

Эффективность и переносимость монотерапии топираматом у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией

М.М. Одинак, С.Н. Базилевич, Д.Е. Дыскин

На протяжении тысячелетий врачи пытаются выяснить причину эпилепсии и излечить пациента от этого недуга. Несмотря на значительный прогресс в эпилептологии, достигнутый за последние 10–15 лет, до настоящего времени проблемы этиологии, патогенеза и лечения эпилепсии всё ещё далеки от окончательного решения в связи с огромным количеством факторов, влияющих на эпилептогенез. Десять новых противосудорожных препаратов за последнее время лицензированы и разрешены к применению у данной категории больных, но при этом эпилепсия выходит на третье место в общей структуре неврологических заболеваний.

Более четверти века в клиническом применении находятся препараты из группы вальпроатов и карбамазепин – “золотой стандарт” в лечении эпилепсии, препараты “первой очереди” во всех странах мира. По нашим наблюдениям, однако, с помощью этих средств при соблюдении всех рекомендаций Международной противосудорожной лиги (ILAE) удается добиться полной ремиссии припадков лишь в 40% случаев, значительного улучшения – ещё в 30% (при идиопатической генерализованной эпилеп-

сии на вальпроатах процент ремиссии приступов значительно выше). Вместе с тем у 30% больных лечение данными препаратами неэффективно. Кроме того, оба препарата, к сожалению, лишены побочных эффектов даже при достижении хорошего лечебного результата. Не следует забывать, что для определенных форм эпилепсии карбамазепин вообще противопоказан, а у 30% больных с улучшением без ремиссии приступов требуется монотерапия другим средством или рациональная дуотерапия. Таким образом, перед врачом-эпилептологом встает нелегкий выбор оптимального препарата из большого числа доступных на сегодня противосудорожных средств. К сожалению, во многих случаях при отсутствии личного опыта врачи на практике предпочитают пользоваться “привычными”, “хорошо отработанными” схемами с эффективностью лечения 50-летней давности.

В связи с вышесказанным нам хотелось бы ознакомить неврологов с собственным опытом применения препарата топирамат (Топамакс, “Янссен-Силаг”), а также попытаться оценить на практике его положительные и отрицательные стороны.

С химической точки зрения топирамат представляет собой принципиально новое соединение, обладающее комплексным механизмом действия, отличным от других противосудорожных препаратов. При использовании топирамата снижение эпилептической активности достигается за счет: 1) блокирования потенциал-зависимых натриевых каналов и кальциевых

каналов нейрональных мембран; 2) потенцирования активности тормозного медиатора ГАМК в небензодиазепиновых сайтах рецепторов; 3) блокирования каинатного подтипа возбуждающих глутаматных рецепторов на постсинаптической мембране; 4) ингибирования некоторых эффектов изоформ карбоангидразы. Указанная комбинация, помимо противосудорожного действия, позволяет топирамату обладать смешанным профилем психотропного действия, а также нейропротективными свойствами.

С точки зрения фармакокинетики препарат также обладает рядом преимуществ:

- прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность препарата (возможность приема препарата вне зависимости от режима питания);
- имеется линейная зависимость между концентрацией препарата в плазме и принятой дозой (что исключает необходимость проведения частого фармакокинетического мониторинга);
- отсутствие взаимодействия с другими противосудорожными препаратами (топирамат без опасения можно назначать в качестве дополнительного противосудорожного средства);
- период полужизни топирамата составляет 21–23 ч (что дает возможность принимать препарат лишь 1–2 раза в сутки).

На сегодняшний день под нашим наблюдением находятся 67 пациентов с различными формами эпилепсии, принимающие топирамат в виде мо-

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра и клиника нервных болезней, Санкт-Петербург.

Мирослав Михайлович Одинак – член-корреспондент РАМН, профессор, начальник кафедры и клиники.

Сергей Николаевич Базилевич – канд. мед. наук, преподаватель.

Дмитрий Ефимович Дыскин – докт. мед. наук, доцент.

