

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2010 Том 2 №1



Выпуск посвящен
100-летию Российской
Противозепилептической Лиги

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ТОПИРАМАТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Бадалян О.Л., Савенков А.А.,
Таишева К.Х., Тертышник О.Ю.

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

Резюме: в России одним из наиболее широко применяемых новых ПЭП является топирамат (Топамакс®). Это обусловлено, в первую очередь, широтой спектра действия данного препарата. Механизм действия имеет сложный характер и включает несколько составляющих. Показано, что в основе фармакологических эффектов данного препарата лежит воздействие на все основные механизмы развития эпилептического процесса, что принципиально выделяет его среди других ПЭП. Препарат эффективен как при фокальных, так и при генерализованных формах эпилепсии. Из побочных эффектов возможны утомляемость, затруднения мышления, головная боль и спутанность сознания. Следует иметь в виду, что большинство побочных явлений спонтанно проходили по мере продолжения терапии. Из побочных эффектов, возникающих на отдаленных этапах терапии, следует назвать снижение веса тела, нефролитиаз.

Ключевые слова: топирамат; эпилепсия; ПЭП

Эпилепсия – заболевание, требующее длительной, многолетней (не менее 2 лет после прекращения припадков) терапии, которая имеет принципиальное значение для здоровья больного и качества жизни. Ее эффект в большинстве случаев очевиден (Е.И. Гусев и соавт., 1997; J.Cramer, 1994; O. Devinsky, 1996).

Принципы лечения эпилепсии разрабатывали выдающиеся ученые Lennox, Janz, Doose, а в нашей стране – П.М. Сараджишвили и В.А. Карлов.

Обоснованная концепция лечения эпилепсии сложилась в 50-е годы XX века. Она включает в себя следующие положения: адекватное начало лечения; индивидуальность; комплексность; преимущество; непрерывность; длительность.

По настоящее время оправдывает себя принцип лечения эпилепсии исходя из клинической формы заболевания и структуры (типа припадков).

В основе лечения больных эпилепсией лежит

фармакотерапия. Ее цель состоит в предотвращении припадков без воздействия на нормальный ход процессов мышления, без отрицательных системных эффектов с обеспечением постоянной адекватной концентрации противосудорожных препаратов (ПЭП) в крови (E. Perucca, 1995; S. Shorvon и соавт., 1996; S. Ried, 1998; P. Wolf, 1994).

Если данной цели достичь не удастся, необходимой задачей является снижение частоты приступов и/или тяжести клинических проявлений до возможного минимума (P. Wolf, 1997).

Даже в развитых странах эффективность противосудорожной терапии недостаточна: 10-20% (по некоторым данным до 40%) случаев оказываются резистентными к терапии. Следует отметить, что около 10% пациентов имеют необратимые психические отклонения.

Стратегия лечения эпилепсии предполагает достижение медикаментозной (а впоследствии и полной) ремиссии при максимально высоком качестве жизни.

В настоящее время в мире существуют общепринятые стандарты, разработанные Всемирной противосудорожной лигой (ILAE), которые необходимо соблюдать для достижения эффективности лечения и повышения качества жизни пациентов, что является приоритетом.

По данным ILAE, медикаментозная терапия противосудорожными препаратами позволяет достичь полного купирования или существенного урежения припадков у 70-75% пациентов, однако этот показатель достижим лишь в лучших клиниках.

Любое медикаментозное вмешательство может сопровождаться возникновением нежелательных побочных эффектов. Они обычно варьируют от минимального дискомфорта до серьезных или жизнеугрожающих явлений. Данный тезис справедлив и для противосудорожной терапии.

Антиконвульсанты вторгаются в нейротрансмиттерные синаптические нейрональные процессы и, тем самым, участвуют в модуляции мозговой активности в целом. Несмотря на то, что выраженная

токсичность при применении адекватных доз наблюдается редко, все противоэпилептические препараты имеют дозозависимые побочные эффекты, тяжелые и серьезные идиосинкратические реакции. Поэтому необходимо установить четкие показания к применению и оценить соотношение между реальной пользой и возможными побочными эффектами терапии. Крайне важным является применение препаратов с небольшим количеством побочных явлений, отсутствием токсического влияния на другие органы и минимальным взаимодействием с другими препаратами.

