

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИРАМАТА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Кременчугская М.Р.^{1,2}, Глоба О.В.¹, Кузенкова Л.М.¹

¹ ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

² Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Резюме: статья содержит краткий обзор данных литературы о принципах лечения различных форм эпилепсии у детей и более подробные данные о противозепилептическом препарате – топирамате. На основании собственного исследования авторы проводят анализ эффективности и безопасности применения топирамата у детей с различными формами эпилепсии. Исследуемую группу составили 80 детей – 36 мальчиков и 44 девочки (45 и 55% соответственно) среднего возраста $9,2 \pm 5$ лет. Генерализованные формы эпилепсии были диагностированы 14 (18%) больным, фокальные – 66 (82%), из них идиопатические фокальные эпилепсии были установлены у 19 (24%) пациентов, криптогенные – у 21 (26%), симптоматические формы – у 26 (32%). Всем пациентам исследуемой группы назначался топирамат в средней дозе 5 мг/кг/сут. В качестве монотерапии он применялся у 43 (54%) больных, в комбинации с одним противозепилептическим препаратом – у 30 (38%), в комбинации с двумя другими препаратами – у 7 (8%) детей. По результатам исследования топирамат продемонстрировал эффективность и безопасность в отношении всех форм эпилепсии у пациентов детского возраста. Применение топирамата у больных идиопатическими генерализованной и фокальной эпилепсией у детей было высокоэффективным. Авторы заключают, что повышение эффективности лечения топираматом больных симптоматической фокальной эпилепсией может быть достигнуто с помощью увеличения дозы препарата выше среднетерапевтической при удовлетворительной его переносимости.

Ключевые слова: эпилепсия, генерализованная эпилепсия, фокальная эпилепсия, идиопатическая эпилепсия, детская эпилептология, противозепилептическое лечение, топирамат.

Фармакотерапия эпилепсии у детей является актуальной проблемой современной детской неврологии. В настоящее время для этой цели используется достаточно широкий спектр лекарственных средств. В качестве стартовой терапии в детской неврологической практике в России чаще всего используются препараты вальпроевой кислоты, карбамазепинового ряда. В труднокурабельных случаях применяется политерапия – использование 2-3 препаратов, например, комбинация вальпроат+карбамазепин, вальпроат+карбамазепин+бензодиазепин. По данным зарубежных и отечественных авторов, высокую эффективность в отношении различных видов эпилептических приступов у взрослых продемонстрировал топирамат [1,6,8,9,11,13]. Доказано, что его эффективность сопоставима с эффективностью широко применяемых для лечения эпилепсии препаратов [3,5,15,18].

Данные о результатах применения топирамата в лечении эпилепсии у детей встречаются в литературе реже [2,4,10,16,19]. Остаются сомнения в отношении безопасности применения топирамата для лечения детей раннего возраста. На сегодняшний день актуальным является вопрос о выявлении предикторов эффективности и безопасности применения топирамата для лечения различных форм эпилепсии у детей.

Топирамат (topiramate) – антиэпилептический препарат с многокомпонентным механизмом действия, относящийся к классу сульфаматзамещенных моносахаридов [14,16,17]. Действие топирамата обусловлено следующими факторами:

- блокадой натриевых каналов, подавлением возникновения повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона;
- повышением активности γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. ГАМК_A-рецепторов);
- модуляцией активности самих ГАМК_A-рецепторов;

- препятствием активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату;
- отсутствием влияния на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов.

Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы.

Топирамат имеет благоприятный профиль переносимости при применении в средних терапевтических дозах. Рекомендуются медленная титрация дозы препарата для уменьшения риска появления возможных побочных эффектов [3,16,17].

Фармакокинетика топирамата имеет линейный характер. Препарат быстро и эффективно всасывается. После приема внутрь метаболизируется около 20% от принятой дозы. Основным путем выведения неизмененного топирамата и его метаболитов являются почки.

Известно, что фармакокинетика топирамата у детей имеет ряд отличий: клиренс топирамата у детей повышен, а период полураспада ($T_{1/2}$) более короткий, чем у взрослых. Таким образом, концентрация топирамата в плазме у детей может быть ниже, чем у взрослых, что следует учитывать при применении этого препарата в детской практике.

Топирамат противопоказан при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата, а также в возрасте до двух лет.

С осторожностью топирамат следует назначать пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, при нефроуролитиазе и гиперкальциемии.

Целью нашего исследования было определение эффективности и безопасности применения топирамата в лечении различных форм эпилепсии у детей и определение предикторов эффективности и безопасности данного антиэпилептического препарата.

Методика

Исследуемую группу составили 80 детей, больных эпилепсией, находящихся на стационарном и/или амбулаторном лечении в отделении психоневрологии и психосоматической патологии Института педиатрии РАМН и Институте детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки. Всем пациентам диагноз генерализованной или фокальной эпилепсии был выставлен на основании критериев, разработанных ILAE 1989 г. [12], включающих оценку анамнестических, клинических данных и результатов дополнительных методов обследования (длительного видео-ЭЭГ-мониторинга, МРТ головного мозга).

