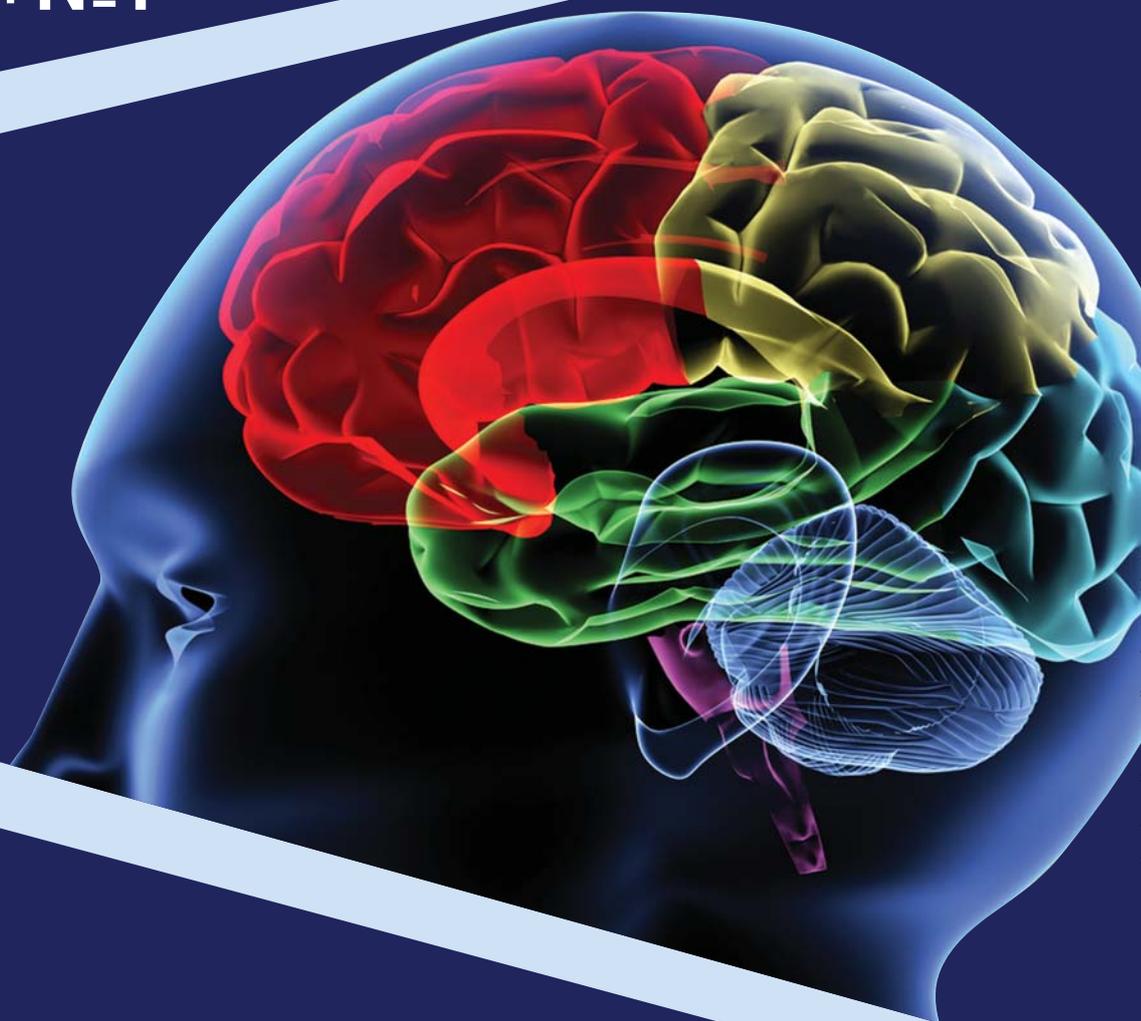


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

РОЛЬ ТОПИРАМАТА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Бурд С.Г.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России (Москва)

Резюме: представлен обзор современных данных об эффективности, безопасности и роли в лечении эпилепсии – противоэпилептического препарата – топирамата. Продемонстрированы фармакокинетические, фармакодинамические характеристики препарата. Определена роль топирамата в лечении эпилепсии с позиции современных требований, предъявляемых к ПЭП, и фармакоэкономических показателей. На основании представленного обзора сделан вывод, что топирамат может считаться эффективным препаратом как при монотерапии, так и при комбинированной терапии различных форм эпилепсии для взрослых и детей.

