

Топирамат в лечении эпилепсии у детей и взрослых: результаты новых исследований

Топирамат – новый противоэпилептический препарат (ПЭП), который благодаря ряду преимуществ перед другими антиконвульсантами находит все более широкое применение в клинической практике и в первую очередь при эпилепсии.

Топирамат имеет несколько механизмов действия, которые обеспечивают широкий спектр противосудорожной активности препарата. Так, этот антиконвульсант блокирует натриевые и кальциевые потенциалзависимые ионные каналы, что приводит к ослаблению эпилептиформных разрядов и потенциалов действия; обладает выраженной способностью потенцировать ГАМК-эргическое торможение за счет активации связывания ГАМК с ГАМК_A-рецепторами; блокирует глутаматергические рецепторы каинатного типа; подавляет активность карбоангидразы и др.

Помимо этого, топирамату свойственен ряд важных с клинической точки зрения фармакокинетических характеристик, выгодно отличающих его от других ПЭП:

- быстрая абсорбция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и слабое связывание с белками, что позволяет принимать препарат вне зависимости от приема пищи;
- наличие линейной зависимости между суточной дозой и концентрацией в плазме, что избавляет от необходимости частого мониторинга уровня препарата в крови;
- период полувыведения после многократного приема – примерно 21 ч, что позволяет ограничиться одно- или двукратным его приемом в сутки;
- достижение устойчивой концентрации препарата в течение 5–8 дней его приема;
- отсутствие значимого снижения концентрации других ПЭП под влиянием топирамата (за редким исключением увеличения концентрации фенитоина у небольшой части больных), что позволяет с успехом применять препарат в комплексной терапии эпилепсии.

В настоящее время топирамат показан для применения в монотерапии и в составе комбинированного лечения эпилепсии у взрослых и детей (старше 2 лет) с генерализованными и парциальными типами приступов. Несмотря на то что его эффективность и достаточно высокий профиль безопасности были подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, сегодня продолжается активное изучение возможности применения этого антиконвульсанта у отдельных категорий пациентов, при разных формах эпилепсии и эпизиндромах (у детей с двухлетнего возраста, при эпилепсии, резистентной к другим ПЭП, синдромах Драве, Леннокса-Гастро и т.д.). Результаты последних исследований эффективности и безопасности топирамата в лечении эпилепсии представляем вниманию читателей в данном обзоре.

Долгосрочная эффективность и переносимость топирамата в качестве дополнительного ПЭП для комбинированной терапии рефрактерной парциальной эпилепсии

Цель длительного ретроспективного обсервационного исследования Y.J. Cho et al., результаты которого были опубликованы в 2009 году в журнале *Epilepsia*, заключалась в оценке долгосрочной эффективности и переносимости топирамата в качестве дополнительного препарата для комбинированной терапии рефрактерной парциальной эпилепсии (ПЭ). В исследование включали пациентов, у которых течение эпилепсии отвечало критериям резистентности к терапии, предложенным Berg et al., в связи с чем с января 2000 г. по июнь 2002 г. им впервые назначали топирамат в качестве дополнительного ПЭП. Стартовая доза

топирамата составляла 50 мг/сут, подбор оптимальной дозы осуществляли индивидуально с учетом ответа на терапию.

Всего в исследовании приняли участие 125 пациентов, из которых 107 (85,6%) наблюдали в течение 5 лет. Прием препарата к концу первого года продолжили 87,2% пациентов, через пять лет – 64%. Через пять лет в популяции в соответствии с намерением применить вмешательство (intention-to-treat, ИТТ) среднее снижение частоты приступов составило 69%, а количество участников, достигших ремиссии или улучшения состояния, – 43,2%. Общее количество больных, у которых отсутствовали приступы в течение 12 месяцев и более к концу каждого года наблюдения, достигло 34%. У 12,8% пациентов ИТТ-популяции и у 20% из 80 участников, полностью завершивших исследование, приступы отсутствовали в течение последнего года пятилетнего наблюдения.

Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 39,2% лиц, в том числе выраженные и требующие отмены ПЭП – у 14,4%. Наиболее частыми НЯ были анорексия (16%), уменьшение массы тела (10,4%), нарушения со стороны ЖКТ (8,8%). Объем сопутствующей противоэпилептической терапии снизили у 25% пациентов, завершивших исследование.

Авторы сделали вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости длительной терапии топираматом (при условии назначения низкой стартовой дозы с медленным ее повышением), назначаемого в качестве дополнительного ПЭП при рефрактерной ПЭ.

Перевод подростков и взрослых пациентов с эпилепсией с терапией препаратами вальпроовой кислоты на топирамат

A. Schreiner et al. (2009) провели многоцентровое открытое несравнительное неинтервенционное исследование, цель которого – оценка эффективности и переносимости топирамата у пациентов с эпилепсией в возрасте 12 лет и старше, которых переводили на терапию этим ПЭП в связи с недостаточной эффективностью и/или плохой переносимостью препаратов вальпроовой кислоты (ВК) в виде монотерапии или в составе комбинированного лечения. Топирамат в стартовой дозе 25 мг 1 раз в сутки добавляли к принимаемой на момент включения в исследование терапии. Дозу повышали на 25 мг/сут каждые 1–2 недели до достижения оптимальной дозы (50–200 мг/сут). Основываясь на клинических данных, лечащий врач принимал решение о том, можно ли отменить применяющуюся до исследования терапию, прежде всего ВК, и если можно, то когда.

В исследование включили 147 пациентов (женщины составляли 59%, средний возраст – 41 год), которых переводили на топирамат из-за недостаточной эффективности (61%) и/или плохой переносимости ВК (81%). Средняя продолжительность наблюдения составила 20,3 недели. Прекратили прием препарата 16,3% больных, преимущественно из-за НЯ (8,2%). К концу исследования 70% пациентов были успешно переведены на монотерапию топираматом в средней дозе 150 мг/сут. В последний период исследования (с 8 по 20 неделю) уменьшения частоты приступов на 50% и более достигли 75% пациентов, а у 51% не было отмечено ни одного приступа. Качество жизни больных достоверно улучшилось по сравнению с исходным

показателем по всем шкалам опросника QOLIE-10 ($p < 0,001$).

Наиболее частыми НЯ были снижение веса (4,8%), парестезии и повышенная утомляемость (по 4,1%), нарушения речи и головная боль (по 2,7%).

Таким образом, перевод пациентов с эпилепсией и недостаточной эффективностью и/или переносимостью ВК на топирамат ассоциируется с улучшением контроля над приступами и повышением качества жизни, связанного со здоровьем.

Эффективность топирамата при синдроме Драве

Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста) – редкий и высоко резистентный к терапии эпизиндром. Традиционные ПЭП в данном случае неэффективны, поэтому внедрение в клиническую практику новых антиконвульсантов будет полезно для этой категории пациентов. Японские ученые (H. Takahashi et al., 2010) оценили эффективность одного из новых ПЭП – топирамата – в качестве дополнительной терапии у 11 пациентов с синдромом Драве. Стартовая доза препарата составляла от 10 до 50 мг/сут (0,57–2,0 мг/кг/сут), ее постепенно повышали до максимальной (9 мг/кг/сут), основываясь на оценке эффективности и переносимости терапии. Средняя доза через два месяца составила $2,7 \pm 1,5$ мг/кг/сут (1,0–5,7 мг/кг/сут; $n=11$), через шесть месяцев – $4,5 \pm 2,2$ мг/кг/сут (1,0–7,3 мг/кг/сут; $n=10$).

За два месяца терапии у одного из 11 пациентов (9%) не было ни одного приступа, у шести (54%) отмечено снижение частоты приступов на 50% и более, у 3 (27%) – менее чем на 50%, у одного (9%) – аггравация приступов вследствие прекращения приема топирамата в первый месяц наблюдения. За шесть месяцев у одного из 10 пациентов (9%) не было ни одного приступа, у семи (70%) отмечено снижение частоты приступов на 50% и более, у двух (27%) – менее чем на 50%, ни у одного не наблюдалась аггравация приступов.

НЯ отмечены у пяти пациентов, в том числе головокружение – у трех, сонливость – у трех, олигогидроз – у одного.