По половому составу исследуемая группа разделась на 36 мальчиков и 44 девочки (45 и 55% соответственно). Возраст пациентов – от 2 до 18 лет, в среднем – $9,2 \pm 5$ лет.

Всем пациентам назначался топирамат (Топамакс) в форме капсул в дозе от 3 до 7 мг/кг/сут. (средняя

доза 5 мг/кг/сут.). В качестве монотерапии он применялся у 43 (54%) больных. В комбинированной терапии топирамат использовался в тех случаях, когда эффективность других АЭП не была достаточной. В комбинации с одним противосудорожным препаратом топирамат применялся у 30 (38%) пациентов, в комбинации с двумя другими препаратами – у 7 детей (8%).

Топирамат назначался в стартовой дозе 0,5-1 мг/кг/сут. с дальнейшим постепенным повышением дозы на 0,5-1 мг/кг/сут. за 1-2 нед. до достижения средней терапевтической дозы с последующей коррекцией в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости. Топирамат назначался после еды, суточная доза препарата распределялась равномерно на два приема (утро/вечер).

При появлении побочных эффектов на начальных этапах терапии скорость наращивания дозы снижалась, применялся индивидуальный график титрования дозы.

Оценка эффективности и безопасности применения топирамата проводилась каждые 4 нед. в течение 12 мес. Родители пациентов были обучены ведению дневников приступов, после чего самостоятельно заполняли их, фиксируя приступы и отмечая побочные эффекты препарата.

Критерием клинической эффективности топирамата являлось сокращение количества приступов, выраженное в процентах, в течение наблюдаемого периода. Применение топирамата считалось эффективным при снижении числа приступов на 50% и более; неэффективным – при отсутствии снижения или снижении числа приступов менее чем на 25%, за высокий терапевтический эффект принималось снижение числа приступов более чем на 75%. Отдельно учитывались случаи полной редукции приступов.

Для статистической оценки эффекта топирамата был использован критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Статистически значимыми считались различия при показателе достоверности $p < 0,05$.

Побочные эффекты действия топирамата фиксировались по активным жалобам родителей пациентов и дневникам приступов. Частота их встречаемости выражалась в процентах и оценивалась как для группы в целом, так и для подгрупп больных с различными формами эпилепсии.

Результаты исследования

При оценке эффективности топирамата все больные исследуемой группы, в зависимости от результатов терапии, распределились следующим образом: полная редукция приступов наблюдалась у 33 больных (41% от общего количества больных), снижение числа приступов на 75% и более – у 38 (48%) пациентов, снижение числа приступов на 50% и более – у 63 (79%) пациентов, снижение числа приступов на 25% и более – у 66 (82%) больных, препарат оказался неэффективным у 14 (18%) пациентов (см. табл. 1).

Эффективность топирамата	Полная редукция приступов	Снижение числа приступов			
		≥75%	≥50%	≥25%	<25%
Количество пациентов (n=66)	33	38	63	66	14
Процентная представленность	41%	48%	79%*	82%	18%

Таблица 1. Оценка эффективности лечения топираматом больных эпилепсией детского возраста.

* $p < 0,05$.

В целом по группе топирамат был эффективен в 79% случаев, а неэффективен – в 18%. Различие этих показателей было достоверным ($p < 0,05$). Из 14 пациентов с неэффективным результатом терапии у 6 больных наблюдалась аггравация приступов (7,5% от общего количества больных).

У 62 (78%) пациентов переносимость топирамата была удовлетворительной, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось. В остальных случаях – 18 (22%) пациентов – отмечалось побочное действие в виде снижения веса у 4 (5%) больных, снижения когнитивных функций и концентрации внимания – у 7 (9%) больных, нарушения поведения – у 6 (8%) больных, появления солей (фосфаты, оксалаты) в моче – у 2 (2,5%) больных. В отдельных случаях отмечалось сочетание двух побочных эффектов (например, снижение когнитивных функций+снижение массы тела). У 4 (5%) больных степень выраженности побочных эффектов послужила основанием для отмены топирамата (трое больных с выраженными нарушениями поведения, один больной с высокой степенью оксалурии). У остальных больных побочные эффекты наблюдались на стадии повышения дозы препарата и минимизировались путем индивидуального графика титрования.

Таким образом, в целом у детей, больных эпилепсией, применение топирамата было эффективным: снижение числа приступов на 50% и более наблюдалась у 63 больных (79% от общего количества больных), из них полная редукция приступов была зарегистрирована у 33 (41%) пациентов. Применение топирамата при лечении эпилепсии у детей в целом было безопасным. Побочные эффекты препарата, степень выраженности которых явилась причиной его отмены, наблюдались у 4 (5%) больных. Аггравация приступов была зарегистрирована в 6 случаях (7,5% от общего числа больных).