Ключевые слова: эпилепсия, эффективность, безопасность, топирамат (топамакс).

Топирамат (Топамакс®) – представляет собой противоэпилептический препарат (ПЭП) широкого спектра действия с установленной эффективностью в моно– и комбинированной терапии эпилепсии у взрослых и детей как с генерализованными, так и парциальными типами приступов [1]. Профиль переносимости топирамата во многих аспектах превосходит таковой у препаратов первого поколения, а частота и выраженность нежелательных явлений может быть уменьшена за счет медленной титрации до достижения эффективной терапевтической дозы. Топирамат эффективен в комбинации с другими ПЭП, а при низких дозах может применяться совместно с оральными контрацептивами. В настоящем обзоре рассмотрены основные характеристики терапии топирамата и представлен анализ современной литературы в отношении безопасности и эффективности данного препарата.

Фармакокинетика и фармакодинамика топирамата

Фармакокинетика препарата линейная, пропорциональна дозе, стабильное состояние обычно дости-

гается через 4–8 дней у людей с нормальным функционированием почек. Относительная биодоступность препарата составляет примерно 80% [2]. После введения топирамата при монотерапии 70–80% введенной дозы выводится в неизменном виде с мочой [2,3]. Клиренс при пероральном приеме препарата в режим монотерапии у взрослых составляет 15–30 мл/ч/кг [10]. Величина клиренса у детей возрастает на 25–175%, и это изменение пропорционально возрасту и предположительно происходит из-за возрастных изменений в скорости метаболизма препарата [10,12].

В то же время доля метаболизированного топирамата при политерапии с фермент-индуцирующими ПЭП (карабамазепин, фенитоин) увеличивается до 50–70%. Как следствие, величина клиренса при пероральном приеме препарата повышается и $t_{1/2}$ становится короче.

Топирамат имеет относительно низкий потенциал клинически значимого взаимодействия с другими лекарствами [9,11]. Топирамат имеет слабый (а при низких дозах не имеет вообще) потенциал к индукции других CYP изоферментов [9]. Так как в первую очередь этот препарат выводится с мочой в неизменном виде, клинически значимых взаимодействий, влекущих за собой изменения в фармакокинетике препарата из-за ингибирования ферментами не наблюдается [2,3,9,11,13].

Фармакодинамические свойства топирамата представлены в таблице 1.

Топирамат представляет собой сульфамат-замещенное производное моносахарида D-фруктозы [5,6] и обладает целым комплексом механизмов противоэпилептической активности, в число которых входят блокада натриевых и кальциевых каналов, ингибирование глутаматных рецепторов каинатного и AMPA-типа, а также потенцирование ГАМКА-рецепторов [Shank *et al.*, 2000; Rogawski and Loscher, 2004]. В некоторых работах показана его способность ингибировать фермент карбоангидразу II и IV типов [White, 2003] (см. табл. 1).

Механизмы противоэпилептической активности топамакса в исследованиях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
<p>Усиливает активность ГАМК на некоторых типах ГАМК-рецепторов [4-7, 9-13]</p> <p>Блокирует возбуждающую активность каинатного/AMPA-подтипа глутаматных рецепторов [4-7, 9,12,13]</p> <p>Блокирует чувствительные к напряжению натриевые каналы [4-7]</p> <p>Модулирует высоковольтные кальциевые каналы L-типа [4-7, 15, 16]</p> <p>Повышает калиевую проводимость, которая оказывает противоэпилептическое действие, понижая возбудимость нейронов [17]; это фармакологическое действие не наблюдается для других ПЭП [7]</p> <p>Селективно подавляет карбоангидразовые изоферменты II и IV [6, 7], которые вносят вклад в его противоэпилептическую активность [18, 19]</p>
Противоэпилептические и другие эффекты топамакса в моделях <i>in vitro</i> и моделях на животных
<p>Демонстрирует противосудорожную активность в исследованиях максимальных электрошоковых судорог у крыс и мышей [4-6]</p> <p>Предотвращает тонические, клонические судороги и судороги, подобные малому эпилептическому припадку, в моделях эпилепсии на грызунах [4-6, 20]</p> <p>Демонстрирует дополнительные положительные эффекты в комбинации с обычными ПЭП в моделях эпилепсии на грызунах [21] и синергические эффекты в комбинации с левитирацетамом [22] или габапентином [23] в исследованиях максимальных электрошоковых судорог у крыс и мышей</p> <p>Оказывает нейропротекторные свойства в моделях <i>in vitro</i> и моделях эпилепсии на крысах [8, 24, 25]</p> <p>Не вызывает нейротоксичности в терапевтических дозах [26]</p>

