Фармакотерапия эпилепсии: применение топирамата в стартовой и дополнительной терапии

И.Г. РУДАКОВА

Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского

Pharmacotherapy of epilepsy: the use of topiramate in initial and additional treatment

I.G. RUDAKOVA

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Топирамат (топамакс) — противоэпилептический препарат нового поколения, впервые зарегистрированный и введенный в клиническую практику в 1995 г. Благодаря своим эффективным клиническим свойствам он быстро получил широкое распространение в большинстве стран мира, в том числе с 1999 г. и в России. Топамакс представляет собой принципиально новый ПЭП с уникальным механизмом действия, благоприятной фармакокинетикой, высокой эффективностью и безопасностью. За время своего существования он прочно завоевал позиции ПЭП первого выбора не только в качестве дополнительной, но и стартовой терапии большинства форм эпилепсии у детей с 2 лет и взрослых, включая лиц пожилого возраста обоего пола. ТПМ с успехом может быть применен в монотерапии и в политерапии при самых тяжелых и «катастрофических» эпилепсиях, резистентных к любому предшествующему лечению.

Ключевые слова: *эпилепсия, топирамат, эффективность, переносимость, фармакокинетика.*

Topiramate (topamax) is an antiepileptic drug of the new generation that was first registered and introduced in clinical practice in 1995. Due to its effective clinical properties, the drug is used widely all over the world including Russia where it has been using since 1999. Topamax is a principally new antiepileptic drug (AED) with the unique mechanism of action, favorable pharmacokinetics, high efficacy and safety. During its existence, it is widely accepted as an AED of first choice for additional and initial treatment of many forms of epilepsy in children over 2 years old and adults including old patients of both sexes. The drug can be successfully used as monotherapy and as well as polytherapy in treatment of most severe and «catastrophic» epilepsies resistant to any previous treatment.

Key words: *epilepsy, topiramate, efficacy, tolerability, pharmacokinetics.*

Одним из новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), появившихся в 90-х годах, является топирамат (топамакс). Он впервые был зарегистрирован и введен в клиническую практику в 1995 г. Благодаря своим уникальным клиническим свойствам уже к 2004 г. топирамат (ТПМ) применялся в лечении эпилепсии в 95 странах [2], в том числе и в России. В настоящее время он получил широкое распространение в большинстве стран мира. ТПМ представляет собой принципиально новый ПЭП с уникальным механизмом действия, благоприятной фармакокинетикой, высокой эффективностью и безопасностью.

Химическое строение

По своей химической структуре ТПМ отличается от всех других ПЭП. Он представляет собой производную природного моносахарида фруктозы, являясь ее D-энантомером (химическая формула: сульфат 2,4:4,5-Bis-0-(1-метилэтилен)-beta-D-фруктопиранозы) [28].

Механизм действия

ТРМ свойственно несколько направлений действия, что обеспечивает ему эффективность в контроле широкого спектра приступов и форм эпилепсии, в том числе при резистентности к другим ПЭП. Его возможно применять также в режиме монотерапии, в том числе в тех случаях, когда для лечения требуется комбинация двух или более традиционных ПЭП [1].

Свойственная ТПМ блокада потенциал-зависимых натриевых каналов [45] сближает его с основным механизмом действия карбамазепина (КБЗ). Блокада Ca^{2+}-каналов L-типа определяет сходство с эффектами вальпроатов (ВПА) [1]. Отмечено влияние и на K^{+}-каналы, предположительно опосредованное активацией Ca^{2+}-каналов L-типа. ТПМ взаимодействует с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты типа А ($ГАМК_{А}$), повышая их активность [43] и подавляя деполяризующие возбудительные реакции, опосредованные $ГАМК_{А}$ [45]. ГАМКерги-

