

Часть VI. ЭПИЛЕПСИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПАМАКСА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ ПАРЦИАЛЬНЫМИ ПРИСТУПАМИ Н.Н.Заваденко, А.С.Петрухин, Н.В.Дьякова, Т.В.Соколова, М.Е.Соловьева, И.С.Подкопаев

Кафедра нервных болезней педиатрического факультета РГМУ
ПНД № 11 Юго-Восточного административного округа Москвы

Для большинства больных с парциальными формами эпилепсии основным методом лечения остается медикаментозная терапия. В результате активных разработок новых антиэпилептических препаратов (АЭП) в 1990-е годы во многих странах мира стали доступными для практического применения АЭП третьего поколения, в том числе ламотриджин, вигабатрин, фелбамат, тиагабин и некоторые другие. В число наиболее эффективных АЭП третьего поколения входит топамакс (топирамат).

Первоначально топамакс был синтезирован в ходе выполнения исследовательской программы по созданию новых противодиабетических средств. По химической структуре топамакс представляет собой сульфамат-замещенный моносахарид, оказавшийся промежуточным продуктом во время поиска структурных аналогов фруктозо-1,6-дифосфата, способных ингибировать фермент фруктозо-1,6-дифосфатазу и тем самым блокировать глюконеогенез. Между тем, структурное сходство О-сульфаматной цепочки в его молекуле с сульфонамидной частью ацетазоламида (и других АЭП из группы аренесульфонамидов) побудило исследователей к оценке его возможных противозепилептических свойств. Высокая противозепилептическая активность топамакса получила подтверждение уже в первых экспериментах на лабораторных животных, результаты которых были опубликованы в 1986-87 годах.

Полностью механизмы противозепилептического действия топамакс не раскрыты, но в экспериментальных исследованиях установлена многонаправленность его влияния на все основные механизмы патогенеза эпилептических приступов. Подтверждены следующие эффекты топамакса [DeLorenzo R.J. et al., 2000, Dodgson S.J. et al., 2000, Shank R.P. et al., 2000] :

1. Топамакс уменьшает продолжительность эпилептических разрядов и число потенциалов действия, генерируемых при каждом разряде, за счет блокирования вольтаж-зависимых натриевых каналов.
2. Топамакс увеличивает частоту, с которой гамма-аминомасляная кислота (GABA) активирует рецепторы GABA_A и повышает способность GABA к индуцированию притока хлоридных ионов внутрь нейронов. Таким образом, топамакс потенцирует активность этого тормозящего нейромедиатора. Данный эффект не блокируется флумазенилом – антагонистом бензодиазепина, и топамакс не увеличивает время открытия ионного канала, что отличает действие топамакса от эффекта барбитуратов, которые модулируют рецепторы GABA_A.
3. Топамакс препятствует активирующему влиянию каината на каинат/AMPA-подтип рецепторов для возбуждающего нейромедиатора – глутаминовой кислоты. При этом он не оказывает отчетливого эффекта на активность NMDA-подтип рецепторов.
4. Топамакс избирательно ингибирует изоферменты карбоангидразы CA II и CA IV. Данный фармакологический эффект выражен слабее, чем у ацетазоламида, и по-видимому не является основным механизмом противозепилептического действия топамакса.

Высокая эффективность топамакса в лечении пациентов с парциальными эпилептическими приступами со вторичной генерализацией или без таковой была подтверждена в ходе шести двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований, в которых участвовало 743 пациента (527 получали топамакс, 216 – плацебо). В двух исследованиях анализировалось действие различных доз топамакса: 200, 400 и 600 мг в сутки [Faught E. et al., 1996], 600, 800 и 1000 мг в сутки [Privitera M. et al., 1996]. В четырех остальных пациенты получали плацебо либо топамакс, суточная доза которого подбиралась индивидуально (дозу постепенно повышали до максимальной, удовлетворительно переносимой) и составляла 400, 600, 800 или 1000 мг [Sharief M. et al., 1996, Tas-sinari C.A. et al., 1996, Ben-Menachem E. et al., 1996, Rosenfeld W. et al., 1996]. Предварительный этап наблюдения за пациентами продолжался 8-12 недель, фаза титрования с постепенным наращиванием дозы топамакса – 2-6 недель, после чего больные продолжали прием стабильной дозы топамакса на протяжении 8-12 недель.

В эти исследования включались больные в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом парциальной эпилепсии. На предварительном этапе наблюдения в течение 8-12 недель у каждого больного было зарегистрировано не менее четырех приступов за месяц с парциальным началом на фоне постоянного приема одного-двух АЭП, концентрации которых в плазме находились в терапевтическом диапазоне. В течение всего исследования больные продолжали прием базовых АЭП в неизменных дозах.

