ТОПИРАМАТ и его возможности в современной эпилептологии

С.Г. Бурчинский,
Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины, г. Киев

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и серьезной медико-социальной проблемой. Эпилепсией в мире страдают свыше 40 млн человек [8]. Популяционные исследования, проведенные в развитых странах, показали, что данная патология ежегодно выявляется у 40-70 человек на 100 тыс. населения, а показатели заболеваемости с учетом всей продолжительности жизни достигают 3% [2, 5, 44, 59].

На сегодняшний день в Украине на учете пребывает около 100 тыс. пациентов с диагнозом «эпилепсия», а реальная картина – это 500 тыс. лиц с проявлениями эпилепсии [20]. Таким образом, актуальность своевременного выявления, полноценной диагностики и адекватного лечения данной формы патологии не вызывает сомнений.

Одной из наиболее сложных проблем в эпилептологии по-прежнему остается выбор адекватной стратегии медикаментозного лечения и конкретных инструментов ее реализации, то есть лекарственных средств для определенного больного.

Патогенетическая фармакотерапия эпилепсии должна строиться с учетом следующих основных факторов:

- связанных с пациентом (форма заболевания, тип припадков, пол, возраст, генетический анамнез, наличие сопутствующей патологии, предшествующая фармакотерапия);
- связанных с препаратом (фармакодинамические и фармакокинетические особенности, широта клинико-фармакологического спектра, особенности проявления и выраженность побочных эффектов, характеристики дозового режима и титрования дозы).

Считается, что при правильном выборе противоэпилептического препарата (ПЭП) в 70-80% случаев можно добиться прекращения судорожных припадков и других симптомов [1]. При этом оценка медикамента не может быть дана по какому-то одному, случайно выбранному критерию, а складывается из многих факторов, которые должны учитываться в совокупности при определении места препарата в общей системе лечения эпилепсии.

В связи с этим первостепенную важность приобретает выбор стратегии медикаментозного лечения у конкретного пациента.

В настоящее время монотерапия остается «золотым стандартом» при эпилепсии [2]. При монотерапии существенно снижается риск развития побочных эффектов, упрощается соблюдение больным рекомендованного дозового режима, лечение является экономически более доступным [6, 14, 62].

Поскольку вероятность ремиссии при впервые выявленной эпилепсии наиболее высока при приеме первого ПЭП (до 50-70% случаев), значительное внимание необходимо обратить на оптимальный выбор именно первого препарата с учетом его механизмов действия, клинико-фармакологического спектра и характера побочных эффектов, а также клинических особенностей заболевания у конкретного пациента [33, 47]. Следует также помнить о том, что полноценный ответ на первый ПЭП является наиболее достоверным критерием благоприятного прогноза. Поэтому стратегия лечения эпилепсии предполагает первоначальную монотерапию базовым ПЭП, медленное повышение дозы до клинически эффективной или до появления побочных реакций (титрование), затем – переход к альтернативной монотерапии другим базовым препаратом или новым антиконвульсантом и только потом, в случае неэффективности, комбинированное лечение двумя противосудорожными средствами [9, 16, 47].

При этом важнейшими критериями выбора того или иного антиконвульсанта являются: возможность применения при максимальном многообразии форм и типов припадков, а также во всех возрастных группах (широта клинико-фармакологических эффектов); ограниченность нежелательных реакций в целом и минимум серьезных побочных эффектов (то есть безопасность) [1, 33].

Кроме того, следует помнить, что при фармакотерапии эпилепсии не менее важно обеспечить:

- подбор индивидуальной эффективной дозы медикамента;
- регулярность приема препарата;
- длительность применения препарата (в среднем 2-5 лет, однако у ряда больных – постоянно);
- преемственность лечения между стационаром и поликлиникой.

Далее необходимо подчеркнуть, что развитие клинической фармакологии антиконвульсантов является

своеобразным процессом, во многом отличным от такового для других групп нейро- и психотропных средств.

Во-первых, практически каждый препарат данной группы имеет свой, не такой как у других антиконвульсантов, механизм действия, что затрудняет (в отличие, например, от антидепрессантов или антипаркинсонических средств) создание их четкой классификации.

Во-вторых, механизмы действия всех известных на сегодняшний день антиконвульсантов (даже первого поколения) раскрыты далеко не полностью.