© И.Г. Рудакова, 2012

e-mail: rudakova_a@mail.ru

ческие эффекты сближают ТПМ с бензодизепинами (БДЗ) и ВПА. Однако некоторые особенности ГАМКергических механизмов могут объяснять эффективность ТПМ при резистентности эпилептических припадков к ВПА и БДЗ. В частности, тормозные эффекты ТПМ в области бензодиазепиновых рецепторов обусловлены в основном увеличением внутриклеточного притока ионов Cl^-. К тому же под воздействием ТПМ происходит не только увеличение церебральной ГАМК, но и ее метаболитов (гомокаранозина и пирролидинона), обладающих выраженным противосудорожным действием [31]. Уникальность противосудорожного воздействия ТПМ заключается в одновременно возникающих эффектах активации тормозных ГАМКергических систем и торможения возбуждения посредством подавления активности возбудительных глутаматергических рецепторов каинатного типа [17]. Дополнительная противоэпилептическая активность ТПМ связана с его ингибирующим эффектом в отношении карбоангидразы, выраженным, однако, в меньшей степени, чем у ацетазоламида [2]. В исследованиях на животных была показана также его способность снижать выраженность апоптоза и некроза клеток, связанных с приступом, что является свидетельством нейропротективной активности препарата при эпилепсии. Предположительно эти эффекты опосредованы снижением внутриклеточного потока Ca^{2+} и подавлением глутаматергической активности [32].

Фармакокинетика

ТПМ обладает хорошими фармакокинетическими свойствами, он хорошо всасывается и почти полностью выводится в неизмененном виде [2]. Экспериментальные данные, полученные в результате исследований на взрослых добровольцах с парциальной эпилепсией, принимающих ТПМ, свидетельствуют, что после перорального введения 400 мг препарата максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2,3 ч, а период полувыведения составляет от 19 до 25 ч. Важнейший показатель, определяющий суммарную концентрацию препарата в плазме крови за весь период наблюдения, — AUC (Area Under the Curve — площадь под кривой концентрации в зависимости от времени), составляет 253,5 мг/ч/мл [24], что свидетельствует о стабильности плазменной концентрации ТПМ. Показатель AUC тесно связан с такими фармакокинетическими параметрами, как объем распределения препарата и общий клиренс. При линейности фармакокинетики, свойственной ТПМ, величина AUC пропорциональна принятой дозе. Суммарным показателем фармакокинетических свойств является высокая биодоступность ТПМ, которая находится в пределах 80% [24], и хорошая проницаемость через гематоэнцефалический барьер: 40% от плазменной концентрации ТПМ определяется в цереброспинальной жидкости уже через 5 дней применения [1].

В отсутствие индукции ферментов печени (которая возникает, например, при совместном применении ТПМ с ферментиндуцирующими ПЭП) печеночный метаболизм ТРМ не превышает 20% от общей дозы принятого препарата. Об этом свидетельствует тот факт, что 85% радиоактивно меченного ТПМ через сутки после его введения обнаруживается в плазме в неметаболизированной форме. Выделение ТПМ представлено в основном почечным клиренсом: более 80% однократной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде [24, 44].

Пациентам с нарушенной функцией печени рекомендуется более осторожное титрование ТПМ, при этом коррекции дозы не требуется [13, 26]. Снижение дозы может быть необходимо при выраженной почечной недостаточности. После гемодиализа, который ускоряет клиренс ТРМ в 4—6 раз [26], наоборот, может понадобиться увеличение дозирования препарата [19].

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ТПМ обладает весьма благоприятным профилем взаимодействия с другими препаратами различных групп. Та небольшая часть препарата, которая метаболизируется в печени, ингибирует изофермент цитохрома Р450—2С19, что может приводить к повышению концентрации фенитоина (ФТ) при его комбинации с ТПМ. Ферментиндуцирующие ПЭП (КБЗ, ФТ, ФБ) снижают концентрацию ТПМ в плазме крови до 50%, что может потребовать увеличения дозы ТПМ при совместном применении с этими ПЭП и снижения дозы ТПМ при переходе к монотерапии после совместного применения с одним из этих ПЭП [9]. Имеются сообщения о возможных фармакодинамических взаимодействиях ТПМ с ВПА вследствие совместного подавления активности глутаминсинтетазы. Основным эффектом такого взаимодействия может стать вальпроат-индуцированная гипераммониемия с явлениями энцефалопатии [22].

