

Опыт амбулаторного применения Топамакса в условиях кабинета по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний

С.Н. Сивкова, Ф.М. Зайкова, Е.О. Карпова

Распространенность эпилепсии в общей популяции составляет 0,3–2% [1–4]. Сопоставимые цифры распространенности заболевания характерны и для детской популяции [5–7], причем до 75% случаев эпилепсии дебютирует до 16 лет, с максимумом до 10 лет [7]. Все это делает эту проблему одной из наиболее актуальных в современной клинической неврологии и обуславливает повышенный интерес исследователей и врачей-неврологов к вопросам оптимизации лечения и реабилитации больных эпилепсией.

Последние годы ознаменовались внедрением в практическую эпилептологию ряда современных методов обследования, таких как ЭЭГ сна, ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ высокого разрешения и др., что позволяет на качественно новом уровне диагностировать ту или иную форму заболевания и назначить адекватную противосудорожную терапию. Однако до 20–30% форм эпилепсии остаются фармакорезистентными к терапии традиционными противосудорожными препаратами [2, 4]. В этой связи появление на фармацевтическом рынке новых современных антиэпи-

лептических средств дает реальный шанс перевести многие формы болезни в разряд курабельных, полностью купировать припадки либо уменьшить их количество и тем самым повысить качество жизни пациентов.

Одним из таких новых препаратов является Топамакс (топирамат). Особенность химической структуры Топамакса (он относится к группе сульфамат-замещенных моносахаридов) обуславливает многонаправленность его воздействия на основные механизмы эпилептогенеза. Являясь эффективным (в разной степени) препаратом при лечении всех типов эпилептических приступов (парциальных и генерализованных), он весьма удобен для использования в амбулаторно-поликлинической сети. Топамакс может применяться у взрослых и детей как в монотерапии, так и в комбинации с другими противосудорожными препаратами. Топамакс имеет удобный фармакокинетический профиль, и увеличение концентрации препарата в крови происходит прямо пропорционально повышению его дозы; при этом отсутствует необходимость проведения лекарственного мониторинга препарата в крови, а его взаимодействие с другими антиконвульсантами сведено к минимуму. Период полувыведения Топамакса составляет 18–23 ч, его достаточно принимать 1–2 раза в день, вне зависимости от приема пищи. Однако следует учитывать, что у детей клиренс топирамата повышен, а период

его полувыведения более короткий; следовательно, при одной и той же дозе (в расчете на кг массы тела) концентрация топирамата в плазме у детей может быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противосудорожные препараты, индуцирующие печеночные ферменты, вызывают снижение стационарных концентраций топирамата в плазме. Еще одним важным преимуществом в амбулаторной практике является тот факт, что Топамакс имеет удобную шкалу титрования для детей и взрослых.

Цель работы: оценка эффективности и переносимости препарата Топамакс при амбулаторном лечении различных форм эпилепсии у лиц молодого возраста в условиях кабинета по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний г. Казани.

Характеристика больных и методов исследования

Под нашим наблюдением находились 80 больных эпилепсией (42 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 4 мес

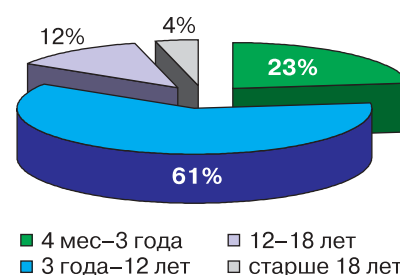


Рис. 1. Распределение обследованных больных по возрасту.

Детская городская клиническая больница № 8, г. Казань.

Светлана Николаевна Сивкова – канд. мед. наук, врач-эпилептолог.

Фания Мансуровна Зайкова – канд. мед. наук, главный врач.

Елена Олеговна Карпова – канд. мед. наук, зам. главного врача по лечебной части.