Следующим этапом исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения топирамата для лечения больных с генерализованными и фокальными формами эпилепсии.

Генерализованные формы эпилепсии были диагностированы 14 (18%) больным, при этом по этиологии все генерализованные эпилепсии были идиопатическими. Диагноз фокальной эпилепсии установлен 66 (82%) пациентам, из них идиопатические формы фокальной эпилепсии были диагностированы 19 пациентам (24% от общего числа больных), криптогенные формы – 21 (26%) пациенту и симптоматические формы – 26 больным (32%).

Подгруппу генерализованных эпилепсий (ГЭ) составили 14 пациентов: 5 (36%) мальчиков и 9 (64%) девочек, средний возраст – $12,2 \pm 5,5$ лет. Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) были представлены следующими формами: эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами – 6 (43%) пациентов, миоклонус век с абсансами (синдром Дживонса) – 3 (21%) пациента, детская абсансная эпилепсия – 3 (21%) пациента, эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари) и эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдромом Дузе) – по одному пациенту.

Генерализованные судорожные приступы (ГСП) наблюдались у 12 (86%) больных данной подгруппы. У 6 (43%) пациентов это был единственный вид приступов. У одного больного редкие ГСП сочетались с простыми абсансами, ГСП в сочетании с миоклонусом век с абсансами наблюдались у 3 (21%) пациентов, сочетание ГСП с миоклоническими абсансами отмечалось у одной больной, сочетание ГСП с миоклонически-астатическими приступами – также у одной больной. У 2 (14%) пациентов клиническая картина эпилепсии была представлена исключительно простыми абсансами.

Топирамат в подгруппе генерализованных эпилепсий применялся в качестве монотерапии у 10 (71%) больных, в остальных случаях имела место дуотерапия – у двух больных топирамат назначался в сочетании с препаратами вальпроевой кислоты, у одного пациента – в сочетании с бензодиазепином, еще у одного – с карбамазепином.

Эффективность лечения топираматом пациентов группы идиопатических эпилепсий была следующей: полная редукция приступов наблюдалась в 8 (57%) случаях, сокращение числа приступов на 75% и более – у 10 (71%) больных, на 50% и более – у 12 (86%) пациентов. Снижение частоты приступов на 25% отмечалось у одного больного, еще у одного пациента на фоне монотерапии топираматом наблюдалась аггравация приступов.

Побочные эффекты препарата были отмечены у 4 (29%) пациентов. У всех больных они были представлены снижением когнитивных функций (у одной пациентки – в сочетании со снижением массы тела). Степень выраженности побочных эффектов была незначительной, они были минимизированы на этапе титрования дозы.

Таким образом, при ИГЭ у детей топирамат был эффективен в 86% случаев, а неэффективен – в 14%.

Эпилепсия	Эффективность топирамата	Полная редукция приступов	Снижение числа приступов			
			≥75%	≥50%	≥25%	<25%
ГЭ	Количество пациентов (n=14)	8	10	12	13	1
	Процентная представленность	57%	71%**	86%*	93%	7%
ФЭ	Количество пациентов (n=66)	25	28	51	54	12
	Процентная представленность	38%	42%	77%*	82%	18%

Таблица 2. Оценка эффективности лечения топираматом детей с генерализованной и фокальной эпилепсиями.

*различия внутри подгруппы $p < 0,05$; **различия между подгруппами $p = 0,05$.

Различие этих показателей было достоверным ($p < 0,05$). Высокоэффективным применение препарата было в 71%, полная редукция приступов наблюдалась у 57% больных. Аггравация приступов была зарегистрирована только в 1 (7%) случае.

Применение топирамата при лечении генерализованной эпилепсии у детей в целом было безопасным. Умеренно выраженное побочное действие наблюдалось в 29%.

Подгруппу фокальных эпилепсий составили 66 пациентов: 31 мальчик и 35 девочек (47 и 53% соответственно). Возраст пациентов – от 2 до 16 лет, в среднем – $7 \pm 4,6$ лет. Виды приступов были представлены исключительно вторично-генерализованными судорожными (ВГСП) у 25 (38%) больных, исключительно сложными парциальными приступами – у 24 (36%) пациентов, сочетанием сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов – у 17 (26%) детей.

При оценке эффективности топирамата было показано, что полная редукция приступов наблюдалась у 25 больных (38% от общего числа больных в подгруппе), снижение числа приступов на 75% и более – у 28 (42%) пациентов, снижение числа приступов на 50% и более – у 51 (77%) пациента, препарат оказался неэффективным у 12 (18%) пациентов.

В целом у больных фокальной эпилепсией топирамат был эффективен в 77% случаев, а неэффективен – в 18%. Различие этих показателей было достоверным ($p < 0,05$). Из 12 пациентов с неэффективным результатом терапии у 5 больных наблюдалась аггравация приступов (7,5% от общего количества больных).