При использовании ТРМ в дозах ниже 200 мг в день не отмечается клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с пероральными контрацептивами и другими стероидами [14]. О существенных взамодействиях ТПМ с препаратами других групп в настоящее время не известно [8]. Показатель связывания ТПМ с белками плазмы, не превышающий 13—17%, благоприятно влияет на биодоступность препарата, в том числе за счет низкого потенциала лекарственных взаимодействий [1].

Клиническое применение ТПМ в режиме политерапии

Первые данные по клинической эффективности ТПМ были получены в исследованиях по его при-

менению в качестве дополнительного ПЭП в лечении фокальных припадков, не отвечающих на другую терапию. Наиболее репрезентативные результаты по применению ТПМ в политерапии фокальной эпилепсии получены в ходе шести мультицентровых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в Америке и странах Европы с применением общего дизайна и доз ТРМ до 1000 мг в день [6, 15, 16, 33, 37, 38, 40].

Оптимальный эффект получен при применении ТПМ в дозе 200—400 мг в сутки: общее уменьшение частоты приступов составило 30—48%. При увеличении суточных доз свыше 400 мг прирост эффективности не превышал 54%, в то же время отмечалось снижение переносимости лечения, что ограничивало использование ТПМ по этому показателю. По консолидированным результатам шести исследований, снижение частоты приступов на 50% и более наблюдалось у 50%, на 75% — у 21% пациентов, ремиссия наступила у 5% пациентов. Максимальный эффект ТПМ был продемонстрирован в отношении наиболее тяжелых вторично-генерализованных приступов, снижение частоты которых на 50% и более было достигнуто в 79% случаев. По результатам тестирования, проведенного в рамках всех исследований, 62% пациентов оценили результаты лечения как хорошие и очень хорошие [35]. Период удержания эффекта у отслеженных пациентов составил не менее 2 лет, что является хорошим показателем ретенции и свидетельствует об отсутствии значительного эффекта развития толерантности к препарату [1].

Высокая эффективность ТПМ при использовании в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных фокальных приступов, в том числе припадков с вторичной генерализацией, инициировала исследования эффективности препарата в терапии резистентных генерализованных приступов. Результаты представлены в табл. 1.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ТПМ эффективен не только в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных парциальных припадков, но проявляет не меньшую эффективность при лечении фармакорезистентных первично-генерализованных приступов. Клинически значимое снижение частоты припадков (на 50% и более) наблюдалось в 46—48% случаев при тонических приступах и абсансах, было максимально выражено при миоклонических приступах и первично-генерализованных тонико-клонических приступах (ГТКП), достигая 67—79% случаев. Частота достижения ремиссии была также достаточно высока, составив 9—16% при ГТКП, 10% при абсансах, 21% при тонических и 33% при миоклонических приступах.

Таким образом, с учетом контингента включенных в исследования пациентов, по критериям отбора страдающих фармакорезистентными приступами, эффективность ТПМ в лечении резистентных парциальных и генерализованных эпилепсий получила высокую оценку, а сам препарат был отнесен к категории высокоэффективных ПЭП широкого спектра действия. Последующее применение ТПМ в широкой клинической практике подтвердило результаты анализируемых исследований, и в настоящее время ТПМ по праву занял одну из ведущих позиций среди средств лечения эпилепсии в качестве не только дополнительной, но и основной терапии различных ее форм.

Клиническое применение ТПМ в режиме монотерапии

Еще совсем недавно ТПМ был зарегистрирован в нескольких странах для использования в режиме монотерапии у пациентов с недавно или только что диагностированной эпилепсией. В настоящее время он прочно завоевывает позиции ПЭП первого выбора в лечении большинства форм эпилепсии во многих странах мира, в том числе и в России [4].