В-третьих, очень сложно спрогнозировать возможную клиническую эффективность любого антиконвульсанта, опираясь только на его механизмы действия и клиническую картину патологического процесса у конкретного больного.

Наконец, в эпилептологии как, пожалуй, ни в одной другой области нейропсихиатрии сильны позиции препаратов первых двух поколений.

Тем не менее, во всем мире неуклонно продолжает возрастать интерес к ПЭП нового поколения, определяющийся такими факторами, как сопоставимая эффективность с ПЭП предыдущих поколений, более благоприятные (в ряде случаев) характеристики безопасности, а также возможность эффективного преодоления фармакорезистентности при их применении в виде как моно-, так и политерапии [60, 62].

С середины 1990-х гг. XX ст. в мировой фармакологии наблюдается стремительный рост интенсивности разработок ПЭП нового поколения. Хотелось бы подробнее остановиться на характеристике топирамата – одного из наиболее перспективных и уже достаточно популярных в Украине антиконвульсантов, в связи с рядом причин, среди которых:

- уникальность механизма действия;
- широта клинико-фармакологических эффектов;
- недооцененность потенциальных преимуществ и перспектив данного препарата в отечественной клинической практике.

Механизмы действия и фармакокинетика топирамата

По своей структуре топирамат принципиально отличается от прочих ПЭП, являясь сульфатзамещенным производным фруктозы. В основе своеобразия фармакологических эффектов топирамата лежит, прежде всего, широта воздействия на все основные механизмы развития эпилептического процесса, что принципиально выделяет данный препарат среди других антиконвульсантов.

Упомянутые эффекты заключаются в следующем [12, 35, 46, 48, 49, 66]:

- блокаде Na^+- и Ca^{2+}-потенциал-зависимых ионных каналов, приводящей к ослаблению эпилептиформных разрядов и потенциалов действия;
- повышении активности ГАМК-ергической нейротрансмиттерной передачи (максимально выраженном среди всех ПЭП) за счет активации связывания ГАМК с $ГАМК_A$-рецепторами путем аллостерической модификации хлорного ионофора;
- блокаде ионотропных глутаматных AMPA-рецепторов;
- ингибировании активности карбоангидразы;
- повышении калиевой проницаемости.

Таким образом, топирамат совмещает в себе ведущие механизмы действия всех ПЭП, что уже представляет значительный интерес с точки зрения потенциальной широты клинических эффектов. Сегодня достаточно обоснована концепция, согласно которой блокада Na^+-каналов в первую очередь предопределяет собственно антиконвульсивный эффект, тогда как влияние на ГАМК- и глутаматергические рецепторы лежит в основе психотропного действия ПЭП [12, 45]. Топирамату свойственен своеобразный профиль психотропной активности в виде сочетанного и сбалансированного седативно-активирующего эффекта, в отличие от большинства других ПЭП, в клинико-фармакологическом спектре которых преобладает либо седативный (вальпроаты, габапентин, клоназепам), либо активирующий (ламотриджин) компонент.

В эксперименте на самых разнообразных моделях судорожных состояний топирамат оказался эффективным инструментом коррекции как парциальных, так и генерализованных припадков [49, 66]. Помимо этого, у топирамата было выявлено наличие непосредственного нейропротекторного эффекта на различных моделях органического поражения ЦНС. Это позволяет предполагать возможность проявления у данного препарата в клинических условиях свойств церебропротектора, способствующего замедлению темпов нарастания эпилептических изменений личности и интеллектуально-мнестического дефекта у больных эпилепсией [12, 38]. При изучении механизмов упомянутых нейропротекторных эффектов топирамата была показана его способность выполнять функции «ловушки» свободных радикалов, то есть оказывать прямое антиоксидантное действие, не свойственное другим ПЭП. Это определяет наличие у топирамата защитных свойств в отношении митохондриальных мембран, повреждающихся в результате активации перекисного окисления липидов и кальциевого трансмембранного тока в процессе эпилептогенеза [52]. Таким образом, топирамат оказывает прямой патогенетический эффект относительно механизмов развития судорожных приступов, на которые другие ПЭП воздействуют минимально, либо вообще не влияют.