У 52 (79%) пациентов переносимость топирамата была удовлетворительной, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось. В остальных случаях – 14 (21%) пациентов – отмечалось побочное действие в виде снижения веса – у 3 (4,5%) больных, снижения когнитивных функций и концентрации внимания – у 3 (4,5%) больных, нарушения поведения – у 6 больных (9%), появления солей (фосфаты, оксалаты) в моче – у 2 (3%) больных. У 4 (6%) больных степень выраженности побочных эффектов послужила основанием для отмены топирамата (трое больных с выраженными нарушениями поведения, один больной с высокой степенью оксалатурии). У остальных больных побочные эффекты наблюдались на стадии повышения дозы препарата и мини-

мизировались путем индивидуального графика титрования.

Таким образом, в целом у детей, больных фокальной эпилепсией, использование топирамата было эффективным: снижение числа приступов на 50% и более наблюдалось у 51 (77%) больного, из них полная редукция приступов была зарегистрирована у 25 пациентов (38% от общего количества больных). Применение топирамата при лечении фокальной эпилепсии у детей было также безопасным. Побочные эффекты препарата, степень выраженности которых явилась причиной его отмены, наблюдались у 4 (6%) больных. Аггравация приступов была зарегистрирована в 5 случаях (7,5% от общего числа больных).

Результаты анализа эффективности применения топирамата в подгруппах больных генерализованными и фокальными эпилепсиями представлены в таблице 2.

При сравнении результатов терапии топираматом в подгруппах детей с генерализованными и фокальными формами эпилепсии было выявлено, что, несмотря на сопоставимую эффективность лечения (снижение числа приступов на 50% и более – 86 и 77% соответственно), показатель высокой эффективности (снижение числа приступов на 75% и более) был выше в подгруппе генерализованных эпилепсий (71 и 42% соответственно). Данные различия имели высокую тенденцию к достоверности ($p = 0,05$) и могли быть обусловлены как клинико-патологическим типом эпилепсии (генерализованная/фокальная), так и этиологическим фактором. Следует помнить, что подгруппа генерализованных эпилепсий была представлена исключительно идиопатическими формами, тогда как подгруппа фокальной эпилепсии была гетерогенной и включала в себя больных с идиопатическими, симптоматическими и криптогенными формами.

Это послужило основанием для более тщательного анализа результатов терапии топираматом пациентов с фокальными эпилепсиями, в зависимости от этиологического фактора.

Подгруппу идиопатических фокальных эпилепсий (ИФЭ) составили 19 больных (24% от общего числа больных): 10 (53%) мальчиков, 9 (47%) девочек, средний возраст – $8,3 \pm 4,3$ лет. У 12 (63%) пациентов была диагностирована идиопатическая фокальная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками

(роландическая эпилепсия), у 5 (26%) больных – идиопатическая фокальная эпилепсия с затылочными пароксизмами с ранним дебютом (форма Панайотополуса) и у 2 (11%) детей – идиопатическая фокальная эпилепсия с затылочными пароксизмами с поздним дебютом (форма Гасто).

У 8 (42%) больных подгруппы ИФЭ отмечались исключительно вторично-генерализованные судорожные приступы, у 7 (37%) пациентов – исключительно сложные парциальные приступы. Сочетание ВГСП и сложных парциальных приступов наблюдалось у 4 (21%) детей.

У пациентов подгруппы ИФЭ топирамат применялся в качестве монотерапии в 16 (84%) случаях, 2 (16%) пациента получали топирамат в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты (у обоих больных – диагноз синдром Панайотополуса).

Анализ эффективности терапии в подгруппе ИФЭ показал, что полная редукция приступов была достигнута у 12 (63%) детей, сокращение числа приступов на 75% и более наблюдалось у 13 (68%) больных, снижение приступов на 50% и более – у 17 (89%) пациентов. У 2 (11%) больных терапия оказалось неэффективной, в одном случае наблюдалась аггравация приступов.

В целом по подгруппе ИФЭ применение топирамата было эффективным в 89% случаев и неэффективным – в 11% случаев, различия между этими показателями были статистически значимыми, $p < 0,05$. Высокоэффективным применение препарата было в 68% случаев, полная редукция приступов наблюдалась в 63% случаев.

Побочные эффекты топирамата были зарегистрированы в 2 (11%) случаях. На фоне терапии у обоих больных наблюдалось расстройство поведения, снижение концентрации внимания, которые потребовали индивидуального графика титрования дозы и позволили продолжить применение препарата. Препарат был отменен в одном случае ввиду аггравации приступов.