Наиболее полно проблема применения ТПМ в стартовой монотерапии эпилепсии отражена в обзоре E. Ben-Menachem и соавт. [8]. В январе 2008 г. группой исследователей был проведен поиск по базам данных MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, SCISEARCH, Кохрановской базе данных систематических обзоров, отражающих отчеты по контролируемым исследованиям монотерапии при недавно диагностированной (не более 3 лет) эпилепсии. Исследования включались в обзор, если они были напечатаны в рецензируемых журналах и включали 20 и более пациентов. Поскольку в плацебо-контролируемых исследованиях по применению ПЭП в качестве монотерапии требуется, чтобы контрольная группа пациентов не получала лечения, эффектив-

Таблица 1. **Эффективность ТПМ в терапии первично-генерализованных приступов по результатам исследований**

Доза ТПМ (сут)	Тип приступа	Снижение частоты приступов, % больных		Источник
		на 50% и более	на 100% (ремиссия)	
600 мг	ГТКП	79	9	E. Ben-Menachem, 1997 [7]
400 мг	ГТКП	63	16	G. Montouris и соавт., 2000 [29]
Вариабельная	Абсансы	48	10	V. Biton и соавт., 1999 [10]
	Миоклонии	67	33	
	ГТП	46	21	

Примечание. ГТКП — первично генерализованные тонико-клонические приступы, ГТП — первично генерализованные тонические приступы.

Таблица 2. **Рандомизированные контролируемые исследования монотерапии ТПМ с участием пациентов с только что или недавно диагностированной эпилепсией (по E. Ben-Menachem и соавт. [8])**

Автор	Популяция	Средняя длительность лечения	Препарат и дозировка, мг в сут, мг/день	Число пациентов	Число пациентов без припадков в течение 6 мес, %	Медиана времени (дни) до первого припадка
F. Gilliam и соавт. [17]	Взрослые и дети ⩾3 лет с недавно (⩽3 лет) диагностированной фокальной эпилепсией	181—195 дней	ТРМ 50*	125	39	108
			ТРМ 500*	127	54†	317
S. Arroyo и соавт. [5]	Взрослые и дети ⩾6 лет с недавно (⩽3 мес) диагностированной эпилепсией	270 дней	ТРМ 50	234	71	НД
			ТРМ 400	236	83‡	
M. Privitera и соавт. [34]	Взрослые и дети ⩾6 лет с недавно (⩽3 мес) диагностированной эпилепсией	244 дня	ТРМ 100	210	49	НД#
			ТРМ 200	199	44	
			CBZ 600	126	44	
			VPA 1250	78	44	

Примечание. НД — нет данных; CBZ — карбамазепин; VPA — вальпроат; ТПМ — топирамат; * — для пациентов с массой тела ⩽50 кг варианты терапии были следующими: 25 и 200 мг в день; † — p=0,02 по сравнению с ТРМ 50 мг в день; ‡ — p=0,005 по сравнению с ТРМ 50 мг в день; # — оценка Каплана—Мейера показала отсутствие достоверных различий.

ность ТПМ оценивали путем сравнения использования его высоких и низких доз или сравнивая эффективность ТПМ с другим активным препаратом. Критериям включения в обзор удовлетворили три рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследования [5, 18, 34]. Их результаты представлены в табл. 2.

По данным исследования F. Gilliam и соавт. [18], при сравнении доз 50 и 500 мг в день использование высокой дозы в течение 6 мес сопровождалось более высокой частотой наблюдения отсутствия припадков, чем использование низкой дозы (54 против 39% соответственно; p=0,02). Длительность периода времени до первого припадка достоверно зависела от средней плазменной концентрации ТПМ (p=0,015).

При сравнении доз 50 и 400 мг в день [5] период времени до первого припадка был достоверно дольше при использовании высокой дозы, чем при использовании низкой дозы (p<0,001), и вероятность отсутствия припадков в течение 12 мес была выше (76 против 59% соответственно; p=0,001). Длительность периода времени до первого припадка также зависела от средней плазменной концентрации ТПМ (p=0,029).

В сравнительном исследовании применения ТПМ в дозах 100 и 200 мг в день, КБЗ 600 мг в день и ВПА 1250 мг в день [34] не наблюдалось значительных различий в отношении доли пациентов без припадков в течение 6 мес при использовании ТПМ 100 и 200 мг в день (49 и 44% соответственно), КБЗ (44%) и ВПА (44%). Нежелательные явления в этих трех исследованиях были сходными в группах, получавших разные дозы ТПМ, хотя частота их встречаемости возрастала с повышением дозы, они появлялись достаточно рано после начала лечения, и их становилось меньше с удлинением времени лечения. Таким образом, авторы обзора резюмировали, что в трех рассмотренных исследованиях монотерапия ТПМ только что диагностированной эпилепсии была эффективной и обычно переносилась хорошо.