Таблица 1. Характеристика больных согласно формам эпилепсии и типам приступов

Формы эпилепсии и типы приступов	Количество больных
Локально-обусловленная симптоматическая	10
только с простыми парциальными приступами	2
только с простыми и сложными парциальными приступами	3
с простыми и/или сложными парциальными и вторично генерализованными судорожными приступами	5
Локально-обусловленная криптогенная	15
только с простыми парциальными приступами	0
только с простыми и сложными парциальными приступами	6
с простыми и/или сложными парциальными и вторично генерализованными судорожными приступами	9
Идиопатическая генерализованная	7
с первично генерализованными тонико-клоническими приступами	4
ювенильная миоклоническая эпилепсия	2
ювенильная абсансная эпилепсия	1

Таблица 2. Увеличение дозы топирамата в зависимости от клинической эффективности

Визиты	Сроки проведения, мес	Утро	Вечер
1	0	0	25 мг в течение недели; 50 мг в течение 3 нед
2	1	0	75 мг в течение недели; 100 мг в течение 3 нед
3	2	25 мг в течение недели; 50 мг в течение 3 нед	100 мг
4	3	75 мг в течение недели; 100 мг в течение 3 нед	100 мг
5	4	100 мг	125 мг в течение недели; 150 мг в течение 3 нед
6	5	125 мг в течение недели; 150 мг в течение 3 нед	150 мг
7	6	150 мг	175 мг в течение недели; 200 мг в течение 3 нед
8	7	175 мг в течение недели; 200 мг в течение 3 нед	200 мг
9	8	Сохранение дозы	Сохранение дозы
10	9	Сохранение дозы	Сохранение дозы
11	10	Сохранение дозы	Сохранение дозы
12	11	Сохранение дозы	Сохранение дозы

нотерапии или в качестве дополнительного противосудорожного средства. Назначать препарат мы начали с 2002 г., а уже год спустя на 25-м Международном конгрессе по эпилепсии (Португалия) нашими сотрудниками было представлено предварительное сообщение по использованию топирамата в виде монотерапии [9]. В этот же период в отечественных журналах появился целый ряд статей из ведущих центров России, занимающихся

проблемами эпилепсии, в которых авторы представили свой опыт использования топирамата – как в качестве дополнительного противосудорожного средства [1–3, 5, 6], так и в качестве препарата для монотерапии [4, 7].

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности и переносимости топирамата в качестве монотерапии у больных с впервые диагностированной и/или впервые леченой эпилепсией.

Пациенты и методы исследования. В группе исследования находилось 32 больных (20 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 17 до 53 лет. У большинства пациентов (27 случаев) диагноз эпилепсии был установлен впервые в нашей клинике. У 5 больных данный диагноз был установлен ранее в других медицинских учреждениях, но при этом пациенты по различным причинам отказывались до определенного момента (до включения в настоящее исследование) принимать какие-либо противоэпилептические препараты. Для подтверждения диагноза и уточнения формы эпилепсии всем пациентам обязательно проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ) с функциональными пробами и, по необходимости, депривацией сна, а также МРТ головного мозга. У части больных выполнялись радиоизотопные нейровизуализационные исследования (однофотонно-эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ, позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ), направленные на исследование метаболизма и перфузионных показателей в веществе головного мозга. Из исследования исключались пациенты с прогрессирующими органическими заболеваниями головного мозга, в клинической картине которых доминировали эпилептические припадки.

Распределение обследованных больных в соответствии с формами эпилепсии и типами судорожных приступов представлено в табл. 1. Следует уточнить, что в группу симптоматических форм мы относили пациентов только с очаговыми изменениями на МРТ; остальные больные рассматривались в группе криптогенных локально-обусловленных эпилепсий.

Дизайн исследования. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес со дня назначения препарата, частота визитов – 1 раз в месяц. В течение каждого визита исследовались стандартные общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи; один раз в 2 мес выполнялось ультразвуковое исследование почек. Терапия топираматом начиналась с 25 мг/сут с последующим повышением дозы до

50 мг/сут через неделю в один прием (вечерний). Период поддержания дозы составил 3 нед. Дальнейшее постепенное увеличение дозы препарата (до 400 мг/сут в два приема) производилось на последующих визитах только пациентам, у которых сохранялись приступы по данным дневников-наблюдений (табл. 2). Нарастивание дозы топирамата в нашем протоколе свыше 400 мг/сут мы посчитали нецелесообразным, так как, согласно результатам многоцентровых международных исследований, значимого уменьшения количества приступов при приеме большей дозы топирамата обнаружено не было [10–16], а побочные эффекты и материальные затраты увеличивались. Эффективность терапии оценивали по количеству приступов за прошедший месяц на основании предоставленных дневников.

Результаты и обсуждение

Исследование закончили 28 человек (87,5% пациентов); четверо больных (12,5%) досрочно выбыли из-за побочных эффектов. Суммарная эффективность терапии при всех формах впервые леченой эпилепсии представлена в табл. 3. Как видно из таблицы, ремиссия эпилептических приступов (не менее 4 мес наблюдения) была достигнута в 17 случаях (53,1% наблюдений), снижение частоты приступов более чем на 50% – в 5 случаях (15,6%), снижение частоты приступов менее чем на 50% – в 6 случаях (18,6%).