Таким образом, у детей, больных идиопатическими фокальными формами эпилепсии, применение топирамата оказалось эффективным и безопасным. Снижение числа приступов на 50% и более наблюдалась у 89% пациентов, из них полная редукция приступов была зарегистрирована в 63% от общего количества больных. Побочные эффекты препарата наблюдались у 11% пациентов, степень выраженности их была незначительной, они были минимизированы на этапе титрования дозы. Аггравация приступов была зарегистрирована в одном случае.

В подгруппу криптогенных фокальных эпилепсий (КФЭ) вошел 21 пациент: 8 (38%) мальчиков, 13 (62%) девочек, средний возраст – $7,4 \pm 4,6$ лет. По локализационной принадлежности в подгруппе КФЭ были диагностированы следующие формы криптогенных фокальных эпилепсий: лобная – у 7 (33%) детей, височная – у 11 (52%) пациентов, затылочная – у 3 (13%) больных.

Эпилептические приступы были представлены исключительно ВГСП у 9 (43%) больных, сложные парциальные приступы отмечались у 3 (14%) пациентов, сочетание ВГСП и сложных парциальных приступов наблюдалось в 9 (43%) случаях.

Монотерапия топираматом проводилась у 12 (57%) больных, топирамат применялся в комбинации с другим препаратом у 7 (33%) пациентов: у 5 больных – в сочетании с препаратами вальпроевой кислоты, в двух других случаях – с препаратами карбамазепинового ряда. Комбинированная терапия топираматом с двумя другими АЭП была использована у 2 (11%) больных: в первом случае – комбинация с вальпроатом и барбитуратом, во втором – с вальпроатом и бензодиазепином (обе пациентки с трудноурабельной криптогенной фокальной (височной) эпилепсией).

При оценке эффективности терапии топираматом в подгруппе КФЭ было установлено, что полная редукция приступов была достигнута у 10 (48%) больных, у 11 (52%) пациентов сокращение числа приступов произошло на $\geq 75\%$, у 17 (81%) больных число приступов уменьшилось на $\geq 50\%$, у 18 (86%) пациентов – на $\geq 25\%$. У 3 (14%) больных на фоне лечения произошло сокращение числа приступов $< 25\%$.

В целом по подгруппе применение топирамата было эффективным в 81% случаев и неэффективным – в 14% случаев, различия между этими показателями были статистически значимыми, $p < 0,05$. Высокоэффективным применение препарата было в 52% случаев, полная редукция приступов наблюдалась у 48% больных. Аггравация приступов была отмечена в 1 (5%) случае.

У 7 (33%) пациентов на фоне терапии топираматом были зарегистрированы побочные эффекты в виде снижения веса у 3 (14%) больных, снижения когнитивных функций – у 1 (5%) пациента, нарушения поведения – у 2 (10%) пациентов, у 1 (5%) больного были обнаружены соли в моче.

В большинстве случаев побочное действие препарата было преодолено на этапе увеличения дозы при помощи индивидуального графика титрования. У 2 (10%) больных выраженность побочных эффектов (нарушение поведения, высокая степень оксалатурии) была значительной, что явилось причиной отказа от дальнейшего применения препарата.

Таким образом, у детей, больных криптогенными фокальными формами эпилепсии, применение топирамата оказалось эффективным: снижение числа приступов на 50% и более наблюдалось в 81% случаев, из них полная редукция приступов была зарегистрирована у 48% больных.

Умеренно выраженные побочные эффекты препарата наблюдались у 33% пациентов, они были минимизированы на этапе титрования дозы и не служили основанием для отмены топирамата. Отказом от дальнейшего применения топирамата явились значительная выраженность нарушения поведения,

появление солей в моче в 10% случаев. Кроме того, у одного из этих больных на фоне введения топирамата наблюдалась аггравация приступов.

Подгруппу симптоматических фокальных эпилепсий (СФЭ) составили 26 пациентов: 13 девочек (50%), 13 мальчиков (50%), средний возраст – $5,8 \pm 4,9$. По локализации патологического очага в подгруппе выделялись следующие формы симптоматических фокальных эпилепсий: лобная – у 8 (31%) пациентов, височная – у 7 (27%) пациентов, затылочная – у 5 (19%) пациентов. Еще у 6 (23%) больных, по данным видео-ЭЭГ-мониторинга, было установлено более одного иктального очага (мультифокальная эпилепсия).

При нейровизуализации у всех пациентов подгруппы СФЭ были обнаружены структурные поражения головного мозга: пороки развития, кистозно-глиозные изменения в результате травм или тяжелых ишемических перинатальных поражений, порэнцефалические кисты.

У 8 (31%) больных эпилептические приступы были представлены исключительно ВГСП, у 14 (54%) больных – парциальными приступами, у 4 (15%) больных – сочетанием ВГСП и парциальных приступов. Необходимо отметить, что в 8 (31%) случаях ядром клинической картины фокальной (или мультифокальной) эпилепсии являлись малые моторные парциальные приступы, протекающие серийно.