Представленные выше данные исследований, а также дальнейший опыт применения ТПМ в монотерапии стали основой для рекомендаций, сформулированных ведущими организациями, специалистами и экспертами мира, и регламентирующими применение ТПМ в качестве ПЭП первого выбора в монотерапии различных форм эпилепсии. Так, согласно рекомендациям Британского института клинической экспертизы (National Institute for Clinical Excellence — NICE), ТПМ следует относить к ПЭП первой линии терапии парциальных эпилептических припадков [23]. Комитет по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США — FDA (Food and Drug Administration) рекомендует применение ТПМ в стартовой терапии генерализованной эпилепсии [23].

ТПМ входит в список ПЭП, с которых следует начинать терапию различных типов приступов у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией в соответствии с рекомендациями Американской неврологической академии (American Academy of Neurology's), Американского эпилептического сообщества (American Epilepsy Society's), Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy — ILAB) [23], Российской противоэпилептической лиги [4].

Клиническое применение ТПМ при «катастрофических» формах эпилепсии детства

К «катастрофическим» формам эпилепсии относят эпилептические энцефалопатии, которые в соответствии с проектом классификации ILEA (2001) расцениваются как специфические категории

Таблица 3. **Результаты терапии ТПМ некоторых форм эпилептических энцефалопатий по данным исследований**

Форма эпилепсии	Число леченных больных	Редукция приступов	Источник
Синдром Драве^	22	На 50% и более у 55,6%; на 100% у 16,6%	M. Nieto-Barrera и соавт. [30]
Синдром Драве^	78	На 50 и более у 78%; на 100% у 17%	J. Kroll-Seger и соавт. [25]
Синдром Драве^	22	На 50 и более у 55%; на 100% у 16,7%	Capovilla G. И соавт. [11]
Синдром Леннокса—Гасто*	98	ГТКП всего у 33%; дроп-атак всего у 28%, из них у 14,8% на 50 и более; всех приступов у 21% пациентов	R. Sachedo и соавт. [37]
Синдром Леннокса—Гасто^	97	Дроп-атак: на 50 и более у 50%, на 100% у 15%	T. Glauser и соавт. [21]
Синдром Леннокса—Гасто (сравнение ТПМ с другими ПЭП по 5 исследованиям*)		Дроп-атак на 50 и более у 57%, всех приступов на >50 у 45% пациентов. ТПМ продемонстрировал лучшие результаты в сравнении с ФБМ, ЛТЖ, РФМ по показателям эффективность/переносимость	D.Colin, A. Patel [12]
Синдром Веста	28	У 7 из 28 пациентов (25%) значительное улучшение в отношении ИС, включая все случаи монотерапии ТПМ (n=3)	N. Watemberg и соавт. [42]
Синдром Веста	11	9 из 11 пациентов, включая 5 пациентов с ремиссией ИС, достигли 50% и более редукции частоты спазмов	T. Glauser и соавт. [20]
Синдром Веста монотерапия ИС	20	У 6 из 20 пациентов (30%) — купирование ИС и гипсаритмии; у 70% пациентов снижение частоты ИС 50% и более; у 10% пациентов снижение частоты ИС <50%	Y. Kwon и соавт., 2006
Синдром Веста (ИС)	28	50% и более редукция у 60%, включая пациентов с ремиссией; у 85% пациентов с криптогенными ИС 50% и более редукция (в том числе 57% — полная ремиссия); у 52% пациентов с симптоматическими ИС 50% и более редукция приступов (в том числе 33% ремиссия), p=0,208**; у 32% пациентов с ремиссией по ИС исчезновение гипсаритмии, у 39% улучшение ЭЭГ	G. Lee и соавт. [27]

Примечание. ФБМ — фелбамат, ЛТЖ — ламотриджин, РФМ — руфинамид, ИС — инфантильные спазмы; * — двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; ^ — открытое исследование; ** — результаты недостоверны.