В контингенте больных также значительна доля молодых людей, для которых применение нетоксичного высокоэффективного препарата в течение нескольких лет с вероятностью выздоровления может явиться разумной альтернативой пожизненной инвалидности при приеме устаревших лекарств (J. Cramer, R. Mattson, 1993; S. Ried, 1998).

До появления современных противоэпилептических препаратов ремиссии эпилепсии отмечались лишь в 30%, что соответствует частоте спонтанных ремиссий при эпилепсии, которая составляет 35–57% (А.Б. Гехт, 2001). Последнее десятилетие оказалось непревзойденным по количеству новых антиэпилептических средств. За последние годы были изобретены эффективные антиконвульсанты – габапентин, ламотриджин, фелбамат, топирамат, тиагабин, леветирацетам, окскарбазепин, вигабатрин и зонисамид.

Конечно, это существенно расширило возможности медикаментозной терапии эпилепсии, однако и породило ряд новых проблем, главная из которых – лекарственное взаимодействие: индукция или, наоборот, ингибирование одного препарата другим, стимулирующий, аддитивный, позитивный и негативный эффекты взаимодействия.

При обосновании стратегии лечения в первую очередь следует учитывать терапевтический эффект противоэпилептических препаратов. Практически все противоэпилептические средства оказывают тормозящее воздействие на активность мозга: одни – посредством снижения возбуждения в коре, другие – путем усиления процессов ингибирования в мозге.

Для оценки эффективности того или иного противоэпилептического препарата большое значение имеет терапевтическая область его действия («терапевтическое окно»), оцениваемое на основе клинического эффекта и уровня содержания препарата в крови, ликворе или других биологических жидкостях.

Адекватный уровень содержания препарата должен обеспечивать отсутствие или значительную редукцию припадков. Что касается значений содержания препарата ниже этого уровня, то клинически эффект обычно не выражен.

В России одним из наиболее широко применяемых новых ПЭП является топирамат (Топамакс®). Это обусловлено, в первую очередь, широтой спектра

действия данного препарата. Оригинальный препарат Топамакс® разрабатывался фармацевтической компанией Janssen-Cilag (сейчас в составе Johnson & Johnson) как дополнительный препарат для лечения фокальных форм эпилепсии, однако выяснилось, что он проявляет противоэпилептическую активность и при других формах эпилепсии.

По химической структуре топирамат представляет совершенно новое соединение, являясь сульфамат-замещенным производным D-фруктозы: [2,3:4,5bisO-(1метилетилиден)bD-фруктопиранозы сульфамат] (Maryanoff B., Margul B., 1989; French J., 1996; Privitera M. et al., 1996).

Механизм действия имеет сложный характер и включает несколько составляющих. Показано, что в основе фармакологических эффектов данного препарата лежит воздействие на все основные механизмы развития эпилептического процесса, что принципиально выделяет его среди других ПЭП.

Механизмы действия препарата Топамакс® следующие:

- блокада Na^+ и Ca^{2+} потенциалзависимых ионных каналов, приводящая к ослаблению эпилептиформных разрядов и потенциалов действия;
- максимально выраженное среди всех ПЭП повышение активности ГАМК-ергической нейромедиации за счет активации связывания ГАМК с ГАМК-рецепторами путем аллостерической модификации хлорного ионофора;
- блокада глутаматергических рецепторов каинатного подтипа;
- ингибирование активности карбоангидразы.

Топамакс® обладает рядом ценных в клиническом плане фармакокинетических характеристик, выгодно отличающих его от других ПЭП:

- быстрая абсорбция в желудочно-кишечном тракте при слабом связывании с белками, что позволяет принимать препарат вне зависимости от приема пищи;
- наличие линейной зависимости между суточной дозой и плазменной концентрацией, что освобождает от частого мониторинга уровня препарата в крови;
- выраженный период полужизни препарата – 21–23 часа, что позволяет ограничиться одно- или двукратным его приемом в сутки;
- время выравнивания концентрации – 5–8 дней, что в практических условиях обеспечивает достижение устойчивой концентрации препарата в течение недели его приема;
- отсутствие значимого снижения концентрации других антиконвульсантов под влиянием препарата Топамакс®, фармакокинетических взаимодействий (за редким исключением увеличения концентрации фенитоина небольшой части больных); снижение концентрации препарата Топамакс® под влиянием карбамазепина, фенитоина и фелбамата также необходимо принимать во внимание.

