

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2010 Том 2 №2



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИРАМАТА В КАПСУЛАХ У ДЕТЕЙ

Фрейдкова Н.В.

Морозовская детская клиническая больница, г. Москва

Лечение эпилепсии у детей, в связи с ее распространенностью и многообразием форм, является одной из актуальных проблем детской эпилептологии. В последние годы синтезированы принципиально новые антиэпилептические препараты, создаются специальные лекарственные формы для детей. Одним из таких препаратов является топирамат в капсулах. В статье приводится анализ двух групп пациентов. Первую группу составили дети, получавшие топирамат в таблетках (Топамакс®) и затем переведенные на прием данного препарата в капсулах. Во второй группе больные сразу начали получать препарат в капсулах как в моно-, так и в составе политерапии. При анализе показана биоэквивалентность таблетки и капсул Топамакс®, высокая эффективность и хорошая переносимость и удобство применения капсул у детей.

Ключевые слова: эпилепсия, топирамат, капсулы, дети.

Эпилепсия является одной из актуальных проблем неврологии, особенно педиатрической. В среднем, около 0,5–0,8% взрослого и 3–4% детского населения страдает различными формами эпилепсии. У 80–85% пациентов эпилепсия дебютирует в детском и подростковом возрасте.

В последние годы были синтезированы и внедрены в клиническую практику новые высокоэффективные антиэпилептические препараты (АЭП). Одним из таких препаратов является Топамакс® (международное непатентованное название топирамат), зарегистрированный в РФ в 2003 г. За годы его применения он занял свою нишу, показав высокую эффективность и хорошую переносимость при различных формах эпилепсии у детей.

Топирамат (ТПМ) относится к классу сульфамат-замещенных моносахаридов. Его действие осуществляется благодаря нескольким механизмам: блокада вольтаж-зависимых кальциевых и натриевых каналов (препятствующая активации ГАМКергической трансмиссии), подавление медиаторов возбуждения

(глутамат), угнетение активности некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности последнего фармакологического эффекта ТПМ значительно уступает ацетазоламиду – поэтому эта активность не считается основным компонентом его противосудорожного действия. Благодаря многополярному действию расширяется спектр применения ТПМ при различных формах эпилепсии. Он разрешен к применению у детей старше 2 лет как в виде монотерапии, так и в составе политерапии. Действие ТПМ характеризуется линейной фармакокинетикой и быстрой абсорбцией. ТПМ в дозе до 200 мг/с не метаболизируется в печени, период полувыведения составляет примерно 21 час. Кратность приема составляет 1–2 раза в сутки. Однако следует учитывать тот факт, что у детей до 12 лет клиренс ТПМ повышен, а период его полувыведения более короткий. Следовательно, при одной и той же дозе, в расчете на 1 кг массы тела, его концентрация в плазме может быть ниже, чем у взрослых. ТПМ не влияет на концентрацию других АЭП; в то же время, карбамезепин снижает концентрацию ТПМ в плазме, что может потребовать изменения дозы последнего.

Противосудорожные препараты, появившиеся в 70-х годах прошлого века, разрешены для применения у детей, но многие имеют ограничения по возрасту. Способ их применения у детей (особенно это касается неделимых таблеток) отличается от таковых у взрослых. В связи с этим появилась потребность в разработке специальных детских лекарственных форм для детей младшего и дошкольного возраста, которые испытывают трудности при глотании таблеток. Лекарственные формы АЭП, предназначенные для детей, должны соответствовать следующим требованиям:

- легко дозировать;
- легко проглатываться;
- обладать нейтральным или приятным вкусом;
- быть биоэквивалентными для взрослых.

Наиболее современными детскими формами являются гранулы, предназначенные для приема с пищей.

