

Топирамат в лечении эпилепсии

Топирамат является противоэпилептическим препаратом (ПЭП) нового поколения, который обладает широким спектром противосудорожной активности и с хорошими результатами применяется для лечения эпилепсии как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими средствами. Оптимальное назначение топирамата позволяет лучше контролировать рефрактерные судороги и обеспечивает ряд преимуществ в плане простоты применения и снижения частоты побочных эффектов по сравнению с давно известными ПЭП. Однако стоит отметить, что несмотря на значительно расширившийся за последние годы арсенал ПЭП, примерно 30% пациентов остаются рефрактерными к проводимой терапии, а 5% являются хорошими кандидатами для проведения нейрохирургического лечения [1].

Топирамат был синтезирован Bruce E. Maryanoff и Joseph F. Gardocki в 1979 году во время их исследовательской работы в McNeil Pharmaceutical. Топирамат является дериватом фруктозы, который был синтезирован в процессе поиска веществ, проявляющих гипогликемическую активность. Несмотря на то что он не оказывает прямого влияния на уровень сахара в крови, на некоторых животных моделях (максимальная электрошоковая модель тонико-клонических судорог, сложные парциальные судороги при раздражении миндалин мозжечка, генетическая модель абсансной эпилепсии у крыс) было показано, что препарат эффективен в купировании судорог. Точный механизм действия препарата неизвестен, однако предполагаются следующие возможные варианты:

- блокада вольтажзависимых натриевых каналов;
- ингибирование рецепторов каинатного типа;
- редукция вольтажчувствительных калиевых токов L-типа;
- повышение частоты открытия ГАМК-зависимых хлорных каналов;
- ингибирование карбоангидразы;
- повышение калиевой проводимости.

Первые три механизма снижают нейрональную возбудимость, последние три — усиливают ингибирование. Не известно, какой из этих механизмов в наибольшей мере связан с противоэпилептическим эффектом. Сообщалось о нейропротекторном эффекте топирамата при эпилептическом статусе и гипоксии [2, 3].

Фармакокинетика топирамата хорошо изучена. Весомыми преимуществами препарата являются его линейная кинетика и достаточно высокая биодоступность (80%). Пик концентрации в плазме достигается в среднем через 2 ч после приема, затем более половины вещества выводится в неизменном виде почками, а остальная часть метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. При сохраненной функции печени и почек период полувыведения составляет 20-30 ч. Больным с нарушенной функцией почек, а также пожилым пациентам требуется коррекция дозы.

Топирамат показан для лечения различных вариантов эпилепсии у детей и взрослых. Примечательно, что он может использоваться для терапии других неврологических расстройств, таких как мигрень, биполярное аффективное расстройство, алкоголизм, нарушения пищевого поведения, посттравматическое стрессовое расстройство, эссенциальный тремор, обсессивно-компульсивное расстройство, нейропатическая боль, идиопатическая внутричерепная гипертензия и т.д.

Топирамат эффективен в лечении тонико-клонических судорог, как вторично-, так и первично-генерализованных. Витон и соавт. оценивали эффективность топирамата при первично-генерализованных приступах у 80 пациентов в возрасте от 3 до 59 лет. Средняя частота

припадков до начала терапии составляла 4,5 случая в месяц в группе плацебо и 5,0 в группе топирамата. Средняя доза препарата в период поддерживающей терапии составила 5 мг/кг/сут. Добавление топирамата к имеющемуся лечению привело к снижению частоты припадков на 57%; в группе плацебо этот показатель снижался на 9% ($p=0,019$). Снижение частоты припадков на 50% и более по сравнению с исходным уровнем отмечено у 56% пациентов, получавших топирамат, и у 20% — плацебо ($p=0,001$).