Результаты исследования препарата Топамакс® в лабораторных условиях на экспериментальных моделях судорожных состояний показали, что препарат эффективен как в плане устранения парциальных, так и генерализованных припадков.

В первых клинических исследованиях эффективности Топамакс® применялся у больных, резистентных к предшествующей терапии, то есть как препарат второй линии. Уже в этих работах была показана его высокая эффективность у больных как с парциальными (криптогенной и симптоматической природы), так и с вторично-генерализованными припадками. При этом Топамакс® в целом оказался несколько более эффективным в отношении генерализованных припадков по сравнению с парциальными.

В дальнейшем многими исследователями была подтверждена эффективность препарата Топамакс® в качестве препарата первой линии у больных с вновь выявленной эпилепсией при различных формах и всех типах припадков.

Следует особо подчеркнуть целесообразность монотерапии препаратом Топамакс® в случаях вновь выявленной эпилепсии с неуточненным типом припадков, причем в данной ситуации Топамакс® оказывается эффективнее, чем карбамазепин и вальпроаты. Мухин К.Ю. с соавт. в 2004 г. показали высокую результативность применения препарата Топамакс® при стартовой монотерапии симптоматических парциальных приступов, и особенно симптоматической лобной эпилепсии – одной из наиболее резистентных клинических форм.

Кроме того, данный препарат может с успехом применяться в качестве препарата первой линии при юношеской миоклонической эпилепсии, где еще недавно в качестве безальтернативного выбора рассматривались вальпроаты. В этом случае Топамакс® служит препаратом выбора при необходимости отмены терапии вальпроатами вследствие развития побочных эффектов, нередких в юношеском возрасте. В целом можно сказать, что при первично генерализованных припадках Топамакс® проявляет наибольшую эффективность в отношении миоклонических и тонико-клонических припадков и несколько меньшую при абсансах и тонических припадках.

Отчетливая эффективность препарата в плане устранения припадков различной структуры, в том числе и с генерализацией, позволяет предполагать его профилактическое действие в отношении развития мнестико-интеллектуального дефекта, поскольку к факторам риска дефекта относят частые генерализованные судорожные припадки.

При оценке динамики клинической картины при монотерапии препаратом Топамакс® следует отметить такие особенности:

- ранние сроки ослабления пароксизмальной симптоматики (до 7 сут.);

- редукция структуры пароксизмального синдрома (исчезновение ауры, сокращение длительности и силы тонических и клонических судорог);
- упрощение структуры сложных пароксизмов с психомоторными компонентами;
- уменьшение продолжительности приступов, видоизменение постприпадочного периода: отсутствие головных болей, ослабление вегетативного и психологического дискомфорта, сокращение и ослабление астенических и вегетативных проявлений после больших судорожных припадков;
- отсутствие повторных эпизодов эпилептического статуса.

Топамакс® сегодня рассматривается как достаточно безопасный среди ПЭП. В то же время необходимо учитывать вероятность развития побочных эффектов на различных этапах фармакотерапии.

Наиболее часто на ранних этапах лечения появлялись головокружение, утомляемость, затруднения мышления, головная боль и спутанность сознания. Следует иметь в виду, что большинство побочных явлений спонтанно проходили по мере продолжения терапии.

Из побочных эффектов, возникающих на отдаленных этапах терапии, следует назвать снижение веса тела, что возникает примерно у 17% больных (Tassinari C. et al., 1996). Считается, что данный эффект имеет линейную зависимость от уровня дозы и чаще возникает при применении высоких доз. Так, в суточной дозе 200 мг снижение веса достигает около 1 кг, тогда, как при дозе около 800 мг 6 кг (Shorvon S., Stefan H. 1997). В дальнейшем, по мере продолжения приема препарата Топамакс® снижение веса принимает характер плато.

