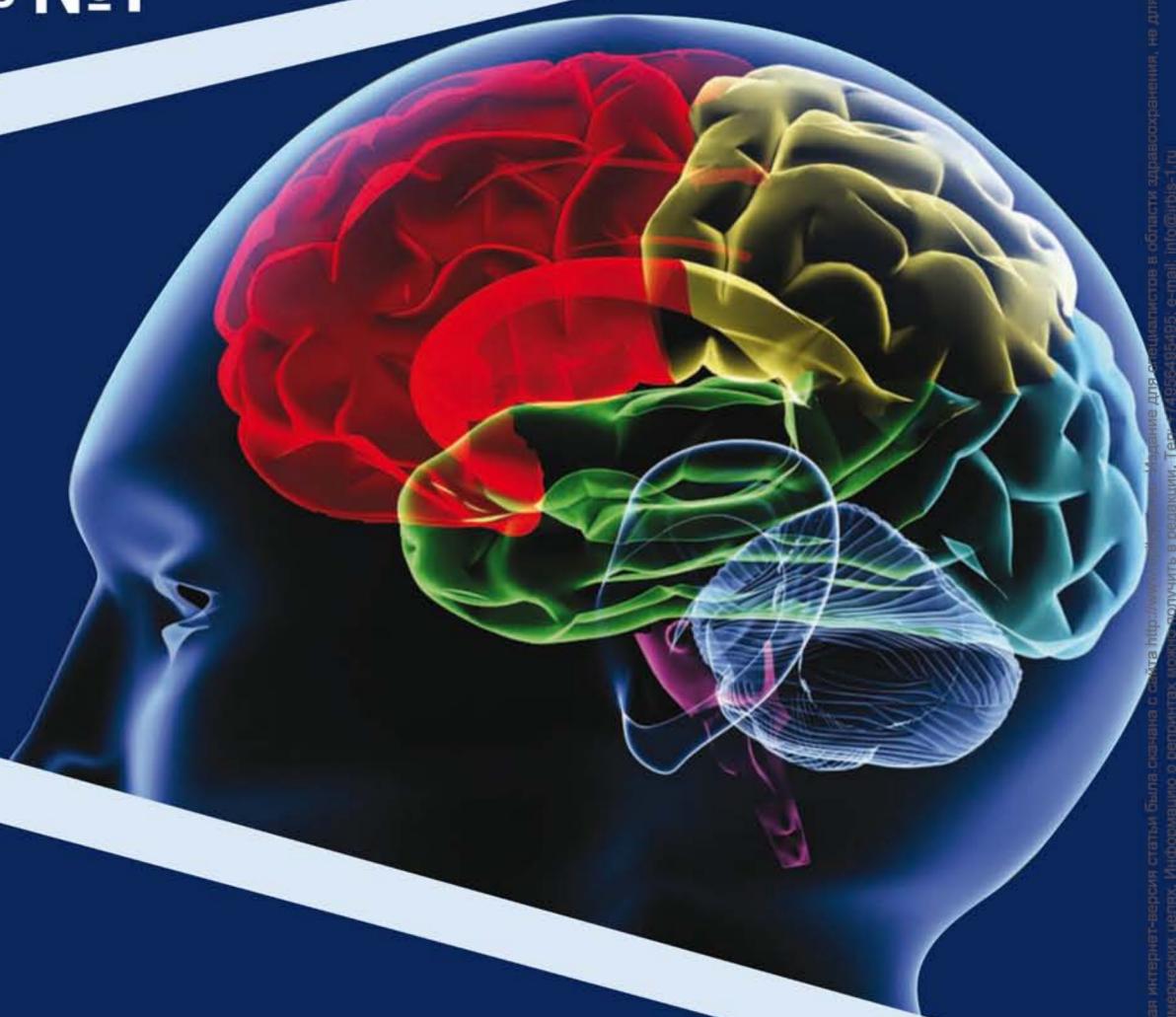


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скана с сайта <http://www.ojs.irkbis.ru>. Издание АРХ специалистов в области здравоохранения, не для пациентов. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информационно о рецензиях можно получить в редакции. Телефон: +7(955)49495; e-mail: info@irkbis.ru

Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

Научный обзор

ТОПИРАМАТ В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Бурд С. Г.