Согласно Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов вторично-генерализованные эпилепсии — это состояния, основным проявлением которых являются эпилептические приступы, возникающие на фоне наличия умеренной или выраженной церебральной патологии. У многих таких пациентов имеется интеллектуальный дефицит и другие неврологические расстройства, а судороги часто рефрактерны к проводимой терапии. Наиболее часто встречающийся в этой группе вариант — синдром Леннокса-Гасто, характеризующийся атипичными абсансами, интеллектуальными нарушениями и характерными изменениями при электроэнцефалографии, которые возникают в раннем детстве. Препаратами выбора при этом состоянии являются вальпроаты, которые, впрочем, часто не эффективны. Sachdeo и соавт. на основании выборки из 98 пациентов показали, что после добавления к базовому лечению топирамата в средней дозе 5,8 мг/кг/сут количество дроп-атак в группе топирамата снизилось на 15%, в то время как аналогичный показатель в группе плацебо увеличился на 5%; количество судорожных приступов уменьшилось у 52% пациентов, принимавших топирамат, и у 38% пациентов в группе сравнения.

Другой вариант вторично-генерализованных эпилепсий — синдром Веста), или инфантильные спазмы, который часто является предвестником развития синдрома Леннокса-Гасто. Инфантильные спазмы связывают с высокой частотой развития интеллектуальных нарушений в последующей взрослой жизни. Диагноз обычно ставят во второй половине первого года жизни. В ряде небольших исследований сообщалось об эффективности топирамата в лечении этих состояний [4-6]. Кроме того, топирамат успешно применяли для лечения тяжелой детской миоклонической эпилепсии — синдрома Драве. Так, по данным ряда отчетов, значительное улучшение на фоне проводимой терапии было отмечено у 31 из 57 пациентов [1].

Как было показано ранее, топирамат является эффективным средством контроля приступов, при лечении которым отмечается низкая частота побочных эффектов. Однако было проведено относительно небольшое количество исследований с целью изучения эффективности топирамата при различных вариантах симптоматических эпилепсий. Lu и соавт. исследовали эффективность

топирамата в лечении взрослых пациентов с эпилепсией различной этиологии в рамках открытого долгосрочного ретроспективного наблюдения [7]. В исследовании приняли участие 227 пациентов с эпилепсией (110 мужчин, 117 женщин), у которых эпилептические приступы были обусловлены опухолями мозга, травмами головы, цереброваскулярными нарушениями, инфекциями, сахарным диабетом, гидроцефалией и паразитарными заболеваниями. Топирамат постепенно титровали до достижения целевой терапевтической дозы 200 мг/сут и поддерживали такое лечение в течение по крайней мере 1 года. После годичной терапии отмечено, что 157 пациентов ответили на лечение, а у 124 эпилептические приступы не отмечены вовсе. При анализе подгрупп выяснилось, что среди пациентов, ответивших на лечение, у 40 имели место опухоли мозга, у 32 — травма в анамнезе, у 30 — цереброваскулярная патология, у 21 — инфекция, у 18 — диабет, у 12 — паразитарные заболевания и у 4 — гидроцефалия. Показатели полного регресса судорожных приступов у обследованных больных по подгруппам были следующими: опухоли — 61%, травма головы — 31%, цереброваскулярная патология — 78,8%, инфекции — 44,7%, диабет — 59%, паразитозы — 85,7% и гидроцефалия — 50%. Побочные эффекты отмечались в 36,1% случаев и наиболее частыми из них были потеря массы тела, нарушения памяти, парестезии, головная боль и головокружение; большинство побочных реакций были слабо- и средневыраженными по своей тяжести и преходящими. В этом исследовании 68 пациентов прекратили принимать топирамат: 56 — по причине невысокой эффективности препарата и 12 — из-за его побочных эффектов. В конце исследования 109 пациентов находились на монотерапии топираматом, в частности 52 пациента с впервые диагностированной эпилепсией, еще 57 пациентов успешно перешли на монотерапию топираматом; остальные 118 пациентов получали комбинацию препаратов. Наконец, количество пациентов, ответивших на лечение, в группе монотерапии составило 85,3 и 54,2% в группе комбинированного лечения. Число пациентов, у которых был достигнут полный контроль (отсутствие судорожных приступов), составило соответственно 68,8 и 41,5%. Таким образом, авторы заключают, что топирамат как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП является эффективным и безопасным средством лечения симптоматической эпилепсии различной этиологии.