Минимальная доза топирамата, при которой была достигнута ремиссия эпилептических приступов, составила 50 мг/сут 1 раз в день. Она наблюдалась у двух больных с криптогенной локально-обусловленной эпилепсией, перенесших 2 и 3 вторично генерализованных приступа за несколько месяцев до первичного обращения. Из оставшихся 15 больных с ремиссией у 13 данный эффект наблюдался в дозе не более 200 мг/сут. Следовательно, в 88,2% случаев лучшего результата удалось добиться в дозе, которая меньше или на уровне нижней границы рекомендуемой среднетерапевтической

Таблица 3. Эффективность лечения различных форм эпилепсии

Формы эпилепсии	Результат лечения (уменьшение эпилептических приступов), число больных			
	100% ремиссия	>50%	<50%	выбывшие из-за побочных эффектов
Локально-обусловленная симптоматическая	4 (40%)	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)
Локально-обусловленная криптогенная	10 (66,7%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Идиопатическая с первично генерализованными тонико-клоническими приступами	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	–
Ювенильная миоклоническая	1	–	–	1
Ювенильная абсансная	–	1	–	–

Таблица 4. Побочные эффекты на фоне приема топирамата в виде монотерапии

Побочные эффекты	Число случаев	Отмена препарата
Уменьшение веса	17 (53,1%)	–
Сонливость, нарушение концентрации внимания и мышления	12 (37,5%)	1
Парестезии	7 (21,8%)	–
Кожная сыпь	2 (6,2%)	2
Тромбоцитопения	1 (3,1%)	1

дозы. Только у 3 пациентов потребовалось увеличение дозы топирамата (на 50 мг/сут) после нескольких месяцев бесприступного течения эпилепсии. У 11 пациентов с улучшением постепенное увеличение дозы до 400 мг/сут не привело к ремиссии приступов.

Как видно из табл. 3, лучший результат был достигнут в группе больных с криптогенной локально-обусловленной эпилепсией. Отмечено, что в первую очередь препарат влиял на вторично генерализованные приступы, а затем на простые парциальные. Более высокая доза требовалась для купирования сложных парциальных приступов, и в большинстве случаев локально-обусловленной эпилепсии при них ремиссии достигнуть не удалось. Нами не была обнаружена достоверная связь между выраженностью очаговых изменений по результатам нейровизуализации и эффективностью препарата у больных с симптоматическими формами эпилепсии. В то же время оказалось, что большая доза препарата для достижения лучшего результата понадобилась у пациентов без изменений на МРТ, но имевших метаболические нарушения

(гипометаболизм глюкозы свыше 30% по данным ПЭТ и гипоперфузию свыше 20% по данным ОФЭКТ) в областях головного мозга, совпадающих по локализации с участками эпилептиформной активности на ЭЭГ. При этом, даже несмотря на более высокие дозы, эффективность топирамата у данной категории больных была достоверно ниже, чем у пациентов с менее выраженными нарушениями по данным ОФЭКТ и ПЭТ.

Топирамат оказывал положительный эффект на все типы приступов у пациентов с идиопатической эпилепсией. Один больной с ювенильной миоклонической эпилепсией выбыл из исследования из-за побочного эффекта (см. ниже), а у второго наступила ремиссия всех типов приступов на дозе препарата 200 мг/сут. Что касается единственного пациента с ювенильной абсансной эпилепсией, то при использовании топирамата в дозе 150 мг/сут первично генерализованные приступы у него исчезли, а количество абсансов уменьшилось менее чем на 50%. Дальнейшее увеличение дозы до 400 мг/сут не привело к существенно изменению в частоте абсансов.

Побочные эффекты были отмечены у 19 пациентов (59,4%) (табл. 4). В 4 наблюдениях (12,5%) потребовалась отмена противосудорожного средства. У остальных больных выраженность побочных эффектов была легкой, и они значимо не влияли на качество жизни.

Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании все пациенты находились на максимально щадящем режиме титрования. Самым частым из побочных эффектов было постепенное уменьшение массы тела в диапазоне от 3 до 12 кг; по нашему опыту, у пациентов с данным побочным эффектом снижение массы тела обычно приостанавливается на 6–14-м месяце лечения, и в дальнейшем вес остается стабильным. Зависимости степени снижения веса от дозы препарата не выявлено. У 12 пациентов (37,5%) имели место нарушения со стороны ЦНС в виде сонливости, нарушения мышления и концентрации внимания различной степени выраженности (начиная с дозы 100 мг/сут), а их усиление было непосредственно связано с необходимостью дальнейшего титрования; в 58,3% случаев через 2 нед после стабилизации дозы пациенты отметили уменьшение выраженности данных проявлений. В связи с симптомами со стороны ЦНС только одному больному пришлось отменить препарат (использовавшаяся доза 150 мг/сут), поскольку у него имело место значительное ухудшение качества жизни и невозможность полноценного выполнения повседневных обязанностей. В период титрования у 7 больных (21,8%) отмечались парестезии в дистальных отделах конечностей: они возникали на ладонях или подошвах периодически в течение суток и продолжались от 2 мин до 1,5 ч. У 2 пациентов (6,2%) через 1 и 2,5 мес приема топирамата появилась кожная сыпь, которая локализовалась преимущественно на лице, задней стороне шеи и верхней половине туловища. Применение антигистаминных препаратов и дезинтоксикационных средств значимо улучшало клиничес-

кую картину, но их отмена вновь приводила к появлению патологических кожных элементов, что в обоих случаях заставило отказаться от приема топирамата.

Изменений в биохимических анализах крови на фоне лечения топираматом ни в одном случае отмечено не было. В одном наблюдении у больной с ювенильной миоклонической эпилепсией мы наблюдали топираматиндуцированную тромбоцитопению ($75 \times 10^9/\text{л}$), проявившуюся геморрагическим синдромом. Данное осложнение появилось при приеме топирамата в дозе 100 мг/сут на фоне отсутствия каких-либо заболеваний со стороны крови и приема других препаратов; после назначения специфического лечения и отмены топирамата геморрагический синдром регрессировал. Ни у одного пациента не было выявлено патологических изменений в почках по результатам динамических ультразвуковых исследований, а также изменений в общем анализе мочи.

Необходимо особо отметить, что по результатам наблюдений за пациентами, принимающими топирамат более 3 лет, мы ни разу не отмечали аггравации какого-либо типа припадков и лишь в одном случае наблюдали парадоксальное учащение припадков; за период наблюдения две женщины с ремиссией приступов на фоне терапии топираматом родили здоровых детей.

Результаты проведенного исследования показывают, что при лечении больных с впервые диагностированной эпилепсией топирамат способен оказывать терапевтическое воздействие на все типы приступов, при том что возможная минимальная “рабочая” доза препарата составляет 50 мг/сут. При отсутствии ремиссии приступов на дозе 200 мг/сут дальнейшее увеличение дозы топирамата до 400 мг/сут обычно не приводит к значительному снижению количества припадков; в такой ситуации может потребоваться включение в терапию второго препарата либо замена противоэпилептического средства. Меньшая эффектив-

ность топирамата наблюдается у пациентов с выраженными метаболическими изменениями в эпилептическом очаге (при отсутствии структурных изменений мозга) при наличии клинической картины сложных парциальных припадков. Медленный режим титрования позволяет избежать дозозависимых побочных эффектов (в первую очередь со стороны ЦНС).

Таким образом, топирамат – современный противоэпилептический препарат, влияющий на все типы приступов и не уступающий по своей эффективности и переносимости широко используемым противосудорожным средствам; топирамат может применяться не только в качестве дополнительного средства при труднокурабельных формах эпилепсии, но и в виде монотерапии при впервые диагностированном заболевании.

Список литературы

1. Громов С.А. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 3. С. 56.
2. Гузева В.И. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 12. С. 23.
3. Калинин В.В. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 9. С. 48.
4. Калинин В.В. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 7. С. 35.
5. Карлов В.А. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 7. С. 21.
6. Мухин К.Ю. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 3. С. 28.
7. Мухин К.Ю. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 8. С. 37.
9. Bazilevich S.N. et al. // *Epilepsia*. 2003. V. 44. Suppl. 8. P. 150.
10. BenMenahem E. et al. // *Epilepsia*. 1996. V. 37. P. 539.
11. Biton V. et al. // *Ann. Pharmacother*. 2001. V. 135. P. 173.
12. Faugh E. et al. // *Neurology*. 1996. V. 46. P. 1684.
13. Gilliam F.G. et al. // *Neurology*. 2003. V. 60. P. 196.
14. Privitera M. et al. // *Neurology*. 1996. V. 46. P. 1678.
15. Privitera M. et al. // *Acta Neurol. Scand*. 2003. V. 107. P. 165.
16. Wang Y. et al. // *Epilepsy Res*. 2001. V. 46. P. 271. ●