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Росздрава

В представленном обзоре продемонстрированы современные данные об эффективности и переносимости противоэпилептического препарата Топамакс (топирамат). По данным литературы, Топамакс зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для терапии фокальных и генерализованных форм эpileпсии, а также целого ряда эпилептических синдромов. Топамакс может быть препаратом первого выбора как для стартовой монотерапии, так и для комбинированной терапии при лечении эpileпсии у взрослых и пациентов детского возраста.

Ключевые слова: эpileпсия, лечение эpileпсии, топирамат (Топамакс)

Топирамат – структурно принципиально новый противоэпилептический препарат (ПЭП), который появился на рынке в 1996 г. Уже более чем за 10 лет применения в клинической практике он доказал свою высокую эффективность в лечении эpileпсии [Sommer B. R., Fenn H. H., 2010; Maryanoff B. E., 2009; Ruiz L., Ferrandi D., 2009; Arbaizar B., Diersen-Sotos T., Gumez-Acebo I., Llorca J., 2010].

В основе фармакологических эффектов топирамата лежит воздействие на все основные звенья эpileптогенеза, что принципиально отличает его от других ПЭП [Langtry H. D., Gillis J. C, Davis R., 1997, Shank R. P., Gardocki J. F., Streeter A. J., et al., 2000, Ormrod D., McClellan K. Pediatr, 2001, Herrero Al, dei Olmo N., Gonzalez-Escalada J. R.. et al. 2002, Gryder D. S., Rogawsky M. A., 2003, Leniger T., Thone J., Wiemann M., 2004, Kaminski R. M., Banerjee M., Rogawski M. A., 2004, Russo E., Constanti A., Ferreri G., et al. 2004, Swiader M. J., Luszczki J. J., Zwolan F., et al., 2005, Kim D. S., Kwak S. E., Kim J. E., et al., 2005, Kuzmiski J. B., Barr W., Zamponi G. W., et al. 2005, Garris S. S., Oles K. S., 2005, Guerrini R., Parmeggiani L., 2006, Meurs A., Clinckers R. G., et al., 2006].

Фармакодинамика Топамакса

Механизм противоэпилептической активности Топамакса в исследованиях *in vivo*:

- усиливает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на некоторых типах ГАМК-рецепторов;
- блокирует возбуждающую активность кайнатного/AMPA подтипа глутаматных рецепторов;
- блокирует чувствительные к напряжению натриевые каналы;
- модулирует высоковольтные кальциевые каналы L-типа;
- повышает калиевую проводимость, которая оказывает противоэпилептическое действие, понижая возбудимость нейронов; это фармакологическое действие не наблюдается для других ПЭП;
- селективно подавляет карбоангидразовые изоферменты II и IV, которые вносят вклад в его противоэпилептическую активность.

Топамакс показан в режиме монотерапии взрослым и детям старше 2-х лет с недавно диагностированной эpileпсией с генерализованными тонико-клоническими приступами или фокальными приступами с (или без) вторичной генерализации.

Он также применяется в составе комбинированной терапии эpileпсии у детей старше 2-х лет и у взрослых как с парциальными приступами, так и с генерализованными тонико-клоническими приступами. Дополнительные показания включают в себя также комбинированную терапию при синдроме Ленnoxса-Гасто у детей и взрослых [Michoulias A., Farrell K., 2010; Hancock E. C., Cross H. H., 2009].