Среди больных, получавших топамакс, у 43% наблюдалось уменьшение числа припадков на 50% и более, 21% - на 75% и более, полное прекращение припадков было зарегистрировано в 5% случаев. В контрольной группе, получавшей наряду с базовыми АЭП плацебо, соответствующие показатели составили 12%, 3% и 0%, различия между двумя группами оказались высоко достоверными.

Топамакс проявлял высокую эффективность в купировании различных типов приступов, в том числе простых парциальных, сложных парциальных и вторично-генерализованных. Средние показатели снижения частоты приступов в группе больных, получавших топамакс, составили 57% для простых парциальных, 41% для сложных парциальных и 57% для вторично-генерализованных припадков. В то же время в группе сравнения наблюдалось учащение простых парциальных припадков в среднем на 24%, вторично-генерализованных - на 4%, незначительное уменьшение частоты (на 2%) относилось лишь к сложным парциальным приступам.

В настоящей публикации рассматриваются результаты собственного опыта применения топамакса при лечении больных эпилепсией взрослого возраста с парциальными приступами, резистентными к длительно проводившейся противосудорожной терапии. Обследовано 14 пациентов (5 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст 33 года) с длительным анамнезом эпилепсии (от 9 до 38 лет, в среднем 19 лет) и подтвержденным диагнозом локально-обусловленной эпилепсии с парциальными приступами со вторичной генерализацией или без таковой. Результаты повторных ЭЭГ-исследований, проведенных до назначения топамакса, подтверждали парциальный характер приступов, данные КТ или МРТ позволяли исключить прогрессирующие заболевания ЦНС. Все больные постоянно принимали АЭП в стабильных терапевтических дозах (карбамазепин в виде монотерапии или в сочетании с еще одним АЭП) на протяжении как минимум двух месяцев до назначения топамакса в качестве дополнительного АЭП. В ходе тщательного ведения пациентами дневника приступов за 1 месяц до назначения топамакса у каждого из них было зарегистрировано не менее трех приступов, при этом приступы не носили характера серийных.

В группу обследованных не включались пациенты с этиологией приступов, при которой возможно их излечение (например, при нарушениях обмена, активной инфекции, объемном процессе), с прогрессирующими неврологическими заболеваниями, сопровождающимися эпилептическими приступами, с формами эпилепсии, сопровождающимися первично-генерализованными приступами. Также исключались пациенты, перенесшие тяжелые соматические заболевания за последние 2 года, с указаниями в анамнезе на нефролитиаз, онкологические заболевания, алкоголизм и лекарственную зависимость, а также суицидальные попытки и психотические расстройства.

Всем больным топамакс назначался дополнительно к базовым АЭП (карбамазепину в виде монотерапии или в сочетании с депакином или фенobarбиталом). Базовые АЭП принимались в терапевтических дозах, которые оставались неизменными на протяжении сроков от 2 месяцев до 2 лет до начала приема топамакса и в первые месяцы после назначения последнего. За исходную принималась частота эпилептических припадков в течение одного месяца до начала приема топамакса, при этом определялось число простых парциальных, сложных парциальных, вторично-генерализованных припадков и общая частота приступов. В дальнейшем количество приступов контролировалось в динамике на фоне лечения топамаксом:

Наращивание дозы топамакса проводилось медленно, в течение 4-6 недель, индивидуальные дозы топамакса варьировали от 100 до 400 мг. Суточная доза топамакса назначалась в два приема - утром и вечером.

Высокая эффективность топамакса проявилась уже на третьем месяце лечения: значительное улучшение состояния с уменьшением частоты припадков на 50% и более было достигнуто у 11 из 14 больных, то есть в 79% случаев. При этом у двух мужчин (Ш. 51 года и К. 35 лет) отмечалось полное прекращение приступов, а еще у четырех больных число эпилептических приступов за месяц уменьшилось на 75% и более (Ф. 19 лет, Н. 35 лет, Л. 56 лет, Р. 33 лет, все - женщины).

За период с четвертого по пятый месяцы лечения из обследованной группы выбыли четверо пациентов. Среди них только у двоих топамакс был отменен из-за недостаточной эффективности на пятом месяце лечения: у Ч. 36 лет и К. 18 лет. Еще в одном случае (Р. 33 лет) назначение топамакса было прекращено по желанию самой больной: общая частота приступов у нее значительно снизилась, но за счет простых парциальных приступов, тогда как число вторично-генерализованных приступов за месяц уменьшилось по ее мнению недостаточно - с 6 до 4.

Среди 10 пациентов, завершивших шестимесячное лечение топамаксом, полное отсутствие эпилептических приступов на 6-м месяце было зарегистрировано в 2 случаях, снижение частоты приступов на 75% и более - в 3 случаях, на 50% и более - в 4 случаях. Следует подчеркнуть, что всех этих пациентов, а также у М. 39 лет, у которого число приступов к этому времени уменьшилось менее чем вдвое, в течение полугодового применения топамакса удалось добиться значительного урежения в первую очередь сложных парциальных и вторично-генерализованных припадков, то есть наиболее тяжелых типов эпилептических приступов.

