

С.А. БАБАНОВ, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЕНЕРИЧЕСКОГО ТОПИРАМАТА

И ЕГО МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

...Тут меня посетило несчастье, совсем неожиданно случился со мной припадок эпилепсии, испугавший до смерти жену, а меня – исполнивший грусти и уныния. Доктор ... вопреки всем прежним отзывам, сказал мне, что у меня настоящая падучая и что я в один из этих припадков должен ожидать, что задохнусь от горловой спазмы и умру не иначе, как от этого ... Если б я, наверное, знал, что у меня настоящая падучая, я бы не женился.

Из письма Ф.М. Достоевского брату 9 марта 1858 г.

Эпилепсия является одним из широко распространенных неврологических заболеваний, важной медико-социальной проблемой современного общества. Известно, что около 1% людей из общей популяции имели в своей жизни хотя бы один эпилептический припадок.

Ключевые слова: неврологические заболевания, заболевания мозга, эпилепсия, противосудорожные препараты, топирамат

Эпилепсия – это заболевание, для которого характерны повторяющиеся, ничем не спровоцированные припадки, в основе которых лежит гиперсинхронный электрический разряд нейронов головного мозга. В происхождении эпилепсии большую роль играют сочетания наследственной предрасположенности и органического поражения мозга (нарушения внутриутробного развития плода, родовая асфиксия, механические повреждения при родах, мозговые инфекции, черепно-мозговые травмы, воздействие нейротоксикантов в условиях производства, отравление нейротоксическими лекарственными средствами). Эпилептический припадок обусловлен распространением чрезмерного нейронного возбуждения из очагов эпилептической активности на весь мозг (генерализованный припадок) или его часть (парциальный припадок). Эпилептические очаги могут возникать на короткое время при острых заболеваниях мозга, например при нарушении мозгового кровообращения, менингитах, что

сопровождается т. н. транзиторными эпилептическими припадками. При хронически текущих заболеваниях мозга (опухоль, паразитарные заболевания) эпилептический очаг более стойкий, и это ведет к появлению повторяющихся припадков (эпилептический синдром). Важным звеном развития болезни является ослабление функциональной активности структур, оказывающих антиэпилептическое действие, что ведет к периодическому «прорыву» эпилептического возбуждения, т. е. эпилептическому припадку [1–4].

Основная цель в лечении эпилепсии – это медикаментозная ремиссия с последующей отменой препаратов, достижение полной ремиссии при высоком качестве жизни. Основные этапы в лечении эпилепсии могут быть сформулированы следующим образом: выявление и устранение причин припадков, устранение возможных провоцирующих факторов, постановка точного диагноза с установлением типа эпилептического припадка, подбор адекватного лечения, отработка тактики относительно получения образования, выбора профессии, решения социальных вопросов.

Различают антиконвульсанты, действующие преимущественно посредством:

- ингибирования высвобождения возбуждающих медиаторов вследствие блокады натриевых каналов нейронов мозга (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин);
- усиления в проводящих системах мозга ГАМК-эргической передачи (бензодиазепины, барбитураты, вигабатрин, габапентин, тиагабин);
- стабилизации таламических нейронов посредством ингибирования кальциевых каналов нейронов Т-типа (этосуксимид);
- сочетания упомянутых механизмов (вальпроевая кислота, топирамат, фелбамат, зонизамид).

В последние годы на фармацевтическом рынке появился ряд новых антиэпилептических препаратов [5, 6], к которым относится и топирамат.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Топирамат является современным противоэпилептическим средством и относится к классу сульфат-замещенных моносахаридов. В химическом отношении топирамат представляет совершенно новое соединение, являясь сульфамат-замещенным производным D-фруктозы [7, 8].

Топирамат уменьшает частоту возникновения потенциалов действия, характерных для нейрона в состоянии стойкой деполяризации, что свидетельствует о зависимости блокирующего действия пре-

парата на натриевые каналы от состояния нейрона. Топирамат потенцирует активность GABA в отношении некоторых подтипов GABA-рецепторов (в т. ч. GABA_A-рецепторов), а также модулирует активность самих GABA_A-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности каинат/АМПК-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата в отношении NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются

■ Эпилептический припадок обусловлен распространением чрезмерного нейронного возбуждения из очагов эпилептической активности на весь мозг (генерализованный припадок) или его часть (парциальный припадок)

дозозависимыми при концентрации топирамата в плазме от 1 мкМ до 200 мкМ, с минимальной активностью в пределах от 1 мкМ до 10 мкМ. Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы, однако этот эффект у топирамата более слабый, чем у ацетазоламида и, по-видимому, не является главным в противоэпилептической активности топирамата.

