

# Топирамат в лечении эпилепсии: Возможности в контроле заболевания

**За последние 10-15 лет на фармакологическом рынке появилось много новых лекарственных средств, применяемых в эпилептологии, и в настоящее время выбор этих препаратов является достаточно широким. При этом не теряют своей популярности привычные как врачам, так и пациентам представители первых поколений противоэпилептических препаратов (бензодиазепины, карбамазепины, производные вальпроовой кислоты и др.). Однако они не всегда способны удовлетворить современные требования к эффективности и безопасности этой группы лекарственных средств. В данной статье речь пойдет о топирамате – представителе последнего поколения противоэпилептических препаратов (ПЭП), зарекомендовавшем себя как один из наиболее эффективных и безопасных среди них.**

## Механизмы действия и фармакологические свойства

Топирамат относится к классу сульфамат-замещенных производных моносахарида фруктозы. Он обладает несколькими свойствами, определяющими его противоэпилептический эффект, и способствует достоверному уменьшению частоты возникновения потенциалов действия, характерных для нейронов в состоянии стойкой деполаризации. Это связано прежде всего с модуляторным влиянием препарата на вольтаж-зависимые  $Na^+$  и  $K^+$ -каналы. При изучении влияния топирамата на систему карбоангидразных (КА) энзимов показано селективное ингибирование КА II и КА IV, что также может способствовать увеличению его противосудорожной активности. Кроме того, топирамат усиливает влияние гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на ГАМК-эргические рецепторы и модулирует активность самих ГАМК-рецепторов. Также он препятствует активации каинатом чувствительности рецепторов каинат/альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты к глутамату. При этом топирамат не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) и NMDA-рецепторов. Вышеуказанные свойства неоднократно подтверждались при проведении различных испытаний на культурах нейронов, включая биохимические и электрофизиологические исследования. Полифармакологические противоэпилептические эффекты обуславливают высокую эффективность топирамата в лечении резистентных форм эпилепсии. Более того, считается, что блокада натриевых вольтажных каналов в большей мере предопределяет собственно антиконвульсивный эффект препаратов, тогда как влияние на ГАМК-эргические и глутаматергические рецепторы лежит в основе психотропного действия препаратов (Т. Ketter et al., 1999).

Биодоступность топирамата составляет около 80%, при этом его фармакокинетический профиль характеризуется быстрой и практически полной абсорбцией, а скорость нарастания концентрации в крови пропорциональна дозе. Такая линейная фармакокинетика топирамата позволяет прогнозировать возможные изменения его концентрации в плазме крови при различных режимах дозирования.

Купирование судорожных приступов обычно достигается в течение 4-8 дней применения препарата. Топирамат не подвергается экстенсивному метаболизму в организме – 70-80% выводится с мочой в неизменном виде. При условии соблюдения стандартных терапевтических доз приема препарата его связывание с белками плазмы крови составляет всего 13-17%. При приеме топирамата в дозе 400 мг максимальная (пиковая) концентрация в крови достигается через 2 ч. Период полувыведения составляет 21 ч. Почки являются основным органом, элиминирующим топирамат в неизменном виде, а также его метаболиты из организма.

Топирамат характеризуется низким потенциалом клинически значимых взаимодействий с другими препаратами. При совместном приеме с ферментиндуцирующими ПЭП (карбамазепином или фенитоином) его метаболизм возрастает до 50-70%, что требует увеличения дозы топирамата. В то же время присоединение топирамата к проводимой терапии другими ПЭП (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал,

примидон, вальпроаты) не оказывает существенного влияния на их концентрацию в плазме.

Экспериментально было установлено, что топирамат эффективен при парциальных и генерализованных эпилептических приступах. В настоящее время препарат показан для применения в составе моно- и политерапии эпилепсии у взрослых и детей старше 2 лет при наличии начальных парциальных приступов или генерализованных тонико-клонических приступов. Топирамат также рекомендован пациентам различного возраста в качестве средства комплексного лечения для достижения контроля над резистентными к фармакотерапии приступами, связанными с синдромом Леннокса-Гасто и другими рефрактерными эпилептическими синдромами.