В итоге, фармакодинамические особенности топирамата определяют его особое место среди антиконвульсантов и лежат в основе его эффективности при широком спектре клинических форм эпилепсии, в том числе и в случаях резистентности, а также связаны с минимальной вероятностью развития толерантности к приему препарата [11].

Топирамат обладает рядом ценных фармакокинетических характеристик, выгодно отличающих его от других ПЭП, такими как:

- быстрая абсорбция в желудочно-кишечном тракте при слабом связывании с белками, что позволяет принимать препарат независимо от приема пищи;

- наличие линейной зависимости между суточной дозой и концентрацией в плазме, что избавляет от необходимости частого мониторинга уровня препарата в крови;
- период полужизни препарата – 21-23 часа, что позволяет ограничиться одно- или двукратным его приемом в сутки;
- время достижения концентрации – 5-8 дней, что в практических условиях обеспечивает наличие устойчивой концентрации препарата в течение недели его приема;
- отсутствие значимого снижения концентрации других ПЭП под влиянием топирамата, а также фармакокинетических взаимодействий (за редким исключением увеличения концентрации фенитоина у небольшой части больных);
- снижение концентрации топирамата под влиянием карбамазепина, фенитоина и фелбамата, что также необходимо принимать во внимание [12, 50].

Таким образом, широкая палитра фармакологических свойств топирамата служит основой его клинической эффективности.

Монотерапия

В первых исследованиях эффективности монотерапии топирамат применялся у больных, резистентных к предшествующему лечению, то есть как препарат второй линии. Была показана его высокая эффективность у пациентов как с парциальными (криптогенной и симптоматической природы), так и с вторично генерализованными припадками, причем с использованием различных критериев оценки (редукция частоты приступов, число респондеров) [22, 58]. При этом топирамат в целом оказался более эффективным в отношении генерализованных припадков по сравнению с парциальными [12, 22].

В последующем была подтверждена действенность топирамата в качестве препарата первой линии у лиц с вновь выявленной эпилепсией при различных формах и всех типах приступов [5, 13, 19, 42]. В частности, у пациентов с первично генерализованными тонико-клоническими судорогами на основании обширного метаанализа рекомендовано применение топирамата как препарата выбора в стратегии монотерапии [28]. Следует особо подчеркнуть целесообразность монотерапии топираматом в случаях вновь выявленной эпилепсии с неуточненным типом припадков, причем в данной ситуации топирамат является более эффективным, чем карбамазепин и вальпроаты.

Важно отметить высокую результативность применения топирамата при стартовой монотерапии симптоматических парциальных приступов и особенно симптоматической лобной эпилепсии – одной из наиболее резистентных клинических форм [17].

Кроме того, топирамат может с успехом применяться в качестве препарата первой линии при юношеской миоклонической эпилепсии, хотя еще недавно в качестве безальтернативного выбора рассматривались вальпроаты [55]. При упомянутой форме эпилепсии топирамат служит средством выбора в случае необходимости отмены лечения вальпроатами вследствие развития побочных эффектов, нередких в данном возрасте [17].

В целом при первично генерализованных припадках наибольшую эффективность топирамат проявляет в отношении миоклонических, тонико-клонических припадков и несколько меньшую – при абсансах и тонических приступах [12].

Особо следует отметить высокую эффективность топирамата у пациентов с посттравматической эпилепсией, развившейся в отдаленные сроки после травмы (1-2 года) [18]. При данной форме преобладают парциальные приступы с/без вторичной генерализации. До настоящего времени при посттравматической эпилепсии отсутствуют данные, позволяющие говорить о безоговорочном преимуществе того или иного ПЭП в качестве препарата выбора. В то же время эффективность топирамата (свыше 50% контроля над приступами) может объясняться важной ролью в патогенезе данной формы эпилепсии повреждения нейронов свободными радикалами и нейромедиаторного дисбаланса и, соответственно, преимуществами препарата как действенного нейропротектора и активатора ГАМК-ергических процессов.