Фармакокинетика топирамата

Топирамат обладает рядом ценных в клиническом плане фармакокинетических характеристик, выгодно отличающих его от других ПЭП. К ним относятся: биодоступность препарата, которая составляет около 80% [Зенков Л. Р., 2004], линейная фармакокине-

Обзор литературы

тика; возможность использования схемы быстрой титрации, относительно быстрое достижение стабильного состояния при терапии (в течение 4-8 дней). Топирамат не подвергается экстенсивному метаболизму, при этом 70-80% дозы выводится с мочой в неизменном виде [Bourgeois B. F., 1999; Sachdeo R. C., et al., 1996]. Связь с белками плазмы крови составляет 13-17% [Bourgeois B. F., 1999].

Эффективность топирамата в монотерапии эпилепсии: результаты исследований

Топирамат доказал свою эффективность в режиме монотерапии в ряде рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований как при фокальных, так и при генерализованных типах приступов у детей и взрослых [French J., 1996; Калинин В. В. и др., 2004]. Так, на основании результатов рандомизированного двойного слепого исследования монотерапии топираматом при впервые диагностированной эпилепсии было установлено, что **Топамакс не уступает по эффективности базовым ПЭП (вальпроевой кислоте и карбамазепину) как во времени до выхода, так и во времени до первого приступа (доля пациентов без судорог в течение последних 6 мес. лечения).** Кроме того, использование Топамакса в дозе 100 мг/сут. было связано с наименьшим показателем выхода из исследования пациентов вследствие развития побочных реакций в сравнении с карбамазепином и вальпроатом [Privitera et al., 2003].

На основании мета-анализа сообщений об эффективности топирамата в качестве препарата стартовой

терапии для нативных пациентов при различных формах и всех типах приступов [Гехт А. Б. и др., 2005; Калинин В. В., и др., 2004; Харитонов В. И., и др., 2007; Penry J. K., et al., 1989] было показано, что доля пациентов с фокальными приступами, принимавших топирамат в течение 6 мес. [Holmes G., 2002] или 7 мес. [Ketter T., et al., 1999], которые достигли 100% снижения припадков, составила 82% [Holmes G., 2002, Ketter T., et al., 1999]; после 12 мес. – 71% [Holmes G., 2002]. Соответственно доля пациентов с генерализованными приступами, у которых после 6 мес. [Holmes G., 2002] или 7 мес. [Ketter T., et al., 1999] лечения топираматом отсутствовали рецидивы, составила 85% [Holmes G., 2002; Ketter T., et al., 1999]; после 12 мес. – около 81% [Holmes G., 2002].

Важно отметить целесообразность монотерапии топираматом при диагностике вновь выявленной эпилепсии с неуточненным типом приступов [Cross J. H., 2001], причем ряд источников указывает на то, что топирамат в данной ситуации может быть эффективнее, чем карбамазепин и вальпроат [Бурчинский С. Г., 2008].

В целом при первично генерализованных приступах топирамат наиболее эффективен в отношении приступов миоклонических и тонико-клонических типов и несколько менее результативен при абсансах и тонических припадках [Калинин В. В., 2002].

К преимуществам терапии топираматом также следует отнести уменьшение продолжительности приступов, изменение выраженности постприпадочного периода: отсутствие головных болей, ослабление вегетативного и психологического дискомфорта, сокращение и ослабление астенических и вегетативных проявлений после больших судорожных припад-

Исследование (длительность)	Возраст пациента (годы)	Кол-во приступов в начале исследования	Режим (планируемая ^[27, 28] или средняя достигнутая дозировка). Кол-во пациентов	Результаты (главные конечные точки)
Рандомизированные двойные слепые не сравнительные исследования эффективности монотерапии Топамаксом у пациента с впервые диагностированной эпилепсией				
Arroyo et al. (≥ 6 мес.)	≥ 6	1 или 2 за 3 мес.	TPM: 50 мг/сутки [234] TPM: 400 мг/сутки [236]	Время до первого приступа TPM 50 мг/сутки < TPM 400 мг/сутки ($p = 0,0002$)
Guerrini et al. (7 мес.)	≥ 2	В среднем 11,2 за 6 мес.	TPM: взрослые пациенты 125 мг/сутки; дети 3,3 мг/сутки [661]	Снижение частоты приступов по сравнению с началом исследования (% пациентов) $\geq 50\% : 76,3\%$ $\geq 75\% : 63,9\%$ 100% : 44,3%
Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование эффективности монотерапии Топамаксом у пациента с любым типом приступа при впервые диагностированной эпилепсией				
Privitera et al. (до 2,2 года)	≥ 6	Не сообщалось	TPM: 100 или 200 мг/сутки [409] CBZ: 600 мг/сутки [126] VPA: 1250 мг/сутки [78]	Время до выхода TPM = CBZ TPM = VPA