## Оптимальная схема дозирования

Рекомендуемая начальная доза топирамата составляет 25-50 мг/сут в однократном приеме. Далее ее следует повышать один раз в 1-2 недели до подбора эффективной дозировки, критерием которой служит наличие клинического эффекта. При необходимости возможно увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг.

G. Luef (2002), проанализировав литературные данные, пришел к выводу, что топирамат в сочетании с карбамазепином при лечении парциальных приступов, резистентных к терапии, начинает проявлять свою эффективность в суточной дозе 200 мг. При этом медиана снижения частоты парциальных приступов без генерализации при приеме топирамата по сравнению с плацебо составляла соответственно 44 и 20% ( $p < 0,001$ ), а для приступов с вторичной генерализацией – 50 и 1% ( $p < 0,005$ ). Полученные данные представляют большой интерес, так как карбамазепин является индуктором печеночных ферментов и способен снижать концентрацию топирамата в крови. Исходя из этого автор предполагает, что в случае проведения монотерапии топираматом его эффективная доза может быть меньше 200 мг/сут.

В рандомизированном двойном слепом исследовании (V. Biton et al., 2001), включавшем пациентов в возрасте 18-55 лет со средней частотой эпилептических приступов 5-7 в месяц, изучали влияние схемы титрования дозы топирамата на его эффективность. Испытывались две схемы титрования (замедленная и быстрая) с конечной дозой топирамата 400 мг/сут в каждой. Медиана снижения частоты приступов по сравнению с началом исследования для групп с замедленной схемой титрации (начальная доза 50 мг/сут, титрованная по 50 мг/сут с недельными интервалами на протяжении 8 нед) и более быстрого титрования (начальная доза 100 мг/сут, титрованная по 100-200 мг/сут с недельными интервалами на протяжении 3 нед) в конце 12-недельной двойной слепой фазы составила 42 и 33% соответственно. Результаты данного исследования указывают на то, что замедленная схема титрования не снижает эффективность топирамата в купировании судорожных приступов.

Ранее в исследовании J. French (1996) было показано, что дозозависимые противоэпилептические эффекты топирамата носят нелинейный характер. Так, при дозе 200 мг/сут эффективность лечения определялась у 27% пациентов, а при повышении дозировки препарата до 400 мг/сут количество

ответивших на терапию составило 47%. Однако дальнейшее повышение дозы топирамата до 600 мг/сут не привело к увеличению эффектов от лечения; число пациентов с положительной динамикой заболевания составило 46%. Более того, при дальнейшем повышении дозы приема препарата наблюдалась тенденция к снижению его эффективности до 40% при 800 мг/сут и 38% при 1000 мг/сут. Таким образом, применение высоких доз топирамата не продемонстрировало преимуществ перед низкими (400 мг/сут).

## Клиническая эффективность и безопасность

Высокая эффективность топирамата в лечении эпилепсии у пациентов разного возраста, в том числе в терапии резистентных эпилептических приступов, отмечена в большом количестве исследований отечественных и зарубежных авторов. В первых испытаниях данный препарат применялся в сочетании с другими ПЭП у больных с резистентностью к предшествующей противосудорожной терапии (E. Ben-Menachem, 1996, 1997; E. Faught, 1996, 1997; M. Privitera et al., 1996; R. Reife et al., 2000; C. Tassinari et al., 1996). В них включали больных с парциальными приступами как с вторичной генерализацией, так и без нее. Во всех этих исследованиях для оценки эффективности нового ПЭП использовали медиану частоты приступов в месяц. Результаты продемонстрировали, что в среднем снижение ежемесячной частоты приступов к концу курса терапии топираматом варьировало в пределах 35-50%. Однако при анализе влияния препарата на приступы с вторичной генерализацией было отмечено возрастание этого показателя до 67% в исследовании E. Faught и соавт. (1997), до 76% – в работе R. Reife и соавт. (1996) и даже до 90% – в исследовании E. Ben-Menachem (1997). Таким образом, в начале применения топирамата было показано, что использование этого препарата позволяет достичь высокого эффекта противоэпилептической терапии у больных с парциальными приступами, резистентными к базовым ПЭП, и его противорезистентный эффект в наибольшей мере выражен у пациентов с вторичной генерализацией приступов.