У 4 (15%) больных топирамат применялся в качестве монотерапии, у 17 (66%) пациентов использовался в комбинации с одним из следующих противосудорожных препаратов – вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин, у 5 (19%) больных – в комбинации с двумя препаратами (вальпроат+карбамазепин, вальпроат+барбитурат, вальпроат+бензодиазепин, кабамазепин+барбитурат).

В подгруппе СФЭ полная редукция приступов была достигнута у 3 (12%) больных. Во всех случаях применялась дуотерапия – комбинация топирамат+препарат вальпроевой кислоты). Сокращение приступов на $\geq 75\%$ наблюдалось у 4 (15%) больных, на $\geq 50\%$ – у 17 (65%) больных, на $\geq 25\%$ – у 19 (73%) больных. Сокращение числа приступов $< 25\%$ наблюдалось у 7 (27%) больных, при этом у 3 (12%) пациентов отмечалась аггравация приступов.

В целом по подгруппе применение топирамата было эффективным в 65% случаев и неэффективным в 27% случаев, различие между этими показателями являлось статистически достоверным, $p < 0,05$. Высокоэффективным применение препарата было в 15% случаев. У 12% больных была достигнута полная редукция приступов.

Побочные эффекты наблюдались у 5 (19%) больных. Нарушение поведения было отмечено в двух случаях (8%), снижение когнитивных функций – у 3 (11%) больных. У 2 (8%) пациентов препарат был отменен из-за выраженного нарушения поведения, которое не удалось преодолеть даже при исполь-

зовании индивидуального графика титрования дозы.

Таким образом, у детей, больных симптоматическими фокальными формами эпилепсии, применение топирамата было достоверно эффективным: снижение приступов более чем на 50% наблюдалось в 65% случаев, полная редукция приступов отмечалась у 12% больных.

Побочные эффекты препарата наблюдались в 19% случаев, при этом отказом от дальнейшего применения топирамата явилась значительная выраженность нарушения поведения у 8% пациентов, аггравация приступов была зарегистрирована в 11% случаев.

При сравнении показателей эффективности топирамата в подгруппах больных с различными формами эпилепсии было установлено, что в подгруппах ГЭ, ИФЭ и КФЭ высокая эффективность применения топирамата регистрировалась достоверно чаще по сравнению с данными подгруппы СФЭ.

Снижение числа приступов более чем на 75% и полная редукция приступов в подгруппах ГЭ, ИФЭ и КФЭ составила 71, 69 и 63, 57, 52 и 48% соответственно, а подгруппе СФЭ – 15 и 12% ($p < 0,05$). Следует обратить особое внимание на практически полную сопоставимость результатов эффективности терапии топираматом в подгруппах ГЭ и ИФЭ. Необходимо подчеркнуть, что для этих подгрупп, несмотря на различие клинических проявлений, общей являлась идиопатическая природа эпилепсии.

Результаты анализа эффективности применения топирамата в подгруппах больных с различными формами эпилепсии отражены в таблице 3.

Безопасность применения топирамата была достаточно высокой во всех анализируемых подгруппах. Побочные эффекты, отмеченные у больных ГЭ и ИФЭ, были во всех случаях преодолены на этапе титрования дозы препарата. Отмена топирамата из-за выраженных побочных эффектов потребовалась в 10 и 8% случаев в подгруппах КФЭ и СФЭ соответственно. Аггравация приступов в подгруппах больных ИФЭ и КФЭ составила по 5,5 и 5% соответственно, а в подгруппе СФЭ – 11% (40% всех случаев неэффективности терапии в данной подгруппе).

Таким образом, при сравнении результатов лечения топираматом детей с различными формами эпилепсии высокая эффективность применения препарата достоверно чаще была выявлена в подгруппах больных с идиопатическими генерализованными и фокальными формами эпилепсии, а также у пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией в сравнении с подгруппой пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией. Аггравация приступов в подгруппе СФЭ также регистрировалась чаще, чем в подгруппах ГЭ, ИФЭ и КФЭ.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что применение топирамата оказалось эффективным как в целом по группе детей, больных эпи-

Подгруппа	Снижение числа приступов				Полная редукция приступов
	<25%	≥25%	≥50%	≥75%	
ГЭ (n=14)	1	13	12	10	8
	7%	93%	86%*	71%**	57%**
ИФЭ (n=19)	2	17	17	13	12
	11%	89%	89%*	68%**	63%**
КФЭ (n=21)	3	18	17	11	10
	14%	86%	81%*	52%**	48%**
СФЭ (n=26)	7	19	17	4	3
	27%	73%	65%*	15%	12%

Таблица 3. Оценка эффективности лечения топираматом детей с различными формами эпилепсии.

*Различия внутри подгруппы – $p < 0,05$; **различия между подгруппами – $p < 0,05$.

лепсией, так и в подгруппах пациентов с различными формами эпилепсии. При этом процентная представленность пациентов с высокой эффективностью топирамата в подгруппах ГЭ, ИФЭ и КФЭ была достоверно выше, чем при лечении больных СФЭ.