В последние годы активизировался интерес к применению топирамата в качестве дополнительного средства при рефрактерном эпилептическом статусе. Согласно современным представлениям, ведущую роль в патогенезе данного состояния играет нейромедиаторный дисбаланс, включающий гиперактивацию ионотропных глутаматных AMPA-рецепторов на фоне глубокого угнетения ГАМК-ергических процессов [43]. То есть влияние на данные механизмы, как упоминалось ранее, составляет основу фармакологических эффектов топирамата. Была продемонстрирована высокая эффективность (более 70%) топирамата в отношении прекращения состояния эпистатуса в течение 72 часов после первого назначения [23, 43]. С фармакологической точки зрения применение топирамата при эпистатусе является наиболее обоснованным из всех ПЭП, что позволяет расширить клинические возможности данного средства.

Результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследований эффективности монотерапии топираматом представлены в таблице 1.

Характеризуя в целом динамику клинической картины при монотерапии топираматом, следует отметить такие особенности, как [21]:

- ранние сроки ослабления пароксизмальной симптоматики (до 7 суток);
- редукция структуры пароксизмального синдрома (исчезновение ауры, сокращение длительности и силы тонических и клонических судорог);
- упрощение структуры сложных пароксизмов с психомоторными компонентами;
- уменьшение продолжительности приступов, видоизменение периода после приступа: отсутствие головных болей, ослабление вегетативного и психологического дискомфорта, сокращение и ослабление астенических и вегетативных проявлений после больших судорожных припадков;

Таблица 1. Эффективность монотерапии топираматом у пациентов с эпилепсией

Исследования (продолжительность)	Возраст, годы	Исходное число приступов	Дозировка, целевые назначения или медиана достигнутых доз (n пациентов)	Результаты/основные конечные точки
Рандомизированные двойные слепые сравнительные и несравнительные исследования с оценкой различных доз у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией				
Arroyo et al., 2005 (≥ 6 месяцев)	≥ 6	1-2 за три месяца	ТРМ в дозе 50 мг/сут (234) ТРМ в дозе 400 мг/сут (236)	Время появления первого приступа на фоне лечения 50 мг/сут ТРМ < 400 мг/сут ТРМ (p = 0,0002)
Guerrini et al., 2005 (7 месяцев)	≥ 2	В среднем 11,2 за полгода	ТРМ: взрослые – 125 мг/сут, дети – 3,3 мг/кг/сут (661)	Редукция частоты приступов от исходного уровня (% пациентов): ≥ 50% – 76,3; ≥ 75% – 63,9; ≥ 100% – 44,3
Сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование при участии пациентов с различными типами впервые диагностированной (в течение 3 месяцев до начала наблюдения) эпилепсии				
Privitera et al., 2003 (< 2,2 года)	≥ 6	Неизвестно	ТРМ в дозах 100 или 200 мг/сут (409) CBZ в дозе 600 мг/сут (126) VPA в дозе 1250 мг/сут (78)	Время прекращения исследования: ТРМ ≈ CBZ, ТРМ ≈ VPA
Сравнительные рандомизированные открытые исследования				
Пациенты с генерализованной или неклассифицированной эпилепсией				
Marson et al., 2007 (< 6 лет)	≥ 5	≥ 2 в год	ТРМ: взрослые – 150 мг/сут, дети – 3-6 мг/кг/сут (239) VPA: взрослые – 1000 мг/сут, дети – 20-30 мг/кг/сут (238) LTG: взрослые – 150 мг/сут, дети – 3-6 мг/кг/сут (239)	Время до терапевтической неудачи: ТРМ < VPA, ТРМ ≈ LTG Время наступления годовой ремиссии: ТРМ ≈ VPA, ТРМ ≈ LTG
Пациенты преимущественно с парциальной эпилепсией				
Marson et al., 2007 (< 6 лет)	≥ 5	≥ 2 в год	ТРМ: взрослые – 150 мг/сут, дети – 3-6 мг/кг/сут (378) CBZ: взрослые - 600 мг/сут, дети – 15-20 мг/кг/сут (378) GBP: взрослые – 1200 мг/сут, дети – 30-45 мг/кг/сут (377) LTG: взрослые – 150 мг/сут, дети – 3-6 мг/кг/сут (378) OXC: взрослые – 900 мг/сут, дети – 15-30 мг/кг/сут (210)	Время до терапевтической неудачи: ТРМ ≈ CBZ, ТРМ ≈ GBP, ТРМ ≈ OXC, ТРМ < LTG Время наступления годовой ремиссии: ТРМ ≈ CBZ, ТРМ ≈ GBP, ТРМ ≈ OXC, ТРМ ≈ LTG

Примечания: Время прекращения исследования: исследование прекращено в связи с неэффективностью, нежелательными явлениями, по желанию пациента, невозможностью повторного осмотра, смертью. Время до терапевтической неудачи: лечение прекращено в связи с неадекватным контролем приступов, непереносимостью препарата или необходимостью подключения к терапии других ПЭП. ТРМ – топирамат, CBZ – карбамазепин, VPA – вальпроевая кислота, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепин, GBP – габапентин.