Другой отдаленный побочный эффект включает нефролитиаз, который встречается примерно у 15% больных, принимающих препарат (Shorvon S., Stefan H. 1997). Полагают, что образованию камней способствует повышение уровня pH мочи и снижение экскреции лимонной кислоты. Это связывают со способностью препарата тормозить активность карбоангидразы. В целях профилактики образования мочевых конкрементов рекомендуют использовать адекватную гидратацию организма и избегать ингибиторов кальция, в частности, ацетазоламида (Shorvon S., Stefan H. 1997).

Важно отметить, что препарату Топамакс® не свойствен ряд серьезных побочных эффектов, характерных для других ПЭП. Так, отсутствие какого-либо влияния на гормональную сферу у женщин и риска развития поликистоза яичников, характерных для вальпроатов, существенно расширяет возможности применения препарата Топамакс® у женщин, особенно детородного возраста. Данный препарат также практически лишен риска развития аллергических реакций, которые могут стать серьезной клинической проблемой при терапии ламотриджином.

Подводя итоги, следует отметить такой важный аспект применения препарата Топамакс®, как благоприятные фармакоэкономические показатели. Терапия этим препаратом полностью соответствует современным критериям по параметру стоимость/эффективность и в ряде случаев может рассматриваться как фармакоэкономически обоснованная альтернатива применению вальпроатов. Препарат показан для детей и взрослых в качестве средства монотерапии, особенно при лечении больных с недавно выявленной эпилепсией. Вместе с тем, препарат может с успехом использоваться и в качестве дополнительного средства у больных с парциальными припадками при резистентной эпилепсии с вторичной генерализацией и без таковой (Sander J., 1997).

Терапию препаратом в практических условиях следует начинать с суточной дозы в 25-50 мг. После этого необходимо плавно титровать дозу до клинически эффективной, в среднем повышая на 25-50 мг/сутки каждую неделю, доводя до 200 мг/сутки. Эту дозу можно принимать в два приема по 100 мг. При

монотерапии минимальная терапевтически эффективная доза препарата Топамакс® для большинства больных составляет 200 мг/сутки, хотя в отдельных случаях достаточно 100, и даже 50 мг/сутки (Luef G., 2002).

В случае сочетания препарата Топамакс® с другими антиконвульсантами, особенно такими, как карбамазепин и фенитоин, его эффективная доза составляет не менее 400 мг/сут.

В целом можно считать, что для большинства больных эпилепсией терапевтически эффективная доза лежит в диапазоне от 200 до 600 мг в сутки (Sander J., 1997). Максимально допустимая суточная доза препарата Топамакс®, которая может быть использована у некоторых больных, составляет не более 1600 мг/сут. (Sander J., 1997).