тяжелых эпилепсий, резистентных к лечению, и которые ассоциируются с прогрессирующим течением, неврологическим и когнитивным дефицитом и выраженными изменениями на ЭЭГ. Высокая эффективность ТПМ в лечении разнообразных форм резистентной эпилепсии у взрослых и детей стала основой для исследований по его применению у пациентов с «катастрофическими» эпилепсиями детства. Результаты некоторых из этих исследований представлены в табл. 3.

Переносимость ТПМ

Принято выделять ранние побочные эффекты (ПЭ) при лечении ТПМ (возникающие на стадии титрования) в связи с их неустойчивостью и потенциальной редукцией в ходе дальнейшего лечения. Впервые такие ПЭ, проявлявшиеся в основном симптомами со стороны ЦНС, были описаны в ходе исследований по применению ТПМ в политерапии (табл. 4). Основными поздними ПЭ терапии ТПМ являются снижение массы тела и нефролитиаз. Снижение массы тела относится к часто встречающимся ПЭ (17—20%), но редко достигает клинической значимости с тенденцией к стабилизации при длительном лечении [40]. Развитие нефролитиаза возникает редко (1—5%), при длительной терапии ТПМ, в связи с повышением pH мочи, опосредованным торможением активности карбоангидразы и снижением экскреции лимонной кислоты, и, как правило, связано с изначально имеющейся мочекаменной болезнью [39].

Наиболее частыми нежелательными явлениями, сопровождающими использование ТПМ в дозах 50—500 мг в день, в ходе трех рандомизированных контролируемых исследований [5, 18, 34] были эффекты со стороны ЦНС: головная боль (15—25%), головокружение (12—19%), утомляемость (11—23%), сонливость (10—17%), анорексия (8—10%), бессонница (7—10%) и парестезия (5—10%). Эти явления были дозозависимы, обычно появлялись спустя небольшое время после начала лечения, и их частота уменьшалась при более длительной терапии.

Во всех трех исследованиях нежелательные явления, которые, скорее всего, были связаны с карбоангидразной активностью ТПМ (парестезии, изменения уровней бикарбонатов в сыворотке крови), наблюдались часто (13—35%), но обычно не считались клинически значимыми. Почечные камни появлялись редко (1%). Серьезные нежелательные явления наблюдались у 4—15% пациентов и в большинстве случаев не были связаны с ТПМ.

Профиль нежелательных явлений ТПМ в дозах 100 и 200 мг в день в исследовании M. Privitera и соавт. [34] отличался от такового для КБЗ в дозе 600 мг

Таблица 4. **Частота (в %) побочных эффектов при терапии ТПМ**

Побочный эффект	Ранние ПЭ в политерапии			ПЭ в монотерапии	
	M. Privitera и соавт. [33]	R. Reife, G. Pletger [35]	C. Tasinari и соавт. [40]	F. Gilliam и соавт. [18]	S. Arroyo и соавт. [5]; M. Privitera и соавт. [34]
Головокружение	33—38	28	23	12—19	—
Сонливость	13—34	27	23	10—17	13
Бессоница	—	—	—	7—10	—
Замедление мышления	26—44	25	20	—	—
Утомляемость	23—38	24	23	11—23	16
Атаксия	15—19	18	—	—	13
Спутанность сознания	21—28	17	13	—	25
Парестезии	13—23	15	—	5—10	13—35
Головная боль	19—33	—	27	15—25	20
Анорексия, тошнота	6—21	—	13	8—10	10
Депрессия	—	—	17	—	—
Тревога	—	—	10	—	—
Нефролитиаз	—	—	—	—	1

в день и ВПА в дозе 1250 мг в день. Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов, получавших ТПМ, была парестезия (25—33%), тогда как использование КБЗ сопровождалось сыпью (10%) и желудочно-кишечными симптомами (тошнота — 20%, боль в животе — 10%, запор — 7%), а использование ВПА сопровождалось тремором (17%), набором массы тела (12%) и потерей волос (14%).

При анализе объединенных данных из трех рандомизированных контролируемых исследований наиболее частыми нежелательными явлениями во время титрования дозы ТРМ были парестезия (25%), утомляемость (16%), головокружение (13%), сонливость (13%) и тошнота (10%); наиболее частыми нежелательными явлениями в ходе поддерживающей терапии были головная боль (20%), снижение аппетита (11%) и снижение массы тела (11%). В общей сложности 17% пациентов прекратили прием ТПМ в связи с нежелательными явлениями. Однако в исследованиях, в которых протокол позволял снижать дозу ТПМ [5, 18], лишь 12% пациентов прекратили лечение в связи с ПЭ.