Примечание: CBZ – карбамазепин; VPA – вальпроевая кислота; TPM – Томапакс.

Эффективность монотерапии Томапаксом (топираматом) у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией.

ков; купирование постприпадочной дистимии и дисфории; отсутствие повторов эпизодов эпилептического статуса и регрессия сопутствующих психических девиаций (дистимии, депрессии, ипохондрических проявлений) [Бурчинский С. Г., 2008; Шершевер А. С., и др., 2007].

В педиатрической эпилептологии топирамату отведено отдельное место среди ПЭП благодаря его высокой эффективности и мягкому профилю переносимости. Его применяют в комбинированной терапии для лечения таких трудно курабельных состояний, как синдром Веста и синдром Леннокса-Гасто. Так, при синдроме Леннокса-Гасто топирамат в наибольшей степени активен в отношении тонико-клонических приступов, тонико-атонических и атипичных абсансов [Бурчинский С. Г., 2008; Glauser, 1997]. Кроме того, топирамат хорошо зарекомендовал себя в качестве монотерапии резистентных форм эпилепсии с фокальными приступами различной природы (криптогенной, симптоматической) [Дорофеева М. Ю., 2005, Veggiootti M., et al., 2002], а также при вновь диагностированной эпилепсии [Харитонов В. И., 2007; Jung D. E., et al., 2010] в детском возрасте.

Совокупные данные эффективности Топамакса в монотерапии представлены в таблице.

Профиль переносимости топирамата

Следует отметить, что в целом топирамат характеризуется достаточно мягким профилем переносимости, что определяет его широкое применение в педиатрической эпилептологии. Для топирамата в значи-

тельно меньшей степени характерны такие нежелательные явления, как возбуждение, индуцированная эмоциональная лабильность, афазия, амнезия, дипlopия, анорексия, тошнота, нистагм, нефролитиаз, нарушения зрения и речи, а также извращение вкусовых ощущений [инструкция по медицинскому применению препарата Топамакс (Торамах). – Фармакологический комитет МЗ РФ. – 2002. – 7 с]. Однако на фоне терапии топираматом возможно развитие таких побочных эффектов, как атаксия, головокружение, усталость, парестезии, головные боли, сонливость, нарушения концентрации внимания, кишечные расстройства. В тоже время основная часть данных о нежелательных реакциях наблюдается на стадии титрования дозы и носит транзиторный характер. При соблюдении режима титрования дозы и применении адекватных дозировок, терапия топираматом является достаточно безопасной, контролируемой и прогнозируемой.

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы, а также успешный клинический опыт применения топирамата для лечения эпилепсии позволяет судить о целесообразности его назначения для терапии фокальных и генерализованных форм эпилепсии, а также целого ряда эпилептических синдромов.

Таким образом топирамат (Топамакс) может быть препаратом первого выбора как для стартовой монотерапии, так и для комбинированной терапии при лечении эпилепсии у взрослых и пациентов детского возраста.