## Использование топирамата в качестве монотерапии

В первых исследованиях эффективности монотерапии топираматом данный препарат также применялся у больных, резистентных к предшествующей терапии, то есть как препарат второй линии. Уже в этих работах была показана его высокая эффективность у пациентов как с парциальными, так и с вторично-генерализованными приступами. В дальнейшем многие исследователи подтвердили эффективность топирамата в качестве препарата первой линии у больных с эпилепсией различных форм и всех типов приступов. Так, в ретроспективном исследовании Y. Lu (2009) была показана эффективность этого препарата для лечения симптоматической эпилепсии различной этиологии. 227 пациентов с опухолями мозга, черепно-мозговой травмой, цереброваскулярными заболеваниями, инфекциями, сахарным диабетом, гидроцефалией и паразитарной инвазией принимали топирамат в дозе 200 мг/сут в течение не менее 1 года. У 55% наблюдалось полное отсутствие приступов на фоне лечения, терапия была

признана эффективной почти у 70% пациентов. В зависимости от заболевания были получены такие показатели эффективности (приведены показатель эффективности и процент полного купирования приступов): опухоли мозга – 74 и 61%, травма – 55 и 31%, цереброваскулярные заболевания – 91 и 79%, инфекции – 55 и 45%, сахарный диабет – 82 и 59%, паразитарная инвазия – 86 и 86%, гидроцефалия – 50 и 50%. Побочные эффекты наблюдались в 36% случаев. Наиболее распространенными побочными эффектами были снижение массы тела, ухудшение памяти, парестезии, головная боль и головокружение. Большинство из них были мягкими или средними по тяжести и преходящими. Препарат был отменен у 56 пациентов из-за неэффективности и у 12 больных вследствие развития побочных эффектов. После завершения исследования 109 пациентов продолжили монотерапию топираматом, а 118 больных получили этот препарат в качестве дополнительного ПЭП. Эффективность лечения в этих группах составила 85 и 54% соответственно (полное купирование приступов – у 69 и 42% соответственно).

Топирамат оказался наиболее эффективным и безопасным препаратом в сравнительном исследовании применения основных антиконвульсантов у детей с впервые диагностированными парциальными приступами, которое проводилось в Украинском медицинском центре реабилитации детей с органическим поражением нервной системы МЗ Украины (В.И. Харитонов, В.Ю. Мартынюк, 2007). Оно включало 80 пациентов в возрасте от 1 года до 20 лет (в среднем – 8,6 года). Эпилепсия с парциальными приступами встречалась у 61,3% больных, генерализованными – 38,8%. Целью данного исследования было сравнение эффективности и безопасности основных антиконвульсантов, применяющихся в лечении эпилепсии с парциальными приступами: карбамазепина, ламотриджина и топирамата. 49 пациентов с парциальными приступами разбили на три группы в соответствии с принимаемым препаратом. Лечение проводилось в пределах терапевтических доз, указанных для каждого препарата (топирамат – 5-9 мг/кг/сут, карбамазепин – 10-20 мг/кг/сут, ламотриджин – 6-10 мг/кг/сут). Общая эффективность в группе топирамата составила 62,5%, в группе карбамазепина – 58,8%, в группе ламотриджина – 50%. Полученные результаты свидетельствуют, что эффективность топирамата в контроле парциальных приступов в монотерапии была несколько выше таковой карбамазепина и существенно выше ламотриджина. При определении безопасности и переносимости противоэпилептической терапии в группах с парциальными и генерализованными приступами учитывался весь спектр побочных действий (на центральную нервную систему, системные проявления и т. д.). В общей сложности степень выраженности побочных эффектов топирамата составила 19,2%, карбамазепина – 29,4% и ламотриджина – 28,5%.