По данным возрастного анализа, проведенного на основании сведений о переносимости из двух ключевых исследований [18, 34], ТПМ обычно хорошо переносился детьми (возраст до 18 лет) и пожилыми пациентами (возраст старше 65 лет), однако наблюдались некоторые признаки того, что монотерапия ТПМ немного лучше переносилась детьми, чем взрослыми, поскольку частота прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями у пациентов, получавших ТПМ в дозе 100 мг в день, составила 11% для детей и 21% для взрослых [8]. Единственными нежелательными явлениями, чаще возникавшими у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, были спутанное мышление (10 против 1—5%) и атаксия (12 против 0—3%) [8].

В заключение следует отметить, что за время своего существования ТПМ прочно завоевал позиции ПЭП первого выбора не только в дополнительной, но и в стартовой монотерапии большинства форм эпилепсии у детей с 2 лет и взрослых, включая лиц пожилого возраста обоего пола. Он с успехом может быть применен в монотерапии и в рамках комбинированной терапии при самых тяжелых и «катастрофических» эпилепсиях, резистентных к любому предшествующему лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зенков Л.Р.* Топамакс в лечении эпилепсии. М: GRAPE Communication Group 2003; 40.
2. *Карлов В.А.* Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М: ОАО «Издательство «Медицина» 2010; 720.
3. Резолюция совета экспертов о применении топамакса в лечении эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011; 3: 2.
4. Резолюция совета экспертов по топамаксу. Журн неврол и психиат 2011; 10: 2.
5. *Arroyo S., Dodson W.E., Privitera M.D. et al.* For the EPMN-106/INT-28 study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand 2005; 112: 214—222.
6. *Ben-Menachem E., Henriksen O., Dam M. et al.* Double-blind, placebocontrolled trial of topiramate as add-on therapy in patients with fractory partial seizures. Epilepsia 1996; 37: 539—543.
7. *Ben-Menachem E.* Topiramate: current status and therapeutical potential. Exp opin intest drugs 1997; 1085—1094.
8. *Ben-Menachem E., Sander J.W., Stefan H.* Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. Clinical Therapeutics 2008; 30: 7: 1180—1195.
9. *Bialer M., Doose D.R., Murthy B. et al.* Pharmacokinetic interactions of topiramate. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 763—780.
10. *Biton V., Montouris G.D., Ritter F. et al.* For the Topiramate YTC Study Group. A randomized, placebocontrolled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures [published correction appears in Neurology 1999; 53: 1162]. Neurology 1999; 52: 1330—1337.
11. *Capovilla G., Montagnini A., Romeo A., Spano M., Tortorella G., Veggiotti P., Viri M., Pascotto A.* Topiramate as add-on drugin severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter opentrial. Epilepsy Res 2002; 49: 45—48.