Литература

1. Белоусова Е., Власов П., Ермаков А. и др. Не ошибиться в выборе. Экспертный консенсус по сравнительной оценке противоэпилептических препаратов, применяемых в России // Вісн. психіат. Психофармакотер. – 2005. – № 2. – С. 133-136.
2. Бурчинский С. Г., // Здоровье Украины. Медицинская газета. №7/1. – Апрель 2008. Стр. 35-36.
3. Гехт А. Б., Мильчакова Л. Е., Гусев Е. И. Опыт применения Топамакса: клинические и фармакоэкономические аспекты // Журн. неврол. психиат. – 2005. – Т. 107, № 12. – С. 40-44.
4. Дорофеева М. Ю., Ермаков А. Ю., Белоусова Е. Д. Эффективность топирамата (Топамакса) в лечении резистентной эпилепсии у детей // Журн. неврол. психиат. – 2005. – Т. 105, № 11. – С. 21-23.
5. Харитонов В. И., Мартынук В. Ю. Эффективность и безопасность использования топирамата в монотерапии при впервые выявленной эпилепсии с парциальными припадками по сравнению с карbamазе-
6. Шершевер А. С., Лаврова С. А., Телегин А. В. и др. Критерии оценки качества лечения симптоматической эпилепсии препаратами Кеппра и Топамакс // Журн. неврол. психиат. – 2007. – Т. 107, № 7. – С. 15-19.
7. Ana I. Herrero, Nuria Del Olmo, Josy R. González-Escalada and Josy M. Solís, Neuropharmacology, Volume 42, Issue 2, February 2002, Pages 210-220.
8. Arbaizar B., Diersen-Sotomayor T., Gymez-Acebo I., Llorca J. (2010), Actas Esp Psiquiatr. 2010 Jan; 38(1): 8-12.
9. Aroniadou-Anderjaska V., Qashu F., Braga M. F. (2007) Amino Acids. 2007; 32(3): 305-15.
10. Arroyo S., Dodson W. E., Previtera M. D., et al. Acta Neurol Scand 2005 Oct; 112 (4): 214-22.
11. Bourgeois B. F. (1999) Drugs Today (Barc). 1999 Jan; 35(1): 43-8
12. Braga M. F., Aroniadou-Anderjaska V., Li H., Rogawski M. A. (2009) J. Pharmacol Exp Ther. 2009 Aug; 330(2): 558-66.
13. Cross J. H. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy // Epilepsia. – 2001. – V. 42. – P. 87.
14. French J. Clinical efficacy of new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: experience in the United States with three novel drugs. Epilepsia. 1996., 37 suppl 2, S. 23-26.
15. French J., Kanner A. M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // Neurology. – 2004. – V. 62. – P. 1252-1264.
16. Glauser T. Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies // Epilepsia. – 1997. – V. 38, suppl. 1. – P. S37-S41.
17. Garris S. S., Oles K. S. Ann Pharmacother 2005 Mar; 39 (3): 424-6.
18. Gryder D. S., Rogawski M. A. (2003) J. Neurosci. 2003 Aug 6; 23(18): 7069-74.
19. Guberman A. H., Besag F. M. C., Brodie M. J.