- купирование постприступной дистимии и дисфории;
- отсутствие повторов эпизодов эпилептического статуса;
- регрессия сопутствующих психических девиаций (дистимии, депрессии, ипохондрические проявления).

Комбинированная терапия

В исследованиях по применению топирамата в сочетании с другими ПЭП при резистентных формах эпилепсии впервые оценивали его клиническую эффективность у пациентов с парциальными припадками с/без вторичной генерализации [26, 57, 58]. Было выявлено, что топирамат позволяет преодолеть явления резистентности у пациентов с парциальными припадками, но такой его эффект в наибольшей мере выражен у лиц с вторичной генерализацией припадков.

Топирамат в качестве дополнительного средства в рамках комплексной терапии также эффективно снижает частоту первично генерализованных тонико-клонических припадков [12, 58]. В крупном исследовании, проведенном в РФ, в котором изучали сравнительную эффективность 12 различных ПЭП всех поколений, показано, что топирамат, применяемый в режиме как моно-, так и комплексной терапии, входит в тройку лидеров по «коэффициенту полезного действия» (ремиссия + улучшение) при всех формах эпилепсии и лидирует по эффективности при резистентных парциальных формах [15]. Эти данные были подтверждены в последнем кокрановском обзоре, посвященном сравнительной оценке ПЭП при рефрактерной парциальной эпилепсии, согласно которому топирамат также вошел в первую тройку наиболее эффективных препаратов [30].

Исключительно важным в данном контексте представляется вопрос об оптимальных сочетаниях топирамата с другими ПЭП. Следует отметить, что одним из наиболее ценных клинических свойств топирамата является хорошая сочетаемость практически со всеми препаратами первой линии терапии (карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин), обусловленная, с одной стороны, его минимальным потенциалом межлекарственного взаимодействия, а с другой – комбинацией различных клинико-фармакологических эффектов, свойственных

лекарственным средствам и топирамату при их совместном применении [3, 25, 50, 54].

Комбинация топирамата и ламотриджина в настоящее время интенсивно изучается. Ламотриджин сегодня признан препаратом первой линии в лечении парциальной эпилепсии, а также показал свою эффективность при различных формах первично генерализованных припадков – при тонико-клонических, атипичных абсансах и атонических приступах [29, 36, 51]. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности выбора препарата для политерапии в случаях, когда лечение изначально проводилось ламотриджином либо топираматом [69]. С точки зрения фармакологии оба препарата оптимально дополняют друг друга по механизму действия, представляя собой сочетание стабилизатора нейрональных мембран (ламотриджин) и ПЭП широкого спектра действия (топирамат) [1, 3]. Выбору данной комбинации также способствует отсутствие значительного влияния топирамата на концентрации других ПЭП вследствие его минимальной биотрансформации в организме и слабой связи с белками плазмы. Таким образом, с точки зрения фармакокинетики воздействие топирамата на процессы метаболизма ламотриджина в организме (как и обратное влияние ламотриджина на концентрации топирамата) следует признать клинически незначимым.

Помимо прочего, важно отметить, что упомянутые препараты обладают ценными взаимодополняющими свойствами. Как известно, у некоторых больных топирамат способен ухудшать когнитивные функции и вызывать депрессивный синдром. В свою очередь ламотриджин благоприятно влияет на когнитивные функции и обладает антидепрессивным эффектом [3, 34]. Поэтому добавление ламотриджина может оказывать благоприятную коррекцию в отношении когнитивных и психоэмоциональных расстройств, возможных при монотерапии топираматом.

Комбинация топирамата и вальпроатов также является целесообразной с точки зрения механизмов действия и фармакокинетической безопасности. Однако требуются дальнейшие клинические исследования, для того чтобы уточнить сферу применения сочетания данных препаратов и стратегию дозового режима.