12. *Colin D.F., Patel A.* Treatment of Lennox—Gastaut syndrome (LGS). Eur Journal of paediatric neurology 2009; 3: 493—504.
13. *Doose D.R., Walker S.A., Venkataramanan R. et al.* Topiramate pharmacokinetics in subjects with liver impairment. Pharm Res 1994; 11: Suppl: 5446.
14. *Doose D.R., Wang S.S., Padmanabhan M. et al.* Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. Epilepsia 2003; 44: 540—549.
15. *Elterman R.D., Glauser T.A., Wyllie E. et al.* For the Topiramate YP Study Group. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Neurology 1999; 52: 1338—1344.
16. *Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al.* For the Topiramate YD Study Group. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology 1996; 46: 1684—1690.
17. *Gibbs J.W.I., Sombati S., DeLorenzo R.J., Coulter D.A.* Cellular actions of topiramate: Blockade of kainateevoked inward currents in cultured hippocampal neurons. Epilepsia 2000; 41: Suppl 1: 10—516.
18. *Gilliam F.G., Veloso F., Bomhof M.A. et al.* A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology 2003; 60: 196—202.
19. *Gisclon L.G., Riffits J.M., Sica D.A. et al.* The pharmacokinetics of topiramate in subjects with renal impairment as compared to matched subjects with normal renal function. Pharm Res 1993; 10: Suppl 10: 397.
20. *Glauser T.A., Clark P.O., Strawsburg R.* Epilepsia 1998; 39: 1324—1328.
21. *Glauser T.A., Levisohn P.M., Ritter F., Sachdeo R.C.* and the Topiramate YL Study Group. Topiramate in Lennox—Gastaut syndrome: Open-Label Treatment of Patients Completing a Randomized Controlled Trial. Epilepsia 2000; 41: Suppl I: 86—90.
22. *Hamer H.M., Knake S., Schomburg U., Rosenow F.* Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. Neurology 2000; 54: 230—232.
23. http://www.nice.org.uk/CG020NICEguideline
24. *Johannes S.* Pharmakokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. Epilepsia 1997; 38: Suppl 1: 18—23.
25. *Kroll-Seger J., Portilla P., Dulac O., Chiron C.* Topiramate inthe treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. Neuropediatrics 2006; 37: 325—329.
26. *Langtry H.D., Gillis J.C., Davis R.* Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. Drugs 1997; 54: 752—773.
27. *Lee G.M., Kyung Suk Lee K.S., Eun Hye Lee E.H., Sajun Chung S.* Short term outcomes of topiramate monotherapy as a first-line treatment in newly diagnosed West syndrome. Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea 22 June 2011.
28. *Maryanoff B.E., Nortey S.O., Gardocki J.E. et al.* Anticonvulsant 0-alkyl sulfamates. 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate and related compounds. J Med Chem 1987; 30: 880—887.
29. *Montouris G., Biton V., Curtin C. et al.* Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: responce during ling-term topiramate treatment. Epilepsia 2000; 41: Suppl 1: 77—81.
30. *Nieto-Barrera M., Candau R., Nieto-Jimenez M., Correa A., del Portal L.R.* Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy ininfancy. Seizure 2000; 9: 590—594.
31. *Petroff O.A., Hyder F., Mattson R.H. et al.* Topiramate increases brain GABA, homocarnosine and pyrrolidone in patients with epilepsy. Neurology 1999; 473.
32. *Pitkänen A., Kubova H.* Antiepileptic drugs in neuroprotection. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 777—798.
33. *Privitera M., Fincham R., Penry J. et al.* For the Topiramate YE Study Group. Topiramate placebo-controlled doseranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800- and 1000-mg daily dosages. Neurology 1996; 46: 1678—1683.
34. *Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al.* For the EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: Doubleblind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand 2003; 107: 165—175.
35. *Reife R.A., Pletger G.W.* Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data fromfive double blind, placebo-controled trials. Epilepsia 1997; 38: 31—33.
36. *Reife R., Pledger G., Wu S.C.* Topiramate as add-on therapy: Pooled analysis of randomized controlled trials in adults. Epilepsia 2000; 41: Suppl 1: 566—571.
37. *Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F. et al.* For the Topiramate YL Study Group. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 1999; 52: 1882—1887.
38. *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; 25: 217—224.
39. *Shorvon S., Stefan H.* Overview of the safety of never antiepileptic drugs. Epilepsia 1997; 38: Suppl 1: 45—51.
40. *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; 37: 763—768.
41. Topiramate monotherapy: Tolerability and safety in children, adults and elderly patients. Neurology 2002; 58: Suppl 3: 297. Abstract PO4.097.
42. *Watemberg N., Goldberg-Stern H., Ben-Zeev B. et al.* J Child Neurol 2003; 18: 4: 258—262.
43. *White H.S., Brown S.D., Woodhead J.H. et al.* Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. Epilepsia 2000; 41: Suppl 1: 517—520.
44. *Wu W.N., Heebner J.B., Streeter A.J.* Evaluation of the absorption, excretion, pharmacokinetics and metabolism of the anticonvulsant topiramate in healthy men. Pharm Res 1994; 11: Suppl: 5336.
45. *Zona C., Ciotti M.T., Avoli M.* Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. Neurosci Lett 1997; 231: 123—126.