Таблица 1. Фармакодинамика топамакса.

Примечание: ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ПЭП – противоэпилептические препараты.

Терапевтическая эффективность топирамата

Клиническая эффективность топирамата доказана многочисленными исследованиями как в режиме монотерапии, так и в комбинированной терапии эпилепсии [14, 15] (см. табл. 2).

Так, в исследовании Arroyo et al., 2005 и Guirini et al., 2005 было показано, что по прошествии 6 [14] и 7 [15] месяцев от начала исследований у 44-83% пациентов отмечалась медикаментозная ремиссия, а через 12 [14] и 13 [15] месяцев данный показатель сохранялся у 41–76%.

При анализе эффективности топирамата у пациентов с генерализованными и парциальными приступами была показана его высокая эффективность в обоих случаях. Согласно Arroyo et al., 2005 и Guirini et al.,

2005 у 42-86% пациентов, принимавших топирамат в течение 6-7 месяцев наступала медикаментозная ремиссия, тогда как через 12 месяцев лечения 100% контроля над приступами удалось добиться у 56-71% пациентов.

В отношении генерализованных приступов было показано, что доля пациентов с медикаментозной ремиссией составила 62–85% уже через 6-7 месяцев и 63–81% через 12 месяцев терапии [14,15].

Результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования монотерапии топираматом пациентов с впервые диагностированной эпилепсией [16] продемонстрировали, что препарат не уступает по эффективности стандартным антиконвульсантам (вальпроевой кислоте и карбамазепину) как при первичной (время до выхода из наблю-

Исследования (длительность)	Возраст	Количество приступов в начале исследования	Режим (планируемая [27, 28] или средняя доза) [количество пациентов]	Результаты (главные конечные точки)
Рандомизированные двойные слепые несравнительные исследования эффективности монотерапии топамаксом пациентов с впервые диагностированной эпилепсией				
Arroyo et al. [27] (≥6 мес.)	6	1 или 2 за мес.	TPM: 50мг/сут. [234] TPM: 400мг/сут. [236]	Время до первого приступа TPM 50мг/сут. < TPM 400мг/сут. (p=0, 0002)
Guerrini et al. [28] (7 мес.)	2	В среднем 11,2 за 6 мес.	TPM: взрослые пациенты – 125мг/сут.; дети – 3.3мг/кг/сут. [661]	Снижение частоты приступов по сравнению с началом исследования (% пациентов) ≥50%: 76,3% ≥75%: 63,9% 100%: 44,3%
Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование эффективности монотерапии топамаксом пациентов с любым типом приступа при впервые диагностированной эпилепсии				
Privitera et al. [29] (до 2,2 года)	6	Не обращалось	TPM: 100 или 200мг/сут. [409] CBZ: 600мг/сут. [126] VPA: 1250мг/сут. [78]	Время до выхода TPM = CBZ TPM = VPA

Таблица 2. Эффективность монотерапии топамаксом пациентов с впервые диагностированной эпилепсией.

Примечание: CBZ – карбамазетин, VPA – вальпроевая кислота, TPM – топамакс.

Исследования (длительность, недели)	Возраст пациента (годы) [средний]	Количество приступов в начале исследования	Планируемая [35] доза (мг/сут.) [количество пациентов]	Начальная доза (мг/сут.) [еженедельное повышение титрования]	Медиановое снижение приступов (%)	Снижение частоты приступов (процент от количества пациентов) ≥ 50 и 100%
Рандомизированные двойные слепые исследования по сравнению скоростей титрования						
Biton et al. [35] (12)	18-55 [37]	Медиана 5-7 в месяц	Медленное (8-недельное) титрование: 400 [93]	50 [50]	42	42 14
			Быстрое (3-недельное) титрование: 400 [93]	100 [100-200]	33	38 10

Таблица 3. Эффективность терапии топираматом пациентов с парциальными судорогами в исследованиях с титрованием дозы.