Высокая эффективность применения топирамата, в т.ч. в качестве монотерапии, в подгруппе больных ГЭ и ИФЭ была ожидаемой, так как известно, что данные формы в большинстве случаев хорошо поддаются терапии противоэпилептическими лекарственными средствами.

Результаты лечения топираматом больных СФЭ были ниже, поскольку сама СФЭ, по данным литературы, сложна для лечения АЭП, среди этих больных наиболее высок процент фармакорезистентных случаев. Мы считаем применение топирамата у больных с СФЭ обоснованным, так как, по результатам нашего исследования, уменьшение числа приступов на 50% и более было зарегистрировано в 65% случаев симптоматической фокальной эпилепсии. Необходимо отметить, что, по условиям нашего исследования, топирамат назначался в среднетерапевтической дозе, следовательно при достижении частичного терапевтического эффекта и хорошей переносимости доза препарата может быть повышена.

До некоторой степени неожиданной оказалась высокая эффективность применения топирамата у больных КФЭ, так как, по данным многих авторов, этот диагноз предполагает вероятную симптоматическую природу эпилепсии [7,16]. Следовательно, предполагаемые результаты лечения в данной подгруппе должны были бы соответствовать показателям подгруппы СФЭ.

По данным нашего исследования, результаты терапии топираматом в подгруппе больных КФЭ в целом имели сходство с результатами подгруппы ГЭ и ИФЭ, но при этом имели значительную вариабельность у отдельных пациентов – от высокой эффективности монотерапии до неэффективности использования топирамата даже в комбинации с одним или двумя антиэпилептическими препаратами.

В связи с этим мы считаем возможным высказать предположение о том, что сама подгруппа криптогенной фокальной эпилепсии имела гетерогенный характер, то есть в нее были включены как больные с вероятной, но неустановленной причиной фокальной эпилепсии (вероятно симптоматическая фокальная эпилепсия), так и пациенты с атипичным течением идиопатической фокальной эпилепсии, например, не имеющие семейной истории заболевания и соответствующих идиопатическим формам изменений на ЭЭГ. Данная гипотеза представляется нам крайне важной, с точки зрения ведения больных фокальной эпилепсией детского возраста и необходимости этапного пересмотра диагноза криптогенной фокальной эпилепсии с целью коррекции тактики ведения больных и определения долгосрочного прогноза.

В заключении следует подчеркнуть, что достоверным предиктором эффективности применения топирамата для лечения эпилепсии у детей является идиопатическая природа заболевания, вне зависимости от характера ее клинических проявлений. На это указывают наши результаты терапии больных идиопатическими генерализованными и идиопатическими фокальными формами эпилепсии.

Таким образом, следует констатировать, что топирамат (Топамакс) является эффективным и безопасным средством в отношении всех форм эпилепсии у пациентов детского возраста.

Применение топирамата у больных идиопатической генерализованной, идиопатической фокальной, криптогенной фокальной эпилепсией у детей является высокоэффективным. Повышение эффективности лечения топираматом у больных симптоматической фокальной эпилепсией может быть достигнуто путем увеличения дозы препарата выше среднетерапевтической при удовлетворительной его переносимости.

По результатам нашего исследования, переносимость топирамата была удовлетворительной при всех формах эпилепсии у детей. Следует отметить, что при возникновении побочных эффектов топирамата в большинстве случаев они могут быть преодолены путем увеличения времени титрования дозы.

Литература:

1. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Гусев Е.И. Опыт применения Топамакса: клинические и фармакоэкономические аспекты. Журн. неврол. психиат. 2005; 107 (12): 40-44.
2. Дорофеева М.Ю., Ермаков А.Ю., Белоусова Е.Д. Эффективность топирамата (Топамакса) в лечении резистентной эпилепсии у детей. Журн. неврол. психиат. 2005; 105 (11): 21-23.
3. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Мухина Л.Н., Петрухин А.С. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых. Рус. журн. дет. невро. 2008; III (2): 3-48.
4. Фрейдкова Н.В. Опыт применения топирамата в капсулах у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2: 39-41.
5. Харитонов В.И., Мартынюк В.Ю. Эффективность и безопасность использования топирамата в монотерапии при впервые выявленной эпилепсии с парциальными припадками по сравнению с карбамазепином и ламотриджином. Здоровья України. 2007; 6 (1): С. 33.
6. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Телегин А.В. и др. Критерии оценки качества лечения

- симптоматической эпилепсии препаратами Кенпра и Топамакс. Журнал неврологии и психиатрии. 2007; 107 97): 15-19.
7. An Example of a Classification of Epilepsy Syndromes, from Engel, J., Jr. *Epilepsia*. June 2001; 42 (6): 796-803.
8. Arroyo S., Dodson W.E., Privitera M.D. et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2005 Oct; 112 (4): 214-22.
9. Guerrini R., Carpay J., Groselj J. et al. Topiramate monotherapy as broadspectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure* 2005 Sep; 14 (6): 371-80 (11).
10. Cross J. H. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42: P. 87.
11. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3 (6): 811-821.
12. ILAE's 1989 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. August 1989; 30 (4): 389-99.
13. Lyseng-Williamson K.A., Yang L.P. Topiramate: a review of its use in the

treatment of epilepsy. *Drugs*. 2007; (67): 2231-2256.