Таблица 1. Общая характеристика заболевания у наблюдавшихся больных

Форма эпилепсии	Типы приступов	Частота приступов
Симптоматическая и предположительно симптоматическая парциальная	Парциальные простые и сложные: гемиклонические, тонические версивные, аутомоторные, диалептические с автоматизмами; парциальные со вторичной генерализацией	От 20 раз в день до 1 раза в месяц
Предположительно симптоматическая генерализованная	Генерализованные судорожные приступы, атипичные абсансы, миоклонические, атонические, миоклонически-астатические	От 100 раз в день (миоклонические) и 10 раз в день (атипичные абсансы) до 1–2 раза в месяц
Идиопатическая генерализованная	Генерализованные судорожные приступы, абсансы	От 10 раз в день (абсансы) до 1 раза в 3 мес (генерализованные судорожные приступы)
Синдром Ландау–Клеффнера, синдром псевдо-Леннокса	Генерализованные судорожные приступы, атипичные абсансы с амбулаторными автоматизмами, парциальные гемиклонические, миоклонически-астатические	От 40–50 раз в день (атипичные абсансы) и 10–20 раз в день (миоклонически-астатические) до 3–10 раз в месяц (генерализованные судорожные приступы)

Примечание. Не исключено, что пациенты, включенные в группу предположительно симптоматических генерализованных форм, могли бы быть отнесены также и к симптоматическим и предположительно симптоматическим парциальным формам эпилепсии. Сложность дифференцирования этих форм объяснялась отсутствием возможности длительного ЭЭГ-мониторирования и ЭЭГ-видеомониторирования для выявления возможного очага эпилептиформной активности, при том что рутинная ЭЭГ в такой ситуации не вполне информативна. Таким образом, акцент делался на клинической картине болезни и, возможно, некоторые псевдогенерализованные приступы могли трактоваться как генерализованные.

Таблица 2. Использовавшиеся комбинации препаратов

1 препарат + Топамакс 42 больных (52,5%)	2 препарата + Топамакс 12 больных (15%)
депакин – 32 больных	депакин + финлепсин
конвулекс – 2	депакин + фенobarбитал
финлепсин – 4	депакин + суксилеп
суксилеп – 1	конвульсофин + суксилеп
фризиум – 1	депакин + фризиум
фенобарбитал – 2	депакин + осполот

до 29 лет (средний возраст к началу лечения составил 6,9 лет). Распределение больных по возрасту представлено на рис. 1. Из рисунка видно, что большую часть пациентов составили дети до 12 лет (84%).

Основные формы эпилепсии, а также типы и частота приступов, для лечения которых был использован Топамакс, представлены в табл. 1. У большинства пациентов (59%) отмечался только один тип приступов; у 30%

больных было два типа приступов и у 11% наблюдалось три типа приступов и более.

Все пациенты были обследованы неврологом, а часть из них при необходимости – также психоневрологом и психиатром. У всех больных исследовали ЭЭГ до начала лечения и далее – повторно не реже 1 раза в 6 мес. У 55 пациентов (68%) на определенном этапе болезни в различных специализированных клиниках были

проведены МРТ и/или КТ головного мозга, ЭЭГ сна, ночной или дневной ЭЭГ-видеомониторинг. Основные биохимические показатели крови (печеночные трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, тимоловая проба), общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов, свертываемость крови время кровотечения контролировались не реже 1 раза в 6 мес, более тщательно – у больных, получающих 2–3 препарата; общий анализ мочи исследовался перед началом терапии и далее каждые 3 мес.

Препарат Топамакс назначался по следующей схеме. У детей с массой тела менее 10 кг стартовая доза составляла 6 мг в сутки с последующим ее повышением на 6 мг один раз в неделю; у детей до 12 лет и массой тела более 10 кг стартовая доза составляла 12,5 мг в сутки с последующим ее повышением на 12,5 мг один раз в неделю до терапевтически эффективной дозы; у детей старше 12 лет и взрослых стартовая доза составляла 25 мг в сутки с последующим ее повышением на 25 мг один раз в неделю до терапевтически эффективной дозы. Согласно общепринятым рекомендациям, суточная доза препарата была разделена на 2 приема (утро, вечер). Вышеуказанная тактика титрования дозы Топамакса обычно не вызвала серьезных побочных эффектов; в случае их появления дальнейшее повышение дозы осуществлялось 1 раз в 2 нед.