С января 2009 г. на российском рынке присутствует Топамакс® в желатиновых капсулах, содержащих

гранулы белого цвета по 15 мг, 25 мг, и 50 мг. Капсулы включены в перечень лекарственных средств приказом МЗ и СР №665. Для детей эта форма обладает явным преимуществом по сравнению с таблетированной. Уникальная новая форма препарата Топамакс® – раскрывающаяся капсула, содержимое которой можно добавлять в любую пищу, жидкость, или глотать целиком. Широкий спектр дозировок облегчает процесс титрования. К недостаткам можно отнести медленное титрование (хотя в некоторых случаях при монотерапии нами было применено более быстрое титрование 0,5 – 1 мг/кг/с с шагом 3-5 дней. «Терапевтическое окно» препарата очень широко – от 2 до 10 мг/кг/с (в некоторых случаях – до 15 мг/кг/с).

Цель данного исследования заключалась в определении эффективности и безопасности применения ТПМ у детей в капсулах в качестве стартовой, моно- и политерапии, а также в оценке состояния пациентов при переводе с таблетированной формы (ТПМТ) на капсульную (ТПМК). В Москве пациенты любого возраста были переведены на прием ТПМК с января 2009 г.

Было проведено открытое рандомизированное исследование, включающее 100 пациентов (56 мужского и 44 женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет. Все больные находились под динамическим клиническим наблюдением, проводились ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ (в некоторых случаях КТ). Пациенты были разделены на две группы. Первую группу (группа 1) составили 35 детей, которые получали ТПМТ в моно- или политерапии, и затем переведены на новую форму приема – ТПМК. Вторую группу (группа 2) составили 65 больных, которые сразу стали получать ТПМК. Сроки наблюдения составили от 6 месяцев до года. При политерапии использовалось сочетание с вальпроатами, ламотриджином, карбамазепином, леветиретацетамом.

В первой группе 15 больных получали монотерапию и 20 – политерапию. Возраст пациентов и возраст дебюта заболевания представлены в таблице №1.

Возраст	Монотерапия (кол-во пациентов)		Политерапия (кол-во пациентов)	
		дебют		дебют
Ранний детский	1	4	5	7
Поздний детский	4	5	6	9
Пубертат	8	6	6	3
Юношеский	2	-	3	1

Таблица 1. Возраст пациентов и возраст дебюта заболевания в группе 1.

Из таблицы видно, что заболевание чаще дебютировало в раннем и позднем детском возрасте (71,4%).

Препарат использовался при различных формах эпилепсии: идиопатической эпилепсии с генерализованными судорожными припадками (ИЭГС), доброкачественной фокальной детской возрастной с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия – РЭ), симптоматической /криптогенной фокальной эпилепсии (СФЭ/КФЭ). Данные представлены в таблице №2.

Форма эпилепсии	Монотерапия (кол-во пациентов)	Политерапия (кол-во пациентов)
ИЭГС	4	-
РЭ	3	-
КФЭ	4	10
СФЭ	4	5

Таблица 2. Встречаемость форм эпилепсии у принимавших участие в исследовании пациентов.

При СФЭ диагноз был подтвержден данными МРТ или КТ (корковые дисплазии – 2 пациента, атрофический процесс – 2, кисты различной локализации – 3, МТС – 1, туберозный склероз – 1 пациент, соответственно). В данной группе больных у 30 больных приступы были купированы на 100%, в 5 случаях – на 50% и у 2 детей припадки стали легче. При переводе на ТПМК ситуация с частотой припадков, их характером и переносимостью препарата не изменилась, в связи с чем лечение было продолжено. Срок наблюдения за этой группой больных составил от 1 года до 4 лет. Эффективность препарата за эти годы не изменилась.

65 пациентов начали сразу получать ТПМК в качестве стартовой или монотерапии, при необходимости проводилась политерапия. Возраст больных и возраст дебюта заболевания представлены в таблице №3.

	Возраст (кол-во пациентов)	Возраст дебюта (кол-во пациентов)
Ранний детский	16	20
Поздний детский	30	28
Пубертат	14	13
Юношеский	5	4

Таблица 3. Возраст пациентов и возраст дебюта заболевания в группе 2.

Как видно из представленных данных, как и в первой группе больных, дебют заболевания в 73,8% происходит у пациентов в раннем и позднем детском возрасте.