Клиническое применение топирамата началось в 1995 г., сначала как дополнительного препарата, а

Таблица 1. Механизмы действия различных противозепилептических препаратов

Противозепилептический препарат	Механизм действия
Вальпроат	Ингибирует ГАМК-трансаминазу и активирует декарбоксилазу глутаминовой кислоты, приводя к усилению ГАМК-эргической трансмиссии, повышает проницаемость мембраны для ионов калия, что приводит к гиперполяризации мембраны и генерации постсинаптического потенциала
Вигабатрин	Необратимо ингибирует ГАМК-трансаминазу, приводя к усилению ГАМК-эргической трансмиссии
Габапентин	До конца неизвестен. Возможно, увеличивает синтез ГАМК или ее высвобождение, воздействуя на ионы кальция
Карбамазепин	Ингибирует каналы натрия, что способствует стабилизации мембраны
Диагабин	Ингибирует обратный захват ГАМК нейронами и глией
Топирамат	Ингибирует рецепторы глутамата, воздействуя на ГАМК-А рецепторы, повышает проницаемость мембраны для ионов хлора
Фенитрин	Стабилизирует клеточные мембраны, взаимодействуя с ионными потоками натрия, калия и кальция

затем как основного средства для лечения и предотвращения эпилептических припадков практически при всех видах пароксизмальных состояний. Этому способствовали особенности фармакокинетики топирамата: биодоступность 81% вне связи с приемом пищи, линейная зависимость концентрации в крови от суточной дозировки, постоянный плазменный клиренс, не зависящий от дозы, стабильное время выравнивания концентрации за 5–8 дней. Время полувыведения (T_{1/2}) составляет 21 ч, при утилизации ферментами печени топирамат образует неактивные метаболиты, которые выводятся в основном через почки. Такие особенности означают возможность применения в любом возрасте с одно- или двукратным приемом в сутки, простоту подбора дозы без использования плазменного мониторинга, отсутствие эффекта кумуляции и возможность быстрого очищения организма путем гемодиализа [9].

Начало исследований эффективности топирамата при монотерапии было положено рядом работ 1997–2002 гг. Разным группам больных, от 22 до 292 человек, был назначен топирамат в дозе от 100 до 1 600 мг для лечения парциальных и генерализованных припадков в течение 3–13 месяцев. Оказалось, что через 6 месяцев лечения доля респондентов (ДР) с редукцией приступов >50% составила 46–58%, ДР с редукцией >75% — 25–37%, ДР с редукцией 100% — 11–13%. При этом обнаружился более выраженный терапевтический эффект топирамата у первично выявленных больных — ДР с редукцией 100% припадков до 60%, а в случаях резистентности к ранее проводимому лечению генерализованных приступов ДР с редукцией 100% достигала 35%. Причем дозировка в 1 000 мг была заметно эффективнее 100 мг [10–13, 17].

Дальнейшее изучение эффективности топирамата получило развитие в применении препарата при детской эпилепсии, особенно при наиболее тяжелых ее формах. К последним относится синдром Веста (West — младенческий спазм, или сааламовы судороги с характерными парциальными пароксизмами в виде кивков), Леннокса-Гасто (Lennox-Gastaut — полиморфные припадки с выраженной энцефалопатией и задержкой развития), Ретта (Rett — генерализованные тонико-клонические судороги, моторные стереотипии, выраженный психофизический регресс, дыхательные нарушения у девочек), Ландау-Клеффнера (Landau-Kleffner — парциальные моторные приступы, афазия, аутизм с агрессивностью), синдром Драве (Dravet — тяжелая миоклоническая эпилепсия младенческого возраста). У большей части детей (60–86%) топирамат уменьшал количество приступов на >50%, а D. Ormrod и K. McClellan добились ремиссии в 31% случаев. Лучший контроль был достигнут над атипичными абсансами, атоническими, клоническими и генерализованными тонико-клоническими судорогами, а также над расстройствами дыхания [14–19].