Длительность приема препарата варьировала от 4 мес до 3 лет и 4 мес (в среднем 9,5 мес). Суточные дозы Топамакса составили в основном от 25 мг до 300 мг (1,7–13,8 мг/кг веса), и лишь у одного пациента терапевтически эффективная доза препарата составила 500 мг в сутки (17 мг/кг). Таким образом, среднесуточная доза Топамакса в общей группе составила 4,9 мг/кг.

У 26 пациентов из 80 (32,5%) Топамакс применялся в виде монотерапии, а у 54 больных (67,5%) – в комбинации с другими препаратами (рис. 2). Наиболее частые комби-

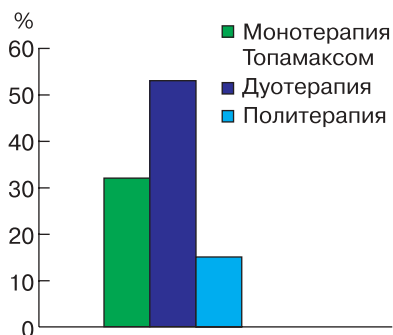


Рис. 2. Применение Топамакса в виде монотерапии и в комбинации с другими антиконвульсантами (% больных).

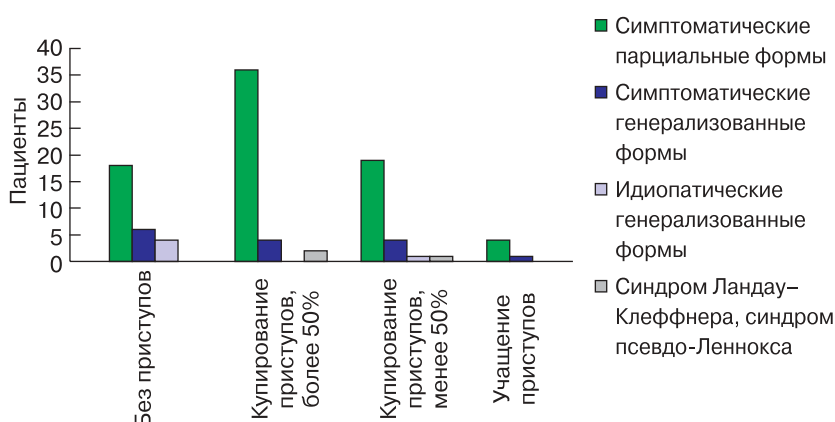


Рис. 3. Эффективность Топамакса при различных формах эпилепсии.

нации препаратов представлены в табл. 2.

Результаты и обсуждение

Общие результаты лечения представлены на рис. 3. Для оценки эффекта Топамакса нами использовались следующие категории исходов лечения:

- полная ремиссия (отсутствие приступов на протяжении 4 мес и более);
- уменьшение частоты приступов более чем на 50%;
- отсутствие эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50%;
- учащение приступов.

Как видно на рис. 3, положительный эффект (ремиссия или уменьшение числа приступов более чем на 50%) был достигнут у 70 больных (70%) из 100. Эффект отсутствовал или был минимальным у 25 пациентов (25%). У 5 больных (5%) наблюдалось учащение приступов, что потребовало отмены препарата.

В наиболее многочисленной группе симптоматических и предположительно симптоматических парциальных форм эпилепсии (62 больных – 77%) преобладали лобные и височные формы заболевания. Хороший и отличный результат был достигнут у 54% пациентов, причем у 14 из них (18%) удалось полностью купировать припадки. Отмечена более высокая эффективность препарата у пациентов с простыми парциальными (большой частью моторными) и вторично-

генерализованными судорожными приступами. Более резистентными к терапии оказались пациенты со сложными парциальными приступами и пациенты, в клинической картине которых сочеталось несколько типов приступов.