По форме заболевания больные распределялись следующим образом: ИЭГС – 4 пациента, РЭ – 12, КФЭ – 30, СФЭ – 19. При анализе факторов риска получены следующие данные:

- Наследственная отягощенность отмечена у 3 больных;
- Перинатальная патология – у 35 больных;
- Кисты – у 4 больных;
- Церебральные дисплазии – у 3 больных;
- Туберозный склероз – у 3 больных;
- Мезиальный темпоральный склероз – у 2 больных;
- Оперированная гидроцефалия – у 2 больных;
- Атрофический процесс – у 2 больных;
- Внутримозговое образование – у 1 больного;
- Опухоль головного мозга – у 1 больного;
- Кавернома – у 1 больного.

Дебют заболевания с фебрильных судорог отмечен в 3 случаях. Полученные данные показывают, что перинатальная патология является одним из основных факторов риска развития эпилепсии.

У 12 (18,5%) больных препарат был отменен в связи с неэффективностью. В 4 (6,1%) случаях прием прекращен из-за выраженных побочных эффектов в виде заторможенности, нарушения речи, повышенной возбудимости. Побочные эффекты, носившие транзиторный характер, отмечались у 13 пациентов (26,5%). Они прекращались самостоятельно или при коррекции дозы. ТПМК продолжили принимать 49 (75,4%) больных: из них в качестве монотерапии – 29 (59,2%) и политерапии – 20 (40,8%). Данные представлены в таблице №4.

Форма	Монотерапия (кол-во пациентов)	Политерапия (кол-во пациентов)
ИЭГС	3	–
РЭ	7	1
КФЭ	14	11
СФЭ	5	8

Таблица 4. Пациенты, продолжившие принимать ТПМК

В 32 (49,2%) случаях достигнута ремиссия, в 14 (21,6%) – припадки купированы на 50% и более, у 3 (4,6%) пациентов припадки стали легче.

Результаты наших наблюдений подтверждают эффективность ТПМК в терапии эпилепсии (75,4%). Действенность ТПМК была высокой как при моно-, так и в случаях комбинированной терапии (соответственно, 59,2% и 40,8%), тем более, что ТПМК не во всех случаях был препаратом первого выбора. ТПМК сохраняет биоэквивалентность ТМКТ. ТПМК удобен для приема у детей, которые не могут проглотить таблетки, что способствует эффективности лечения, лучшей переносимости, а также подбору адекватной дозы. ТПМК обладает высоким показателем эффективности/переносимости у детей, также как и ТПМТ. В то же время хотелось бы, чтобы в практике была возможность использовать различные формы препарата.

Литература:

1. Топамакс. Инструкция по медицинскому применению препарата. Рег. Номер ПТ 011415/02.
2. Белоусова Е.Д.. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы. Журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009. №1.С. 26-30.
3. Ермаков А.Ю., Литвинович Е.Ф.. Детские формы антиэпилептических препаратов. Журнал Медицинский совет. 2009. №1. С 28-32.
4. Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова, Л.В., Земляная А.А. Противосудорожные и психотропные эффекты топамакса в капсулах. Журнал неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова.2009. №12. С 80-84.
5. Marsden D, Libretto S. Hypersensitivity to topiramate sprinkles does not preclude the use of topiramate tablets. Paediatr Drugs. 2004; 6 (22): 133-5.
6. Novotry E, Renfro B, Yardy N. et al. Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures. Neurology. 2010 Mar 2; 74(9): 714-20.

EXPERIENCE OF TOPIRAMATE CAPSULES TREATMENT OF CHILDREN

Freidkova N.V.

Morozov children clinical hospital, Moscow

Treatment of epilepsy, a disease which is high incident and very diverse in terms of clinical forms, in children, is one of the key issues in the pediatric epileptology. New antiepileptic drugs have been developed recently, and special pediatric pharmaceutical forms are being developed, among them - Topiramate capsules. The publication discusses evaluation of two patient groups. Children from group one received topiramate tablets (Topamax®) followed by a switch to the study drug in capsules. Children from group two received topiramate capsules alone or in combination with other treatments from the baseline. The analysis demonstrated bioequivalence of Topamax® tablets and capsules, its high efficacy and good tolerability, as well as convenience of administration in children.

Key words: epilepsy, topiramate, capsules, children.