Наконец, последние экспериментальные данные на животных моделях свидетельствуют о перспективности комбинации топирамата и леветирацетама как относительно достижения контроля над приступами, так и в плане минимизации нейротоксических осложнений [68].

Детский возраст

В детской эпилептологии топирамат в качестве дополнительной терапии с успехом применяют для лечения таких трудно курабельных состояний, как синдром Веста и синдром Леннокса – Гасто. Так, при синдроме Леннокса – Гасто в процессе терапии в наибольшей степени редуцируются тонико-атонические, тонико-клонические припадки и атипичные абсансы [35, 39].

Кроме того, топирамат хорошо проявил себя и в качестве монотерапии пациентов детского возраста при резистентных формах с парциальными припадками различной природы (криптогенной, симптоматической), а также при вновь выявленной эпилепсии [7, 19, 64].

Результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследований эффективности комбинированной терапии топираматом у взрослых и детей представлены в таблице 2.

Таким образом, топирамат характеризуется чрезвычайно широким спектром клинико-фармакологического действия и эффективностью при самых различных формах эпилепсии и типах припадков. В связи с этим встает вопрос о выборе оптимальной дозы препарата.

Следует подчеркнуть, что правильное титрование дозы является залогом последующего успешного лечения. Стартовая доза (25-50 мг однократно в течение суток на протяжении одной недели), а также ее последующее повышение (на 25-50 мг в неделю при одно- или двукратном приеме) идентична как для моно-, так и для сочетанной терапии. Оптимальная суточная доза при монотерапии обычно составляет 100-200 мг, а для комбинированного лечения – зачастую 200-400 мг. У детей старше трех лет стартовая доза составляет 0,5-1 мг/кг в сутки однократно с аналогичным процессом титрования до достижения целевых доз 5-9 мг/кг в сутки при комбинированном лечении и 3-6 мг/кг в сутки при монотерапии.

Безопасность

Особого рассмотрения заслуживают проблемы безопасности при фармакотерапии топираматом и риск развития побочных эффектов.

На сегодняшний день топирамат считается достаточно безопасным препаратом как среди антиконвульсантов в целом, так и среди ПЭП нового поколения [23, 50]. В то же время необходимо учитывать вероятность развития нежелательных последствий на различных этапах фармакотерапии данным препаратом и предусматривать возможности их профилактики и коррекции.

Наиболее часто на ранних этапах лечения топираматом могут возникать нарушения со стороны ЦНС: относительно чаще – когнитивные расстройства, реже – головокружение, головная боль, сонливость, психомоторная заторможенность, психоэмоциональная лабильность и депрессия, редко – афазия и атаксия.

Следует подробнее остановиться на проблеме когнитивных нарушений как наиболее актуальных при терапии топираматом. Предикторами их развития являются лобно-темпоральная форма эпилепсии, полипрагмазия, низкий образовательный уровень пациентов [60]. Чаще отмечаются ослабление вербальной памяти и способности к переработке информации [37]. Интересным феноменом представляется повышенная частота субъективного ощущения когнитивных расстройств по сравнению с их объективным выявлением с помощью нейропсихологических тестов [24, 60]. Также следует отметить, что развитие когнитивных расстройств, как и других побочных эффектов при приеме топирамата, в основном связано с применением чрезмерно высоких доз или неадекватным ускорением титрования дозы [10, 12, 50, 65]. Например, когнитивные расстройства, служащие основой для прекращения лечения, чаще наблюдаются при приеме доз свыше 300 мг/сут [31].

Таблица 2. Эффективность комбинированной терапии, включающей топирамат, у пациентов с эпилепсией