В группе предположительно симптоматических генерализованных форм (12 больных – 15%) частичный положительный эффект был достигнут у 8 пациентов (10%) и прекращение приступов – у 4 больных (5%). Более устойчивы к терапии оказались миоклонические и атонические приступы. Отмечено, что миоклонические приступы лучше поддавались лечению невысокими дозами Топамакса (до 3–5 мг/кг веса); при попытке увеличения дозы до 8 мг/кг и дальнейший эффект либо отсутствовал, либо фиксировалось незначительное учащение приступов, а последующее снижение дозы вновь уменьшало частоту приступов.

Группа пациентов с идиопатическими генерализованными формами заболевания была малочисленной – всего 4 пациента (5%). В нее вошли следующие формы: идиопатическая эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения, юношеская абсансная эпилепсия, идиопатическая фотосенситивная генерализованная эпилепсия. В результате проведенного лечения отсутствие приступов отмечено в 3 случаях из 4; эти пациенты были переведены на монотерапию Топамаксом.

У больного с синдромом Ландау–Клеффнера на фоне терапии Топамаксом число приступов уменьшилось более чем на 50%; при этом более редкими и менее интенсивными стали генерализованные судорожные приступы, тогда как сложные парциальные приступы подверглись лишь слабой редукции.

У пациента с синдромом псевдо-Леннокса наблюдалась аллергическая реакция на Топамакс в виде мелкоточечной сыпи, а также отмечен субфебрилитет во время приема препарата; с отменой Топамакса данные явления регрессировали. Оценить результат в отношении приступов не представлялось возможным, так как не была достигнута терапевтически эффективная доза.

Как уже было отмечено, в 67,5% случаев Топамакс назначался в составе комбинированной терапии. Наиболее рациональной и эффективной оказалась комбинация Топамакса с депакином – 32 пациента (40%). В 3 случаях вследствие непереносимости депакина он был успешно заменен на конвулекс и конвульсофин. Во всех указанных случаях получен хороший результат в виде купирования приступов и подавления нежелательных побочных эффектов, традиционно наблюдаемых при использовании вальпроатов.

В виде монотерапии Топамакс применялся у 34 пациентов (42%). Однако у 8 из них результат был неудовлетворительным, в связи с чем они в

Таблица 3. Эффективность Топамакса в стартовой и альтернативной монотерапии

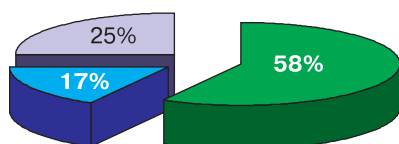
Динамика приступов	Число больных	%
Редукция		
100%	14	41
>50%	13	38
<50%	4	12
всего	31	91
Учащение	3	9

последствии перешли на дуотерапию. Стартовая монотерапия Топамаксом имела место у 12 больных (15%). В основном в эту группу нами включались пациенты с симптоматическими парциальными и предположительно симптоматическими парциальными лобными и лобно-височными формами эпилепсии. Также в данную группу вошли пациенты:

- у которых существовал высокий риск развития побочных эффектов от использования препаратов вальпроевой кислоты (заболевания крови, печени, эндокринопатии);
- у которых противопоказанием к назначению препаратов карбамазепинового ряда явилось наличие генерализованных разрядов эпилептиформной активности на ЭЭГ, феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ.

В отдельных случаях учитывалось и желание родителей начать терапию с современного и эффективного противосудорожного препарата с хорошей переносимостью и минимальными возможными побочными эффектами.

Эффективность Топамакса при стартовой монотерапии в указанной группе оказалась достаточно высокой



- Редукция приступов, 100%
- Редукция приступов, более 50%
- Редукция приступов, менее 50%

Рис. 4. Эффективность стартовой монотерапии Топамаксом.

(рис. 4): отличный и хороший эффект получен у 9 больных из 12 (75%).

В дополнение к вышеуказанным 12 больным еще 22 пациента постепенно были успешно переведены на альтернативную монотерапию Топамаксом. Из них большинство также страдало симптоматическими и предположительно симптоматическими парциальными формами заболевания – 17 человек (21%). Полученные нами общие результаты монотерапии Топамаксом (стартовой и альтернативной) у 34 больных эпилепсией представлены в табл. 3.