Таким образом, результаты данного исследования доказали эффективность и высокую степень безопасности топирамата в контроле эпилепсии с парциальными приступами у детей.

## Применение топирамата при медикаментозно-резистентной парциальной эпилепсии

Известно, что около 30% пациентов, страдающих эпилепсией, являются резистентными к ПЭП, особенно в случае парциальных приступов. В систематическом обзоре N.J. Jette и соавт. (2004) были обобщены данные об эффективности применения топирамата в качестве дополнительного средства при медикаментозно-резистентной парциальной эпилепсии. В обзор были включены результаты 9 испытаний, в которых приняли участие 1049 пациентов. Все они страдали медикаментозно-резистентной парциальной эпилепсией и принимали топирамат в качестве дополнительного средства лечения. Исследователи оценивали снижение количества приступов на 50% и более, частоту отмены лечения, побочных эффектов проводимой терапии. В результате



относительный риск (ОР) снижения частоты возникновения эпилептических приступов на 50% и более при применении топирамата по сравнению с плацебо составил 3,32 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,52-4,39). При проведении регрессионного анализа авторы установили, что эффект препарата повышается пропорционально его дозе, однако при его применении в дозе >300 мг/сут преимуществ не выявили. ОР отмены лечения составил 2,06 (95% ДИ 1,38-3,08). При применении топирамата частота развития побочных эффектов по сравнению с плацебо была несколько выше (ОР 1,95; 95% ДИ 1,04-3,65), а именно встречались головокружение (ОР 1,55; 95% ДИ 1,07-2,24), усталость (ОР 2,21; 95% ДИ 1,42-3,45), тошнота (ОР 2,75; 95% ДИ 1,36-5,57), сонливость (ОР 2,26; 95% ДИ 1,48-3,46), нарушение когнитивных функций (ОР 5,54; 95% ДИ 2,34-13,12).

По результатам данного метаанализа его авторы сделали заключение, что топирамат является эффективным средством в качестве дополнительного лечения у пациентов с медикаментозно-резистентной парциальной эпилепсией. Вместе с тем они отметили, что включенные в систематический обзор исследования были краткосрочными, поэтому сделать вывод об эффективности применения препарата в течение длительного времени по их результатам не представляется возможным.

По данным Г.Г. Шанько (2005), при приеме топирамата частота припадков при терапевтически резистентных формах эпилепсии у половины больных снижалась на 50-60%. При этом опыт применения данного ПЭП этим автором говорит о том, что эффективность лечения, вплоть до исчезновения припадков, повышалась при одновременном приеме топирамата и пиридоксина.

В исследовании М.Я. Кисина (2006) ставилась задача проанализировать эффективность различных противоэпилептических препаратов и их комбинаций в динамике с последующими предложениями по выбору наиболее оптимальной тактики лечения больных эпилепсией с пароксизмальными психическими расстройствами. Всего анализу было подвергнуто 673 больных эпилепсией с простыми парциальными припадками, находившихся под наблюдением в Санкт-Петербургском городском эпилептологическом центре и прошедших обследование в период с 1970 по 2005 год. В большинстве случаев парциальных припадков они относились к фармакорезистентным пароксизмальным проявлениям эпилепсии. Лишь у 9,7% больных удалось добиться прекращения припадков, в 42,8% случаев — их незначительного урежения, а в 27,3% случаев не было достигнуто эффекта от противоэпилептической терапии.

Среди комбинаций ПЭП наиболее эффективными оказались сочетание карбамазепин-вальпроат, а также карбамазепин-топирамат и вальпроат-топирамат (вышеуказанные комбинации в 100% случаев приводили либо к прекращению, либо к значительному урежению припадков). Что касается монотерапии, то лучший результат был получен при использовании топирамата — у 82% больных парциальные припадки прекратились или их частота сократилась более чем на 2/3. В то же время ни один другой ПЭП как в режиме монотерапии, так и при комбинированном лечении не приводил к существенной положительной динамике данного вида эпилептических приступов.