В ряде случаев топирамат продемонстрировал высокую эффективность при эпилептическом статусе, рефрактерном к терапии другими средствами [8]. Так как парентеральная форма препарата недоступна, при эпилептическом статусе таблетки измельчают и вводят через назогастральный зонд.

Е. Ben-Menachem и соавт. провели обзор исследований, в которых топирамат

применялся в виде монотерапии у пациентов с впервые или недавно диагностированной эпилепсией [9]. Авторы провели систематический поиск релевантных публикаций в базах MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, SCISEARCH и Cochrane Database of Systematic Reviews и отобрали сообщения об исследованиях с участием не менее 20 человек, которые были опубликованы в рецензируемых журналах. Авторы выявили три рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования, которые соответствовали критериям включения. При сравнении режимов доз 50 и 500 мг/сут высокая доза была ассоциирована со значительно большим показателем свободы от приступов после 6 мес терапии по сравнению с низкой (54 и 39% соответственно; $p=0,02$). Время до первого судорожного приступа имело сильную связь со средней концентрацией топирамата в плазме. При сравнении доз 50 и 400 мг/сут промежуток времени до приступа был значительно большим на фоне приема высокой дозы, вероятность отсутствия судорог в течение 12 мес также была значительно выше (76 и 59% соответственно для высокой и низкой дозы).

В одном сравнительном исследовании топирамат применяли в дозах 100 и 200 мг и сравнивали с карбамазепином 600 мг/сут и вальпроатом 1250 мг/сут. Существенная разница по частоте судорог между группами не была отмечена (отсутствие судорог в течение 6 мес у 49, 44, 44 и 44% пациентов соответственно). Побочные эффекты встречались с такой же частотой и повышались на фоне приема больших доз. На основании полученных данных авторы заключают, что монотерапия топираматом хорошо переносится и эффективна в лечении пациентов с недавно диагностированной эпилепсией.

Таким образом, топирамат является эффективным и безопасным средством терапии эпилепсии как у взрослых, так и у детей. Он может использоваться при генерализованных и парциальных приступах различной этиологии, а также при эпилептическом статусе.

На украинском рынке топирамат представлен многими производителями, в частности компанией «Тева», известной своими качественными генериками. Препарат Эпирамат выпускается в таблетках, которые содержат 25, 50, 100 или 200 мг топирамата, что упрощает индивидуальный подбор дозы с титрацией как у детей, так и у взрослых.

Литература

1. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3 (6) 811-821.
2. Niebauer M., Gruenthal M., 1999. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *BrainRes*, 837: 263-9.
3. Koh S., Jensen F.E. 2001. Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. *Ann Neurol*, 50: 366-72.
4. Valencia I., Fons C., Kothare S.V. et al. 2005. Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old. *J Child Neurol*, 20: 667-9.
5. Hosain S.A., Merchant S., Solomon G.E. et al. 2006. Topiramate for treatment of infantile spasms. *J Child Neurol*, 2: 17-19.
6. Grosso S., Galimberti D., Farnetani M.A. et al. 2005. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure*, 14: 183-9.
7. Lu Y., Yu W., Wang X. Efficacy of topiramate in adult patients with symptomatic epilepsy: an open-label, long-term, retrospective observation. *CNS Drugs*. 2009; 23 (4): 351-9.
8. Towne A.R., Garnett L.K., Waterhouse E.J. et al. 2003. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*, 60: 332-4.
9. Ben-Menachem E., Sander J.W., Stefan H., Schwalen S., Schauble B. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30 (7): 1180-95.