14. Kwan P., Sills G.J., Brodie M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology & Therapeutics*. 2001; (90): 21-34.
15. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24; 369 (9566): 1000-15.
16. Panayotopoulos A. Principles of Therapy in the Epilepsies / In: Panayotopoulos. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer. 2007; 155-184.
17. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacological Research*. 1997; 35 (4).
18. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2003 Mar; 39 (3); 107 (3): 165-75.
19. Veggiotti M., Ragnoli T. Topiramate and its possible advantages in pediatric practice. *Pediatr. Neonatol.* 2002; 14: 187-194.

References:

1. Geht A.B., Mil'chakova L.E., Gusev E.I. *Zhurn. nevrol. psihiat.* 2005; 107 (12): 40-44.
2. Dorofeeva M.Ju., Ermakov A.Ju., Belousova E.D. *Zhurn. nevrol. psihiat.* 2005; 105 (11): 21-23.
3. Muhin K.Ju., Tysjachina M.D., Muhina L.N., Petruhin A.S. *Rus. zhurn. det. neutr.* 2008; III (2): 3-48.
4. Frejdkova N.V. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojaniya*. 2010; 2: 39-41.
5. Haritonov V.I., Martynjuk V.Ju. *Zdorov'ja Ukraini*. 2007; 6 (1): S. 33.
6. Shershever A.S., Lavrova S.A., Telegin A.V. i dr. *Zhurnal neurologii i psihiatrii*. 2007; 107 97): 15-19.
7. An Example of a Classification of Epilepsy Syndromes, from Engel J. Jr. *Epilepsia*. June 2001; 42 (6): 796-803.
8. Arroyo S., Dodson W.E., Privitera M.D. et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta*

- Neurol. Scand.* 2005 Oct; 112 (4): 214-22.
9. Guerrini R., Carpay J., Groselj J. et al. Topiramate monotherapy as broadspectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure*. 2005 Sep; 14 (6): 371-80 (11).
10. Cross J. H. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42: P. 87.
11. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3 (6): 811-821.
12. ILAE's 1989 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. August 1989; 30 (4): 389-99.
13. Lyseng-Williamson K.A., Yang L.P. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs*. 2007; (67): 2231-2256.
14. Kwan P., Sills G.J., Brodie M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology &*

Therapeutics. 2001; (90): 21-34.

15. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24; 369 (9566): 1000-15.
16. Panayotopoulos A. Principles of Therapy in the Epilepsies / In: Panayotopoulos. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer. 2007; 155-184.
17. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacological Research*. 1997; 35 (4).
18. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2003 Mar; 39 (3); 107 (3): 165-75.
19. Veggiotti M., Ragnoli T. Topiramate and its possible advantages in pediatric practice. *Pediatr. Neonatol.* 2002; 14: 187-194.

THE USE OF TOPIRAMATE FOR EPILEPSY TREATMENT IN CHILDREN

Kremenchugskaya M.R.^{1,2}, Globa O.V.¹, Kuzenkova L.M.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre of Children Health" under the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Abstract: this article contains information about the principles of treatment different forms of epilepsy and a more detailed information about antiepileptic drug - topiramate. Based on the own research the authors evaluate the efficacy and safety of topiramate in children with different forms of epilepsy. The studied group consisted of 80 children - 36 boys and 44 girls (45% and 55% respectively) middle-aged 9,2±5 years. Generalized forms of epilepsy were diagnosed in 14 patients (18%), focal forms - in 66 patients (82%). Idiopathic forms of focal epilepsies in 19 patients (24%), cryptogenic forms - 21 patients (26%), symptomatic forms in 26 patients (32%). All patients have taken topiramate in middle dose 5 mg/kg/day. As a monotherapy it was used in 43 patients (54%), in combination with one antiepileptic drug in 30 patients (38%), in combination with the other two drugs in 7 children (8%). The results of the study demonstrated the effectiveness of topiramate and safety in treatment of all forms of epilepsy in pediatric patients. The use of topiramate in children with idiopathic generalized and idiopathic focal forms and cryptogenic focal form of epilepsy was high effective. The authors conclude that increasing the effectiveness of topiramate in patients with symptomatic focal epilepsy can be achieved by increasing its dose higher than middle therapeutic.

Key words: epilepsy, generalized epilepsy, focal epilepsy, idiopathic epilepsy, children epileptology, antiepileptic treatment, topiramate.