Авторы пришли к заключению, что топирамат может быть эффективен в качестве дополнительного ПЭП для уменьшения частоты приступов при синдроме Драве. Необходимы масштабные исследования по оценке его эффективности при данном эпизиндроме.

Эффективность топирамата при детской эпилепсии

Еще одна группа японских ученых (M. Adachi et al., 2010) провела исследование, цель которого заключалась в оценке эффективности топирамата при детской эпилепсии. В него вошли 45 пациентов в возрасте от четырех месяцев до 30 лет (средний возраст – 11 лет 7 месяцев), у которых эпилепсия дебютировала в детстве. У 13 из них диагностирована генерализованная эпилепсия (ГЭ), в том числе у одного – криптогенная и у 12 – симптоматическая; у 30 – ПЭ (у семи идиопатическая и у 23 симптоматическая); у двух – неклассифицированная эпилепсия (НЭ), в частности у одного – синдром Драве, еще у одного – эпилепсия с постоянным комплексом «пик-волна» во время фазы медленного сна. Стартовая доза топирамата составила $1,97 \pm 0,45$ мг/кг/сут. Дозу медленно титровали до максимальной ($7,32 \pm 1,32$ мг/кг/сут).

Средняя продолжительность лечения составила 13,5 мес (от 4 до 20 мес).

В конце наблюдения снижение частоты приступов на 50% и более отмечено у 53,8% пациентов с ГЭ, полная ремиссия (отсутствие приступов) – у 23,1%. В группе больных с ПЭ эти показатели составили 73,3 и 23,3% соответственно. Топирамат был достоверно эффективен при различных типах приступов, включая тонические, клонические, сложные парциальные, миоклонические припадки и атипичные абсансы.

НЯ были представлены: сонливостью у 13 пациентов (28,9%), снижением массы тела – у шести (13,3%), метаболическим ацидозом – у двух (4,4%). Все нежелательные реакции были незначительно выраженными и транзиторными.

Авторы этого исследования пришли к заключению, что топирамат является эффективным и безопасным препаратом для лечения детской эпилепсии.

Влияние топирамата на частоту приступов и когнитивные функции у детей с эпилепсией

Исследование немецких ученых (U. Brandl et al.), результаты которого были опубликованы в журнале *Neuropediatrics* в июне 2010 г., было посвящено оценке влияния топирамата на частоту приступов и когнитивные функции у детей с эпилепсией. В этом 12-недельном открытом исследовании приняли участие 53 ребенка, которым назначили топирамат. Тест на шифровку (подстановку символ-цифра) и оценку вербальной памяти проводили исходно и в конце наблюдения. Топирамат применяли как в виде монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата при комбинированном противоэпилептическом лечении.

В целом снижение частоты припадков на 50% и более отмечено у 57% детей; у 36% не зафиксировали ни одного приступа за период наблюдения. Психологические тесты не выявили достоверного изменения когнитивных функций у детей на фоне терапии топираматом. Из-за неоднородности изучаемой популяции был дополнительно проведен post-hoc анализ, цель которого – сравнение эффективности топирамата в виде монотерапии (стартовой или при переводе с других ПЭП) и в качестве дополнительного ПЭП при недостаточной эффективности предыдущего лечения. По показателю оценки вербальной памяти не выявили достоверных различий как между указанными выше подгруппами, так и в каждой из подгрупп по сравнению с исходными показателями (за исключением одного наблюдения). Также не обнаружили достоверных отличий по показателю теста на шифровку как между подгруппами, так и в каждой из подгрупп по сравнению с исходными показателями. При сопоставлении различий между результатами «до» и «после» в каждой их подгрупп оказалось, что монотерапия топираматом ассоциируется с лучшими когнитивными исходами, чем комбинированная терапия с включением топирамата.

Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за относительно небольшой продолжительности исследования и неоднородности исследуемой популяции. Несмотря на эти ограничения, в целом результаты исследования показали, что назначение топирамата детям с эпилепсией обеспечивает улучшение контроля над приступами и при этом не приводит к нарушению когнитивных функций.

Подготовила **Наталья Мищенко**