7 больных, обследованных нами, получали топамакс в течение одного года. У всех этих пациентов результаты клинических наблюдений в динамике свидетельствовали о значительном улучшении состояния, сопровождавшемся улучшением качества жизни. У четырех человек было достигнуто сокращение частоты приступов на 75% и более, у 3 остальных - на 50% и более. Положительная динамика и последующая стабилизация в состоянии больных позволили произвести четырем пациентам снижение доз базовых АЭП (карбамазепина, депакина и фенobarбитала), в то время как суточная доза топамакса была увеличена с 200 до 400 мг только у одной больной (Ф. 19 лет).

Наряду с оценкой эффективности топамакса проводился анализ побочных явлений, связанных с его назначением. Всего побочные эффекты топамакса наблюдались нами у 4 больных, причем в трех случаях они имели незначительную степень выраженности, преходящий характер и не повлекли за собой каких-либо изменений в схеме назначений АЭП, в том числе корректировок дозы топамакса. У К. 18 лет постепенно, на 2-3 месяца приема топамакса появились некоторая замедленность психических реакций, нарушения концентрации внимания. У К. на 4-5 месяце от начала лечения топамаксом были отмечены нарастание эмоциональной лабильности и раздражительности. Н. 35 лет с 5 по 12 месяцы лечения жаловалась на периодическое головокружение, не сопровождавшееся признаками атаксии при неврологическом осмотре.

Особого внимания потребовал анализ противосудорожной терапии у больного Ш. 51 года. Он вошел в число пациентов, у которых после введения топамакса в схему лечения приступы прекратились полностью. Однако в конце третьего месяца наблюдений у него развились серьезные побочные явления в виде приступов почечной колики и образования мелких камней в почках, в связи с чем он был госпитализирован и произведена отмена топамакса. Нефролитиаз относится к довольно редким осложнениям терапии топамаксом – как показывают результаты клинических исследований, он встречался в 1.5% случаев [Reife R. et al., 2000].

По данным литературы [Glauser T.A., 1999] побочные явления при назначении топамакса наблюдаются примерно в 5% случаев или несколько чаще. К числу возможных побочных эффектов, связанных с действием на центральную нервную систему, относятся: повышенная утомляемость, сонливость, головокружение, диплопия, парестезии, замедленность реакций, трудности концентрации внимания, ухудшение памяти, эмоциональная лабильность, повышенная возбудимость, депрессия. Эти симптомы обычно имеют преходящий характер, не требуют отмены топамакса и могут быть обусловлены:

1. быстрым наращиванием дозы топамакса;
2. побочными эффектами АЭП, назначаемых одновременно с топамаксом.

Другими побочными эффектами могут быть боли в животе, снижение веса, образование мелких камней в почках. Факторами риска для образования камней в почках являются наличие мочекаменной болезни в анамнезе у самого пациента или его ближайших родственников – в этих случаях назначать топамакс не рекомендуется; для профилактики образования камней в почках пациентам необходимо в достаточном количестве употреблять жидкости.

Для достижения оптимальных результатов при назначении топамакса в качестве дополнительного АЭП T.A.Glauser [1999] рекомендует следующие подходы:

- Начинать лечение с низких доз топамакса и в дальнейшем повышать их медленно. Начальная доза составляет 25 мг в сутки. Затем суточная доза повышается на 25-50 мг каждые 1-2 недели.
- Определить минимальную эффективную дозу топамакса. Минимальные эффективные дозы для взрослых с парциальными эпилептическими приступами с или без вторичной генерализации находятся в диапазоне 200-400 мг в сутки. При использовании вышеуказанной начальной дозы и режима ее наращивания для достижения этих терапевтических доз требуется примерно 8-12 недель. Клиническая эффективность топамакса может проявиться через несколько недель после начала его приема.
- Увеличивать дозу топамакса до клинического улучшения. Как и при использовании других АЭП, ответ на терапию топамаксом может носить индивидуальный характер и существенно отличаться у разных пациентов. Поэтому рекомендуется постепенное наращивание дозы любого АЭП до достижения клинического эффекта. У некоторых пациентов может наблюдаться драматическое улучшение состояния при назначении топамакса в очень низких дозах (даже 25 мг в сутки). С другой стороны, иногда необходимо назначение высоких доз топамакса – до 800 мг и даже более в сутки.
- Придерживаться последовательной тактики в отношении побочных эффектов, которые отмечаются во время применения топамакса. Если у пациента развиваются побочные эффекты, то для того, чтобы добиться их уменьшения или полного исчезновения, следует предпринять ряд мер в следующей последовательности:
 1. Снизить дозы других АЭП, назначаемых пациенту, вплоть до полной отмены этих АЭП.
 2. Если, несмотря на снижение доз других АЭП, побочные эффекты сохраняются, необходимо замедлить наращивание дозы топамакса, поскольку побочные эффекты топамакса в большинстве случаев имеют преходящий характер.
 3. Если побочные эффекты не регрессируют, рекомендуется уменьшить дозу топамакса.
 4. Если и в этом случае побочные эффекты не исчезают, продолжают снижать дозу топамакса. Если побочные эффекты прекращаются, но остается неизменной частота эпилептических приступов, может быть использован один из следующих подходов:
 - (а) вновь назначить топамакс в более высокой дозе на 1-2 недели;