При переводе на монотерапию Топамаксом, помимо уменьшения числа приступов у большинства больных (см. табл. 3), в 12 случаях пациентами было отмечено также улучшение общего состояния, у 7 человек – повышение эмоциональной и двигательной активности, у 5 – улучшение когнитивных функций (улучшилась память, внимание; повысилась успеваемость в школе). По нашему мнению, эти эффекты могут быть обусловлены известными нейропротективными свойствами топирамата. В 3 случаях, однако, было зарегистрировано учащение приступов после отмены предшествующего препарата, что обусловило необходимость вернуться к комбинированной терапии.

Весьма показательными были результаты лечения 3 девушек пубертатного возраста, находящихся в ремиссии, которые были успешно переведены на монотерапию Топамаксом из-за выраженных побочных эффектов от предшествующей терапии вальпроатами (прибавка массы тела, нарушение менструальной функции, выпадение волос, маточные кровотечения). При переводе их на Топамакс приступы не возобновились, однако купировались побочные эффекты, снизилась масса тела и, следовательно, улучшилось качество жизни пациенток.

Побочные эффекты на фоне терапии Топамаксом наблюдались в 26 случаях (32%). Большую группу составили побочные эффекты, не повлекшие за собой отмену препарата. Среди них наиболее часто выявлялись

снижение аппетита, сонливость, вялость, а также появление солей в моче (оксалаты и др.). В единичных случаях наблюдались парестезии, беспокойный сон, тахикардия, энурез. Все вышеописанные явления купировались с уменьшением дозы препарата либо в результате более медленной его титрации. При появлении солей в моче было с успехом рекомендовано увеличение питьевого режима. Топамакс был отменен у 5 пациентов вследствие развития ряда стойких побочных симптомов – вялости, дизартрии, энуреза, аллергических реакций, а также вследствие незначительного учащения миоклонических приступов при необходимости использования высоких доз препарата (см. выше).

У 2 пациентов на фоне терапии Топамаксом наблюдалось развитие субфебрилитета длительностью до 1 мес (купировалось с отменой препарата или уменьшением дозы). У 5 пациентов имело место умеренное снижение веса, которое в большинстве случаев было расценено как благоприятный эффект, не требующий коррекции схемы лечения (лишь в одном случае доза Топамакса была уменьшена).

Препарат был **отменен** у 15 пациентов (18%). Причины отмены Топамакса были следующими:

- побочные эффекты;
- уточнение диагноза после ЭЭГ-видеомониторинга (псевдозаболевание приступы);
- утрата эффективности;
- отсутствие эффекта.

В одном случае препарат был отменен по материальным соображениям, а один пациент прекратил лечение самостоятельно.

Заключение

Таким образом, мы можем отметить высокую противосудорожную эффективность Топамакса как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии у детей и взрослых. Согласно нашему опыту, наиболее адекватными и действенными оказались дозы в диапазоне среднетерапевтических. Побочные реакции были достаточно предсказуемы-

ми и не вызвали серьезных проблем в ведении пациентов. Учитывая вышеизложенное, можно рекомендовать широкое применение Топамакса в амбулаторно-поликлинической практике для лечения различных форм эпилепсии, в том числе и резистентных к терапии традиционными противосудорожными препаратами.

Список литературы

1. Громов С. А. Реабилитация больных эпилепсией. Л., 1987.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М., 2002.
3. Идиопатические формы эпилепсии / Под ред. Мухина К.Ю., Петрухина А.С. М., 2002.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. М., 1990.
5. Никанорова М.Ю. // Эпилепсии у судорожные синдромы у детей / Под ред. Темина П.А., Никаноровой М.Ю. М., 1999. С. 233–265.
6. Эпилепсия детей и подростков / Под ред. Трошина В.Д. и др. Н. Новгород, 2002.
7. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. Петрухина А.С. М., 2000. ●



Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 40 руб., на один номер – 20 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова

В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. 200 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.