■ **Топирамат является современным противоэпилептическим средством и относится к классу сульфат-замещенных моносахаридов**

Дальнейшее изучение эффективности топирамата прошло в долгосрочных исследованиях с применением двойного слепого рандомизированного метода у взрослых пациентов с парциальной и генерализованной эпилепсией.

При парциальной эпилепсии длительное лечение топираматом на протяжении от 1 до 5 лет приводило к сокращению приступов на >50% в 27–52% случаев, а полная редукция происходила только у 0–10% пациентов [20, 21].

Более значимые результаты были достигнуты в случаях применения топирамата у взрослых пациентов с генерализованными припадками. Уменьшение числа пароксизмальных состояний с развернутыми судорожными состояниями на >50% наблюдалось в 45–60% случаев, стойкая ремиссия с полным исчезновением судорог была достигнута у 20–35% пациентов. Для всех наблюдений было характерно упрощение и уменьшение продолжительности продромальных признаков, редукция структуры и сокращение времени пароксизмальных состояний, исчезновение послесудорожных расстройств, а также купирование сопутствующих продуктивных психических нарушений. Особенно топирамат был показан к применению в тяжелых состояниях, таких как юно-

шеская миоклоническая эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия [22–24].

Топирамат применяется и в сочетании с другими противозэпилептическими препаратами, причем сам топирамат не влияет на эти препараты, но сочетание его с карбамазепином, фенитоином (дифенин), фелбаматом ведет к снижению концентрации топирамата в крови. Это связано с активизацией карбамазепином и другими указанными лекарствами ферментов печени, ускорением утилизации топирамата и снижением концентрации в крови более чем на 50%. В подобных случаях рекомендовано повышение дозы топирамата до 400 мг [25].

Помимо противосудорожного действия топирамат обнаруживает и другие эффекты. К ним относится нейропротективное действие, психотропная активность, влияние на массу тела, лечение мигрени и возможность использования при наркозависимых состояниях. Так, нейропротективный эффект препарата был выявлен на моделях различных поражений ЦНС, таких как эмболия средней мозговой артерии, перинатальная гипоксия, нетравматическое сдавление грудной клетки, билатеральная окклюзия сонных артерий, что связывают с активацией ГАМК-эргической системы. Топирамат успешно применялся для лечения эссенциального тремора, а у больных эпилепсией, принимающих препарат, было отмечено замедление темпов эпилептических изменений личности и интеллектуально-мнестического снижения [26–29]. Выявлена также способность топирамата сглаживать биполярные аффективные расстройства, особенно при быстрой их цикличности. В редких случаях препарат используется как нормотимик и при депрессии, и при мании [30–33].

Имеются указания на возможность применения топирамата при мигрени. Так, было проведено 26-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 487 больных. Топирамат в дозе 100–200 мг более чем у половины пациентов снижал частоту приступов мигрени на >50% [34].

В России топираматсодержащие препараты представлены оригинальным препаратом Топамакс, разработанным и внедренным в практику компанией Janssen-Cilag, и несколькими генерическими

вариантами, среди которых можно выделить Топсавер производства компании Teva (Израиль). Топсавер производится в соответствии со стандартом GMP и одобрен к применению в Европе. Согласно данным из официально одобренных инструкций по применению, Топамакс и Топсавер полностью идентичны по фармакокинетическим параметрам (биодоступность, связь с белками плазмы крови, средний объем распределения, время достижения равновесной концентрации, время достижения максимальной концентрации топирамата в плазме крови, период полувыведения). Препарат Топсавер имеет оптимальные клинико-экономические характеристики, оптимальное соотношение «стоимость – эффективность», что крайне важно, т. к. эпилепсия – хроническое заболевание, прием антиконвульсантов носит пожизненный характер.