Таким образом, несмотря на то что в большинстве случаев простые парциальные припадки относятся к фармакорезистентным формам эпилепсии и плохо поддаются медикаментозной терапии, основываясь на многолетнем опыте их лечения и результатах данного исследования, можно утверждать, что чаще всего терапевтический эффект достигается при помощи комбинаций препаратов групп карбамазепина, вальпроата и топирамата, а также при использовании топирамата в качестве монотерапии.

В исследовании А.И. Федина и соавт. (2006) также проводилось изучение эффективности применения топирамата при

симптоматической парциальной эпилепсии в качестве дополнительного лечения или в виде монотерапии у пациентов с резистентными к терапии карбамазепином, ламотриджином или фенитоином парциальными приступами. Оно включило 40 пациентов в возрасте 18-56 лет, за которыми наблюдали в течение 3 мес после достижения дозы топирамата 200 мг/сут. При снижении количества приступов в целях достижения ремиссии проводилось постепенное титрование дозы до 400 мг/сут. В том случае, если эффект от повышения дозы на 100 мг/сут от исходного отсутствовал, пациент возвращался на предыдущую минимальную дозировку препарата, оказывающую максимальный противосудорожный эффект. По истечении 3-месячного срока наблюдения терапевтический эффект (редукция приступов более чем на 50%) был отмечен у 45%

пациентов при введении топирамата в схему лечения, при этом почти у 1/3 из них была достигнута полная ремиссия приступов. Наилучшие результаты применения топирамата были получены при наличии простых парциальных приступов. Сложные парциальные приступы также купировались, однако полный контроль над ними достигался реже.

Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована эффективность топирамата у пациентов с резистентными к карбамазепину, ламотриджину и фенитоину парциальными приступами при симптоматической эпилепсии. Авторы считают, что эти данные свидетельствуют о преимуществах топирамата перед препаратами классической первой линии в стартовой терапии парциальных форм симптоматической эпилепсии.

### Заключение

Представленные в статье данные многочисленных исследований различных аспектов применения топирамата у пациентов, страдающих эпилепсией, показывают, что его можно по праву считать препаратом выбора в лечении данного заболевания, а высокая эффективность этого ПЭП у пациентов, резистентных к другим противоэпилептическим препаратам, в том числе и нового поколения, делают его незаменимым для некоторых категорий больных. Топирамат можно рассматривать как препарат первой линии терапии эпилепсии и применять в качестве монотерапии или в комплексе с базовыми ПЭП. Сегодня украинские неврологи могут использовать европейский генерический топирамат по максимально доступной цене — Эпирамат компании «Тева».

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**



# Эпирамат

топирамат

*Защити самое ценное!*

- Доказанная биоэквивалентность оригинальному топирамату<sup>1</sup>
- Широкий спектр действия<sup>2</sup>
- Доказанная эффективность при всех типах эпилептических приступов<sup>3,4</sup>



1. Clinical final study report № CR-BE-049-TOP1-2003, p.50  
 2. Shank R.P. et al., Epilepsia, 2000.  
 3. Arroyo S, Dodson WE, Previtera MD, et al. Acta Neurol Scand 2005 Oct; 112 (4): 214-22.  
 4. Guerini R, Capray J, Groselj J, et al. Seizure 2005 Sep; 14(6): 371-80.  
 P.с. МЗ України NPUA 5391/01/01, NPUA 5391/01/02, NPUA 5391/01/03, NPUA 5391/01/04.

Представительство в Украине  
 «Тева Фармацевтикал Индастриз ЛТД»  
 03680, г. Киев, ул. Физкультуры, 30в, БЦ «Фарингейт», 6-й этаж  
 Тел.: (38044) 594 70 80, факс: (38044) 594 70 81  
 www.teva.ua