дения), так и при вторичной оценке эффективности через 6 месяцев лечения. Кроме того, использование топирамата в дозе 100 мг/сут было связано с наименьшим показателем выхода из исследования пациентов вследствие развития побочных реакций.

В исследованиях Sivkova S.N., Milovanova O.A., Zaikova F.M., 2011 описана терапевтическая эффективность топирамата у детей с фокальной и криптогенной формой эпилепсии в возрасте 24-46 месяцев. Препарат был использован в моно- и комбинированной терапии со средней дозой 5,9 мг/кг в сутки. После 6 месяцев терапии медикаментозная ремиссия и сокращение приступов на 50% и более наблюдалось у 64% пациентов.

Согласно данным Watanabe T., Oyanagi R., Minagawa K. NoToHattatsu., 2011, топирамат клинически эффективен для детей с генерализованной формой эпилепсии. Снижение приступов составляло 50% и более у 56% пациентов через 2 месяца после начала терапии, и у 45% – через год. Никаких серьезных побочных эффектов во время терапии не наблюдалось.

Данные об использовании препарата беременными женщинами ограничены и порой противоречивы [7], однако есть свидетельства того, что топирамат может повышать риск развития тератогенных эффектов, что было показано на модельных системах на животных. Также имеются постмаркетинговые отчеты, в которых упоминаются случаи гипоспадии у младенцев мужского пола в материнской утробе на фоне терапии топираматом. Тем не менее, связь гипоспадии и топираматом не установлена [2,3].

Подбор эффективной терапевтической дозы топирамата

В рандомизированном двойном слепом исследовании (см. табл. 3) изучали влияние скорости титрации дозы топирамата на его эффективность. Проводили сравнение двух схем титрации с одинаковой конечной планируемой дозой топирамата (400 мг/сут) [14,15]. Среднее снижение частоты приступов в сравнении со значением вначале исследования и доли пациентов со снижением частоты приступов в двух исследуемых группах различались незначительно в конце 12-недельной двойной слепой фазы (см.

табл. 3). В первой группе применялась медленная схема титрации (начальная доза 50 мг/сут, шаг титрования составил 50 мг/сут с недельными интервалами на протяжении 8 недель), во второй – более быстрая схема (начальная доза 100 мг/сут, с шагом по 100-200 мг/сут с недельными интервалами на протяжении 3 недель). В разные временные точки межгрупповые различия были незначительны, что указывает на то, что постепенная титрация препарата не влияла на его эффективность [14,15].

Длительные исследования эффективности терапии топираматом

Топирамат обеспечивал длительный контроль приступов у взрослых и детей с эпилепсией и в длительных исследованиях. Причем некоторые из них [16-18] были продолжением плацебо контролируемых исследований [14,15].

В исследованиях Privitera M.D., et al., 2003 и Marson A.G. et al., 2007 снижение частоты приступов составило 68% у пациентов с первичными генерализованными тонико-клоническими судорогами [16], 64% – у пациентов с фокальными приступами [17], 56% – у пациентов с дроб-атаками и 44% – для всех пациентов с судорогами, связанными с синдромом Леннокса – Гасто.

Фармакоэкономическая оценка целесообразности терапии топираматом

Влияние топирамата на качество жизни в клинических исследованиях обычно оценивается с использованием анкеты EuroQoL EQ-5D, которая представляет собой общую анкету, используемую самостоятельно, при помощи которой измеряют состояние здоровья по 5 направлениям (подвижность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль и дискомфорт, а также чувство тревоги и депрессия) [20]. Баллы по EQ-5D могут быть использованы для определения значения полезности терапии, на основании социальных предпочтений и показателей, относящихся к состоянию здоровья. Значение пользы имеет величину от 0 до 1 (идеальное здоровье) и используется для оценки количества лет жизни с учетом ее качества, добавленных лечением [17,18,21].