Обзор литературы

- et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children // Epilepsia. – 1999. – V. 40. – P. 985-991.
20. Guerrini R., Casari G., Marini C., «The genetic and molecular basis of epilepsy», Trends Mol Med (2003); 9: pp. 300–306.
21. Guerrini R., Carpay J., Groselj J., et al. Seizure 2005 Sep; 14 (6): 371-80.
22. Guerrini R., Parmeggiani L. Expert Opin Pharmacother 2006; 7(6): 811-23.
23. Hancock E. C., Cross H.H. (2009), Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8; (3): CD003277.
24. Herrero A. I., Del Olmoa N., Gonzalez-Escaladab J. R., Solis J. M., «Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABA_A-mediated responses and activation of a potassium conductance», Neuropharmacology (2002); 42: pp. 210–220.
25. Jardemark K. E., Konradsson A., Schilström B., Marcus M. M., Svensson T.H. (2009) Synapse. 2009 Oct; 63 (10): 913-20.
26. Jung D. E., Kim H. D., Hur Y. J., Eom S. Y.; Korean Pediatric Topiramate Study Group. (2010) Brain Dev. 2010 Dec 29
27. Kaminski R. M., Banerjee M., Rogawski M. A. Neuropharmacology 2004 Jun; 46 (8): 1097-104.
28. Ketter T., Post R., Theodore W. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // Neurology. – 1999. – V. 53, suppl. 2. – P. S53-S67.
29. Kim H., Eun B. L. (2006), Exp Neurol. 2006 Oct; 201 (2): 470-8.
30. Kim D. S., Kwak S. E., Kim J. E., et al. Neurosci Res 2005 Dec; 53 (4): 413-20.
31. Kuzmiski J. B., Barr W., Zamponi G. W., et al. Epilepsia 2005 Apr; 46 (4): 481-9.
32. Langtry H. D., Gillis J. C., Davis R. Drugs 1997 Nov; 54 (5): 752-73.
33. Leniger T., Thone J., Wiemann M. Br. J. Pharmacol 2004 Jul; 142 (5): 831-42.
34. Michoulas A., Farrell K., (2010), CNS Drugs. 2010 May 1; 24 (5): 363-74. doi: 10.2165/11530220-000000000-00000.
35. Meurs A., Clinckers R., G., et al. Epilepsia 2006 Sep; 47 (9): 1519-35.
36. Ormrod D., McClellan K. Pediatr Drugs 2001; 3 (4): 293-319.
37. Park H. J., Kim H. J., Park H. J., Ra J., Zheng L. T., Yim S. V., Chung J. H. (2008), Epilepsia. 2008 Jan; 49 (1): 163-7.
38. Perucca E. (2009) Epilepsia. 2009 Dec; 50 Suppl 12:49-50.
39. Privitera M. D. Topiramate: a new antiepileptic drug // Ann. Pharmacother. – 1997. – V. 31. – P. 1164-1173.
40. Privitera M. D., Brodie M. J., Mattson R. H., Chadwick D. W., Neto W., Wang S.; EPMN 105 Study Group. (2003), Acta Neurol Scand. 2003 Mar; 107 (3): 165-75
41. Ruiz L., Ferrandi D. (2009), J. Headache Pain. 2009 Dec; 10(6):419-22.
42. Russo E., Constanti A., Ferreri G., et al. Neuropharmacology 2004 May; 46 (6): 865-78.
43. Sachdeo R. C. Topiramate: clinical profile in epilepsy // Clin. Pharmacokinet. – 1998. – V. 34. – P. 335-346.
44. Sachdeo R. C., Sachdeo S. K., Walker S. A., Kramer L. D., Nayak R. K., Doose D. R. (1996) Epilepsia. 1996 Aug; 37 (8): 774-80.
45. Shank R. P., Gardocki J. F., Streeter A. J., et al. Epilepsia 2000; 41 Suppl. 1: S3-9.
46. Swiader M. J., Luszczki J. J., Zwolan F., et al. Pharmacol Rep 2005; 57 (3): 373-9.
47. Towne A. R., Garnett L. K., Waterhouse E. J., Morton L. D., DeLorenzo R. J. (2003), Neurology. 2003 Jan 28; 60 (2): 332-4
48. Veggiotti M., Ragnoli T. Topiramate and its possible advantages in pediatric practice // Pediatr. Neonatol. – 2002. – V. 14. – P. 187-194.
49. White H. S., Smith M. D., Wilcox K. S. Mechanisms of action of antiepileptic drugs // Int. Rev. Neurobiol. – 2007. – V. 81. – P. 85-110.

TOPIRAMATE AS AN ANTI-EPILEPTIC MEDICATION

(Review of literature)

Burd S.G.

GOU VPO «Russian state medical university named after N.I. Pirogov» of Roszdrav

This review presents current data over the efficacy and tolerability of the anti-epileptic drug Topamax (topiramate). Based on the literature data, Topamax was recognized as a medication for treatment of focal and generalized epilepsy, as well as a host of epileptic syndromes. Topamax can be a first-choice drug for both the initial treatment and combination therapy during management of epilepsy in adult and pediatric patients.

Key words: epilepsy, treatment of epilepsy, topiramate (Topamax)