Исследование (продолжительность, недели)	Возраст пациентов, годы (средний возраст)	Исходное число приступов	Целевая или средняя доза, мг/сут (n пациентов)	Начальная доза, мг/сут (еженедельная титрация с увеличением дозы)	Медиана редукции приступов, %	Редукция частоты приступов, % пациентов	
						≥ 50%	100%
Рандомизированные двойные слепые исследования с оценкой режимов титрации							
Biton et al., 2001 (12)	18-55 (37)	Медиана 5-6 в мес.	Медленная, 8 нед. – 400 (95) Быстрая, 3 нед. – 400 (93)	50 (50) 100 (100-200)	42 33	42 38	14 10
Guberman et al., 2002 (12)	18-65 (36-37)	≥ 3 за 4 нед.	Медленная, 8 нед. – 200 (85) Быстрая, 3 нед. – 200 (86) Плацебо (92)	25 (25) 50 (50)	36 52 20	39 51 24	
Рандомизированное открытое исследование со сравнением гибких и фиксированных доз сопутствующих ПЭП							
Naritoku et al., 2005 (20)	≥ 12 (38-39)	Медиана 2,5 в мес.	Гибкая доза ПЭП – 276 (297) Фиксированная доза ПЭП – 232 (302)	25 (25-50) 25 (25-50)	80 65		
Открытые исследования							
Dodson et al., 2003 (20)	≥ 16 (41)	Неизвестно	< 4 приступов в мес. – 303 (400) ≥ 4 приступов в мес. – 341 (501)	50 (25-50) 50 (25-50)	72 62	61 59	35 7
Korean TPM Study Group, 2002 (16)	16-65 (30)	≥ 2 в мес.	300 (213)	25 (25-50)	45	48	9

Во многих случаях важнейшей мерой их профилактики является постепенное медленное титрование дозы и избегание, по возможности, применения максимально допустимых доз на ранних этапах терапии. При возникновении когнитивных нарушений в ряде случаев можно избежать отмены терапии и продолжить лечение топираматом путем снижения дозы и замедления темпа ее титрации, что подтверждает обратимость развития осложнения [60].

Кроме того, необходимо обратить внимание, что у пациентов, принимающих топирамат свыше 6 месяцев, риск развития когнитивных расстройств в дальнейшем не превышает таковой для леветирацетама – одного из наиболее безопасных в этом плане ПЭП [32].

К редким, но клинически значимым эффектам на ранней стадии лечения относятся нарушения со стороны органа зрения: диплопия, нистагм, в отдельных случаях – острая миопия с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы, что требует отмены препарата и проведения соответствующего офтальмологического лечения.

К поздним эффектам, развивающимся на отдаленных этапах терапии топираматом, относится, прежде всего, снижение веса, возникающее достаточно часто (до 17% всех пациентов) [12]. Данный феномен, как правило, имеет линейный дозозависимый характер и чаще появляется при применении высоких доз. В ряде случаев – при ожирении, сахарном диабете и др. уменьшение массы тела желательно, в прочих оно возможно путем назначения минимальной эффективной дозы. В целом снижение веса редко достигает клинически значимых величин и чаще спокойно воспринимается пациентами, в отличие от его повышения при применении большинства других антиконвульсантов (вальпроаты, габапентин, иногда – карбамазепин) [27].

Еще одним отдаленным побочным эффектом терапии топираматом, о котором необходимо упомянуть, является нефролитиаз, встречающийся примерно у 1-5% всех пациентов [12, 65]. Нефролитиаз связан с повышением уровня pH мочи в результате свойственного топирамату ингибирования активности карбоангидразы. В качестве меры профилактики возможно использование адекватной гидратации организма и отказ от сопутствующего назначения препаратов – Ca^{2+}-блокаторов.

Важно отметить, что топирамату не свойственен ряд серьезных побочных эффектов, характерных для других ПЭП. Так, отсутствие какого-либо влияния на гормональную сферу у женщин и риска развития поликистоза яичников, характерных для вальпроатов, существенно расширяет возможности применения топирамата у женщин, особенно детородного возраста [14, 50]. Данный препарат также практически лишен риска развития аллергических реакций, которые могут стать серьезной клинической проблемой при терапии ламотриджином [40].

В целом при соблюдении режима титрования дозы и применении адекватных дозировок, а также готовности врача к развитию возможных побочных эффектов и своевременной информированности пациентов терапия топираматом является достаточно безопасной, контролируемой и прогнозируемой.

Наконец, следует отметить такой важный аспект применения топирамата, как благоприятные фармакоэкономические показатели. Терапия топираматом полностью соответствует современным критериям по параметру стоимость/эффективность и в ряде случаев может рассматриваться как фармакоэкономически обоснованная альтернатива применению вальпроатов [5, 51].

В то же время необходимо коснуться проблемы выбора топирамата – между брендовым и генерическим препаратом.