Исследование (количество пациентов) (годы калькуляции)	ПЭП	Затраты, (£)	Полученные QALY	Увеличивающиеся затраты на полученные QALY, (£)	Вероятность эффективности затрат в отношении одного или нескольких ПЭП среди ряда затрат на пороговые величины полученных QALY		
					£ 10 000	£ 30 000	£ 50 000
Монотерапия в течение 2 лет пациентов с генерализованной или неклассифицированной эпилепсией							
Marson et al.[30] (165) ² [2005]	VPA	390	1,65	1106 против VPA DOM к TPM	0,91 про- тив VPA	0,97 про- тив VPA	0,98 против VPA
	TPM	1568	1,81		0,53 про- тив VPA	0,68 про- тив VPA	0,70 против VPA
	LTG	1906	1,70				

Таблица 4. Полезность затрат на топирамат и другие противоэпилептические препараты (ПЭП), используемые в монотерапии пациентов с эпилепсией в Великобритании¹

Примечание: ¹Обобщенные данные анализа полезности затрат, в которые включены: полученные годы жизни с поправкой на качество жизни (QALY), прямые затраты на медицинские и социальные услуги; ²количество пациентов, которые представили полные ответы по EuroQol EQ-5D через 2 года; LTG – ламотриджин; DOM – более затратная и менее эффективная терапия в сравнении с топираматом.

В рамках 2-летнего исследования в Великобритании была проведена оценка соотношения стоимости/полезности противоэпилептических препаратов, включая топирамат. В качестве группы сравнения использовали соотношение, полученное для стандартной терапии вальпроевой кислотой у взрослых с генерализованной и неклассифицированной эпилепсией [18] и карбамазепином у взрослых пациентов с преимущественно с парциальными приступами [17]. Изменения в состоянии здоровья, выявляемые при помощи EuroQol EQ-5D, и основные признаки эффективности терапии, как правило, существенно не отличались в группах людей, принимавших различные ПЭП в режиме монотерапии [17,18] (см. табл. 4).

В результате сравнения было показано, что стоимость/полезность монотерапии топираматом зависит от популяции пациентов. Для взрослых пациентов с генерализованным или неклассифицированным типом приступов топирамат был эффективнее, чем более дешевая вальпроевая кислота. Из чего можно сделать вывод, что с высокой долей вероятности топирамат является более эффективным, чем вальпроевая кислота [17]. Также топирамат продемонстрировал лучшие результаты в отношении эффективности по сравнению с ламотриджином [17]. Результаты оказались устойчивыми к изменению стоимости вальпроевой кислоты и ламотриджина, однако для пациентов с парциальным типом приступов ламотриджин оказался более экономически выгодным.

Таким образом, на основании проведенных расчетов было показано, что топирамат обладает высокой экономической эффективностью в ряду ПЭП, которые применяются в монотерапии пациентов с эпилепсией.

Переносимость терапии топираматом

У пациентов, принимающих топирамат, в основном наблюдаются побочные явления, связанные с центральной и периферической нервными системами, в числе которых: головокружение, атаксия, затрудне-

ние речи, парестезия, аномалии координации, непроизвольное сокращение мышц и ступор [3]. Также могут встречаться психиатрические нежелательные явления, метаболический ацидоз, формирование камней в почках, гипогидроз, потеря аппетита и веса, офтальмологические нежелательные явления. Большинство данных эффектов обусловлено механизмом действия топирамата, однако в основном они носят транзиторный характер и могут нивелироваться при медленной схеме титрации.

Переносимость топирамата значительно улучшалась в исследованиях с постепенным наращиванием дозы. У пациентов с парциальными приступами, еженедельно повышавших дозу топирамата на 200 мг/день [19], нежелательные явления наблюдались чаще, чем у пациентов, с шагом титрования 50 мг/день. В первой группе 18% пациентов прекратили прием топирамата из-за побочных эффектов, тогда как во второй – только 11% [19]. В тоже время, в плацебо-контролируемых исследованиях с целевой дозой 200 мг/день общая частота нежелательных явлений была низкой, и не было обнаружено различий между медленной и более быстрой титрацией топирамата с точки зрения переносимости [40].