Таким образом, в арсенале ПЭП имеется современный эффективный препарат - Топамакс®, что, несомненно, позволит добиться улучшения качества жизни пациентов с эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Зенков Л.Р. Алгоритмы выбора препаратов в лечении фокальной эпилепсии // РМЖ – 2004. – Т.12. – № 5. – С.270–275.
2. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии у детей. – РМЖ. – 2007. – Т. 15. – № 10. – С. 789.
3. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С. и др. Топамакс при монотерапии эпилепсии // Журн. неврол. психиат. – 2004. – т. 104, № 8. – С. 35–40.
4. Abou-Khalil B. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy // Epilepsia. – 2000. – v.41, suppl. 1. – P. S72–S76.
5. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience // Epilepsia 1997 Vol.38 (Suppl.1) P.S28 S30.
6. Biton V. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures // Epilepsia Vol.38, (Suppl.1) P.S42 S44.
7. Brodie M. Do we need any more new antiepileptic drugs? // Epilepsy Research 2001 Vol.45 P.36.
8. Brown S., Wolf H., Swinyard E. et al. The novel anticonvulsant topiramate enhances GABA-mediated chloride flux // Epilepsia 1993 Vol.34 (Suppl.2) P.122123.
9. Burcet-Darde J., Garcia-Ribas G., Gomez-Arguelles, J. Topiramate monotherapy and evaluation of plasma levels [Abstract] // Neuroscience in action: from clinical dilemma to the therapeutic breakthrough, poster abstract Hamburg, Germany, 2223 March 2002 P.188.
10. Chadwick D. An overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs // Epilepsia 1997 Vol.38 (Suppl.1) P.S59S62.
11. Easterling D., Zakowski T., Moyer M. et al. Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant in humans [Abstract] // Epilepsia 1988 Vol.29 P.662.
12. Faught E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience // Epilepsia 1997 Vol.38 (Suppl.1) P.S24 S27.
13. French J. Clinical efficacy of new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: experience in the United States with three novel drugs // Epilepsia 1996 Vol.37 (Suppl.) P.S23S26.
14. Maryanoff B., Margul B. Topiramate // Drugs Future 1989 Vol.14 P.324.
15. Meldrum B. Mechanisms of action of newer antiepileptic drugs [Abstract] // Topiramate: Closing the therapeutic gap in epilepsy 3 September 1996 / Abstracts of symposium in conjunction with the second European Congress of epileptology P.2.
16. Montouris G., Biton V., Rosenfeld W. et al. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment // Epilepsia 2000 Vol.41, (Suppl.1) P.S77S81.
17. Petrukhin A. & Mukhin K. Topiramate (topiramate) in childhood epilepsy: efficacy and tolerability (the pilot study) [Abstract] // Neuroscience in action: from clinical dilemma to the therapeutic breakthrough, poster abstract Hamburg, Germany, 2223 March 2002 P. 217.
18. Privitera M., Fincham R., Penry J. et al. Topiramate placebo-controlled dose ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800, and 1000mg daily dosages // Neurology 1996 Vol.46, June P.178 1683.
19. Reife R., Pledger G. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials // Epilepsia 1997 Vol.38, (Suppl.1) P.S31S33.
20. Reife R., Pledger G., Shu-Chen Wu. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults // Epilepsia 2000 Vol.41 (Suppl.1) P.S66S71.
21. Rogawski M., Porter R. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds // Pharmacological Review 1990 Vol.42 P.223286.
22. Rosenfeld W., Liao S., Kramer L. et al. Comparison of steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy // Epilepsia 1997 Vol.38, ?3 P.324333.
23. Rosenfeld W., Sachdeo R., Faught R. et al. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment // Epilepsia 1997 Vol.38, (Suppl.1) P.S34S36.
24. Sachdeo R., Reife R., Lim P. et al. Topiramate monotherapy for partial onset

- seizures // *Epilepsia* 1997 Vol.38, 73 P.294-300.
25. Sachdeo R., Sachdeo S., Walker S. et al. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy // *Epilepsia* 1996 Vol.37 P.774780.
26. Sander J. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy // *Epilepsia* 1997 Vol.38, (Suppl.1) P.S56S58.
27. Shorvon S., Stefan H. Overview of the Safety of newer antiepileptic drugs // *Epilepsia* 1997 Vol.38 (Suppl.1) P.S45 S51.
28. Tassinari C., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy // *Epilepsia* 1996 Vol.37, 78 P.763768.
29. Wu W., Heebner J., Streeter A. et al. Evaluation of the absorption, excretion pharmacokinetics and metabolism of the anticonvulsant topiramate in healthy men [Abstract] // *Pharm. Res.* 1994 Vol.11 (Suppl.) P.336.

TOPIRAMATE APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF EPILEPSY

Badalyan O.L., D. Med. Sci., Savenkov A.A., Taisheva K.H., Tertyshnik O.Yu. (GOU VPO Russian State Medical University named after N.I. Pirogov)

Summary: Topiramate (Topamax®) is one of the most widely used modern anti-epileptic drugs (AED) in Russia. This is primarily due to the broad spectrum of activity of this drug. Its mechanism of action is complex and includes several components. It was shown that all main mechanisms of epilepsy development are within the pharmacological targets of this drug, which makes it distinguished among other AED. The drug is efficient in both focal and generalized forms of epilepsy. The following adverse effects of treatment may possibly develop: fatigability, thought disorder, headache and confused mental state. It should be borne in mind that the majority of adverse effects disappeared spontaneously in the course of treatment. Such adverse effects as reduction of body weight and nephrolithiasis generally occurred as long-term side effects of treatment.

Key words: Topiramate; epilepsy; AED.