Так, исследованиями О.Л. Бадалян с соавт. [35] доказана одинаковая эффективность генерического топирамата (Топсавер, компания Teva) в лечении эпилепсии. Целью исследования авторов стала оценка опыта взаимозаменяемости Топсавера с оригинальным топираматом (Топамакс) у пациентов с различными формами эпилепсии. В наблюдении приняло участие 30 пациентов с различными формами эпилепсии: 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 до 63 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии (16 пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией, 7 человек – с криптогенной фокальной эпилепсией и 7 пациентов – с идиопатической генерализованной эпилепсией). Под наблюдением были пациенты, уже принимавшие Топамакс в капсулах в режиме моно- или политерапии с различной степенью эффективности (уровень контроля над приступами от 50% и выше), а также пациенты с медикаментозной ремиссией. Клиническая оценка эффективности проводилась на основании изменения частоты приступов после перевода на моно- и политерапию Топсавером. К окончанию наблюдения, на визите 3, распределение эффективности при терапии Топсавером было представлено следующими значениями. Полное отсутствие приступов было отмечено у 8 (26,6%) пациентов, что на 2 (6,6%) пациента больше по срав-

нению с началом наблюдения. Увеличение количества пациентов в медикаментозной ремиссии связано с коррекцией дозы топирамата при замене на Топсавер в сторону увеличения. Стоит отметить, что у включенного в наблюдение пациента с урежением приступов на 25% увеличение дозы со 100 до 150 мг/сут позволило добиться медикаментозной ремиссии. Количество пациентов с урежением приступов на 75% составило 15 (50%) человек по сравнению с 16 пациентами на базовой линии (у одного больного удалось добиться медикаментозной ремиссии). У 5 пациентов с 50%-ным контролем над приступами количество приступов осталось прежним.

■ Топсавер не отличается от оригинального препарата по эффективности и безопасности и производится в строгом соответствии с установленными регламентами и стандартами качества

Пациенты данных групп требуют дальнейшего динамического наблюдения и при коррекции принимаемой дозы топирамата возможно также улучшение клинической картины. У 2 (6,6%) пациентов из группы 50% контроля над приступами на фоне перевода на Топсавер было отмечено ухудшение состояния; у 1 пациента произошла аггравация приступов, что потребовало полной отмены топирамата, а у другого данный перевод привел к учащению приступов, что потребовало возобновления приема Топамакса. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в большинстве случаев смена терапии не повлияла на стабильность состояния пациентов, что может считаться позитивной клинической оценкой эффективности Топсавера.

При этом стоимость дженерического препарата Топсавер значительно ниже, чем на оригинальный Топирамат, при этом Топсавер не отличается от оригинального препарата по эффективности и безопасности и производится в строгом соответствии с установленными регламентами и стандартами качества. Топсавер, как и другие дженерики, существенно дешевле, чем оригинальные препара-

ты, поскольку их производители не несут капитальных затрат на разработку, исследование и рекламу новых лекарств. Кроме того, жесткая конкуренция со стороны других дженериковых компаний также способствует установлению низких цен. Поэтому более широкое использование препарата Топсавер позволит более рационально расходовать бюджет здравоохранения, средства, выделяемые на лечение больных эпилепсией, и, таким образом, создавать финансовый резерв для оплаты других дорогостоящих медицинских продуктов, процедур и услуг.

Показаниями для применения Топсавера являются парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки у взрослых и детей (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами), припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто, у взрослых и детей (в качестве средства дополнительной терапии).

Возможны побочные эффекты со стороны ЦНС и периферической нервной системы: атаксия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, парестезии, сонливость, нарушение мышления; возбуждение, анорексия, афазия, депрессия, эмоциональная лабильность. Со стороны пищеварительной системы возможна тошнота, повышение показателей функциональных печеночных проб. Также возможен нефролитиаз.

Противопоказанием является повышенная чувствительность к топирамату.

При одновременном применении с топираматом фенитоин и карбамазепин снижают его концентрацию в плазме крови. В отдельных случаях при применении топирамата наблюдалось повышение концентрации фенитоина в плазме крови. При одновременном применении однократной дозы топирамата и дигоксина возможно уменьшение АУС дигоксина. При одновременном приеме топирамата с пероральными контрацептивами их эффективность может быть снижена. У пациентов, принимающих метформин, при необходимости применения или отмены топирамата следует регулярно контролировать уровень глюкозы в организме.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.