На фоне терапии топираматом могут наблюдаться изменения в когнитивной сфере (замедление мыслительных процессов, недостаток внимания, беглость речи, ухудшение памяти) и реже – поведенческие нарушения (психотические симптомы, ухудшение настроения) [6,22,23,26-29]. Снижение умственной активности от легкой до умеренной степени тяжести из-за приема топирамата может быть связано с воздействием на определенные зоны мозга (префронтальной языковой и зоной, ассоциированной с памятью), что проявляется в более выраженных нарушениях памяти и речи по сравнению с другими когнитивными функциями. Использование медленной схемы титрования до относительно низкой окончательной дозы (≤ 200 мг/сут.) поможет избежать снижения когнитивных показателей.

ПЭП	Основные рекомендации		
	ND PS	REF PS	G
Лечение как парциальных, так и генерализованных приступов			
Топирамат	UK + US	UK + US	UK + US
Ламотриджин	UK + US	UK + US	UK
Лечение только парциальных приступов			
Габапентин	US	UK + US	
Леветирацетам		UK + US	
Оскарбазепин	UK + US	UK + US	
Прегабалин			
Тиагабин		UK + US	
Зонисамид		US	

Таблица 5. Выборочные сравнительные особенности новых противоэpileптических препаратов (ПЭП), обычно используемых для лечения пациентов с парциальными припадками с/без генерализованных судорог (PS) или с генерализованными (G)¹ [1, 2, 47-49].

Примечание: ¹Утвержденные показания представлены для Великобритании и США; UK – Великобритания, US – США; ND – недавно диагностируемые приступы, REF – рефракторные приступы.

Одно из наиболее часто отмечаемых побочных явлений – снижение веса пациентов, принимающих топирамат [24,25,30]. Точный механизм снижения веса до конца неизвестен [30,31], но, тем не менее, на модельных системах животных было показано, что на фоне приема топирамата наблюдается уменьшение частоты приемов пищи и увеличение активности липопроотеазы [31].

Место топирамата в лечении эпилепсии

Топирамат – ПЭП второго поколения, который одобрен рекомендациями в Великобритании и США для терапии пациентов с впервые или недавно диагностированными приступами, а также при резистентных формах фокальных или первично-генерализованных приступов [35,36] (см. табл. 5).

Рекомендации по использованию топирамата в режиме моно- или комбинированной терапии у детей и взрослых с эпилепсией основываются на его эффективности в ходе клинических исследований.

Заключение

Выбор противоэpileптической терапии должен основываться на индивидуальных особенностях пациента и при этом необходимо учитывать следующие критерии: эффективность в контроле приступов;

фармакокинетические свойства; взаимодействие лекарственных средств; профиль побочных явлений; ситуации, которые специфичны или уникальны для отдельного пациента; стоимость лечения (фармакоэкономика) [32,33,34].

Целесообразность приема топирамата в монотерапии и комбинированной терапии с различными ПЭП была показана многочисленными исследованиями разных групп пациентов с различными формами эпилепсии и типами приступов. Он эффективен как при монотерапии, так и при комбинированной терапии в сочетании с различными ПЭП, а при низких дозах топирамат не влияет на клиренс оральных контрацептивов. Было исследовано соотношение стоимости/полезности топирамата по сравнению с другими ПЭП, и во многих случаях была доказана его экономическая эффективность. Побочные явления, как правило, слабо или умеренно выражены и могут быть значительно снижены за счет медленной титрации препарата. Кроме того, топирамат позволяет улучшить качество жизни пациента, сократить потенциал взаимодействия лекарственных средств и повысить комплаентность больных [34]. Таким образом, топирамат может считаться эффективным препаратом как при монотерапии, так и при комбинированной терапии различных форм эпилепсии для взрослых и детей.

Литература:

1. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003; 44 Suppl. 4: 21-9
2. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *ActaNeuroScand*. 2005 Oct; 112 (4): 214-22
3. Battino D, Croci D, Rossini A, et al. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. *ClinPharmacokinet*. 2005; 44 (4): 407-16
4. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *ObesRes*. 2003 Mar; 11 (3): 556-62
5. Besag FMC. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *DrugSaf*. 2001; 24 (7): 513-36
6. Bialer M, Doose DR, Murthy B, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *ClinPharmacokinet*. 2004; 43 (12): 763-80
7. Biton V, Edwards KR, Montouris GD, et al. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother*. 2001 Feb; 35 (2): 173-9
8. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17 (11): 781-91
9. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of

