897-906.
- 34 Kinrys G, Vasconcelos e Sa D, Nery F. *Adjunctive zonisamide for treatment refractory anxiety*. *Int J Clin Pract* 2007;61:1050-3.