- (б) продолжить применение топамакса в низкой дозе и ввести в схему лечения новый АЭП;
- (с) отменить топамакс и назначить другой АЭП.

Как показали проведенные к настоящему времени многочисленные клинические исследования, топамакс обладает высокой эффективностью при лечении парциальных эпилептических приступов (простых и сложных), а также генерализованных приступов (тонико-клонических, тонических, клонических, миоклонических). Следует подчеркнуть, что топамакс характеризуется благоприятными фармакокинетическими свойствами:

1. Для топамакса характерна предсказуемая линейная фармакокинетика – увеличение концентраций препарата в крови происходит прямо пропорционально повышению его доз.
2. Топамакс быстро и полностью всасывается после приема внутрь.
3. Прием во время еды не сопровождается изменениями всасывания.
4. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-4 часа.
5. Связывание с протеинами плазмы незначительно – 10-15%.
6. Период полувыведения составляет 12-24 часа, что позволяет принимать препарат 1-2 раза в день.
7. Время достижения стабильной концентрации топамакса в крови не превышает 4 – 8 дней.
8. Топамакс не метаболизируется в печени, выводится в неизменном виде через почки.

Таким образом, данные литературы и результаты настоящего исследования свидетельствуют о перспективности широкого применения топамакса в лечении больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ben-Menachem E., Henriksen O., Dam M. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996, Vol.37, pp.539-543
2. DeLorenzo R.J., Sombati S., Coulter D.A. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.40-44
3. Dodgson S.J., Shank R.P., Maryanoff B.E. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isozymes. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.35-39
4. Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996, Vol.46, pp 1684-1690
5. Glauser T.A. Topiramate. *Epilepsia* 1999, Vol.40, Suppl.5, pp.71-80
6. Privitera M., Fincham R., Penry J. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. *Neurology* 1996, Vol.46, pp 1678-1683
7. Reife R., Pledger G., Wu S.C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.66-71
8. Rosenfeld W., Abou-Khalil B., Reife R., Hegadus R., Pledger G., Topiramate YF/YG Study Group. Placebo-controlled trial of topiramate as adjunctive therapy to carbamazepine or phenytoin for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 1996, Vol.37, suppl.5, p.153
9. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.3-9
10. Sharief M., Viteri C., Ben-Menachem E. et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996, Vol.25, pp.217-224
11. Tassinari C.A., 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, pp.763-768

ПАРИЕТАЛЬНЫЙ ТЕТА РИТМ – НЕГАТИВНЫЙ ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ КАРБАМАЗЕПИНОМ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА Е. П. Кудрявцева

Кафедра нервных болезней ФПО ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Карbamазепин (КМЗ) является препаратом первой очереди выбора при парциальных эпилептических пароксизмах, включая приступы с вторичной генерализацией. Эффективность КМЗ при лечении эпилепсии у детей сопоставима с таковой вальпроата, фенитоина и фенобарбитала, однако относительно низкая токсичность и удобство применения пролонгированных форм позволяют считать КМЗ одним из наиболее предпочтительных антиэпилептических препаратов (АЭП). КМЗ противопоказан у пациентов с абсансами, атоническими, тоническими, миоклоническими припадками, так как может вызывать учащение приступов (9,14,16,17). Однако в литературе стали появляться сообщения об ухудшении состояния отдельных пациентов при адекватном назначении КМЗ больным с парциальными и вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами (5,11,12,14,15). Парадокс заключается в том, что в то время как для большинства пациентов КМЗ действен и эффективен, существует определенная группа больных с подобным клиническим диагнозом по Международной классификации эпилептических припадков, эписиндромов и эпилепсий, которые рефрактерны к такой же терапии или, более того, у которых прием КМЗ вызывает резкое ухудшение течения заболевания, учащение эпилептических припадков или появление качественно других приступов de novo. При этом речь не идет о дозозависимых побочных действиях КМЗ, так как у большинства пациентов с описанным ухудшением течения эпилепсии кон-