- newer versus older agents. *Drugs*. 2002; 62 (4): 593-604
10. Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood: an overview. *CNS Drugs*. 2004; 18 (3): 133-56
 11. Deckers CLP, Knoester PD, de Haan GJ, et al. Selection criteria for the clinical use of the newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2003; 17 (6): 405-21
 12. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: I. Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004 May; 45 (5): 401-9
 13. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: II. Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004 May; 45 (5): 410-23
 14. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul; 47 (7): 1094-120
 15. Glier C, Dzierko M, Bittigau P, et al. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *ExpNeurol*. 2004; 187 (2): 403-9
 16. Guerrini R, Carpay J, Grosej J, et al. Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure*. 2005 Sep; 14 (6): 371-80
 17. Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert OpinPharmacother*. 2006; 7 (6): 811-23
 18. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*/ 2004; 5(7): 553-64.
 19. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000; 41 (1):3-9.
 20. White HS. Mechanism of action of newer anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (8):5-8.
 21. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1997; 38 Suppl. 1: S18-23
 22. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (5): 716-21
 23. Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs*. 1997 Nov; 54 (5): 752-73
 24. LaRoche SM. A new look at the second-generation antiepileptic drugs: a decade of experience. *Neurologist*. 2007 May; 13 (3): 133-9
 25. Marson AG, Al-KharusiAM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblindedrandomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24; 369 (9566): 1016-26
 26. Marson AG, Al-KharusiAM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblindedrandomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24; 369 (9566): 1000-15
 27. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *DrugSaf*. 2007; 30 (7): 555-67
 28. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 (5): 659-63
 29. Palmieri C, Canger R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs: what is known and how should this influence prescribing? *CNS Drugs*. 2002; 16 (11): 755-64
 30. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *ClinPharmacokinet*. 2006; 45 (4): 351-63
 31. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *ActaNeurolScand*. 2003 Mar; 107 (3): 165-75
 32. Reiter E, Feucht M, Hauser E, et al. Changes in body mass index during long-term topiramate therapy in paediatric epilepsy patients: a retrospective analysis. *Seizure*. 2004 Oct; 13 (7): 491-3
 33. Rema'k E, Hutton J, Selai CE, et al. A cost-utility analysis of adjunctive treatment with newer antiepileptic drugs in the UK. *J DrugAssess*. 2004; 7 (2): 109-20
 34. Richard D, Ferland J, Lalonde J, et al. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000; 16 (10): 961-6
 35. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Levy RH, et al. Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients. *Epilepsia*. 2002 Jul; 43 (7): 691-6
 36. Selai CE, Trimble MR, Price MJ, et al. Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. *CurrMedResOpin*. 2005 May; 21 (5): 733-9
 37. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000; 41 Suppl. 1: S3-9
 38. Topamax 25mg, 50mg, 100mg, 200mg tablets and sprinkle capsule 15, 25 or 50 mg: summary of product characteristics. High Wycombe, UK: Janssen-Cilag Ltd. 2006 Nov
 39. TopamaxR (topiramate tablets and sprinkle capsules): US prescribing information. Titusville (NJ): Ortho-McNeil Neurologics Inc. 2007 Mar
 40. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *ActaNeurolScand*. 2002 Oct; 106 (4): 183-9
 41. Sivkova SN, Milovanova OA, Zaikova FM., Optimization of treatment focal forms of epilepsy in young children *ZhNevrolPsikhiatrlm S Korsakova*. 2011; 111(9):43-7. Russian.
 42. Watanabe T, Oyanagi R, Minagawa K. No ToHattatsu. Shory-term and long-term efficacy of topiramate in refractory generalized epilepsy of children. 2011 May; 43(3):223-7. Japanese.

ROLE OF TOPIRAMATE IN TREATMENT OF EPILEPSY

Burd S.G.

The Russian State Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

Abstract: The review summarizes modern data on efficacy, safety and role of topiramate in treatment of epilepsy. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the medicine are presented in the article. The role of topiramate in epilepsy treatment with accounts to its pharmacoenomic values and modern requirements to antiepileptic drugs is determined. Based on presented data conclusion on topiramate efficacy in treatment of various forms of epilepsy in children and adults used both in mono- as well as in combined therapy can be done.

Key words: *epilepsy, efficacy, safety, topiramate (topamax)*