Как известно, генерический препарат содержит тот же активный ингредиент, что и оригинальный, однако может отличаться от него набором вспомогательных веществ (неактивных ингредиентов, наполнителей, консервантов, красителей и др.), а также технологией

производства. Во многих случаях эквивалентность генериков и брендов оценивается только по категории «биоэквивалентность» (фармакокинетическая эквивалентность), то есть по выявленной идентичности в рамках основных фармакокинетических параметров. В то же время такие важнейшие сравнительные исследования, как полномасштабная оценка фармацевтической и/или терапевтической эквивалентности достаточно редки. При этом активные субстанции для генериков нередко закупаются в развивающихся странах, мало доступных для действенного химико-аналитического контроля, и в силу несовершенных методов синтеза часто содержат примеси, продукты деградации и др., способные привести к клинически выраженным токсическим реакциям. Кроме того, большинство производителей генерических препаратов не проводят мониторинг их побочных эффектов, а используют данные оригинального лекарственного средства. Проведенный в конце 1980-х гг. в США под патронатом FDA анализ показал, что до 20% генериков на жестко регулируемом фармацевтическом рынке США не являются эквивалентными оригинальному препарату, а следовательно не могут служить его заменой [53]. Аналогичные данные были получены в конце 1990-х гг. в Великобритании [37].

В Украине доля генериков на рынке составляет свыше 90% (для сравнения в Германии – 60%, в России – 75%), что придает данной проблеме особое значение [4]. При анализе соотношения нежелательных эффектов бренд : генерик в Украине было установлено, что оно равняется 1 : 7, то есть подавляющее большинство сообщений о побочных реакциях приходится именно на генерические препараты.

Для антиконвульсантов данная проблема особенно актуальна в силу комплексности и мультифакторности механизмов их действия, необходимости длительного приема препаратов, сложности в подборе оптимального дозового режима, а также потребности в максимальной индивидуализации терапии и др. Существуют убедительные свидетельства возникновения новых побочных эффектов при переключении с брендового антиконвульсанта на генерический [41, 67]. Это в первую очередь характерно для генериков первых поколений, а также для ситуаций, когда при приеме брендового препарата уже был достигнут удовлетворительный контроль над приступами; в последнем случае переключение на генерик особенно нежелательно [52]. Во многом риск ослабления эффективности и развития нежелательных реакций может быть связан с отсутствием адекватного обеспечения биоэквивалентности генерического препарата брендовому, а также с проблемой индивидуальной непереносимости, которая чаще наблюдается именно при применении генериков [68]. Однако следует подчеркнуть, что при ужесточении критериев к ПЭП с точки зрения эквивалентности риск развития осложнений при фармакотерапии удается минимизировать [56]. В связи с изобилием генерических антиконвульсантов на рынке Украины (в том числе топирамата), в отечественной практике с точки зрения обеспечения оптимального соотношения эффективности и безопасности предпочтение целесообразно отдавать брендовому препарату топирамата. Именно на нем построена основная доказательная база применения топирамата в мировой медицинской практике, разработана стратегия и тактика его приема, наиболее полно изучены возможные побочные эффекты и пути их предотвращения, что позволяет проводить более обоснованную и прогнозируемую фармакотерапию и служит важным фактором повышения безопасности лечения.

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день топирамат можно рассматривать как один из оптимальных инструментов медикаментозной терапии эпилепсии. В то же время в отечественной клинической практике он еще не получил достаточно широкого распространения, адекватного своим возможностям. Следует отметить, что фармакология антиконвульсантов развивается исключительно быстрыми темпами. При этом новое поколение ПЭП позволяет сформулировать новые стандарты лечения и способствует реальному прогрессу эпилептологии в целом. Дальнейшее применение топирамата может внести весомый вклад в отечественную эпилептологию, открывая дальнейшие перспективы в применении антиконвульсантов нового поколения.

Литература

1. Белоусова Е., Власов П., Ермаков А. и др. Не ошибиться в выборе. Экспертный консенсус по сравнительной оценке противоэпилептических препаратов, применяемых в России // Вісн. Психіат. Психофармакотер. – 2005. – № 2. – С. 133-136.
2. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // Междунар. Неврол. Журн. – 2005. – № 4. – С. 72-83.
3. Бурчинский С.Г. Комбинированная фармакотерапия эпилепсии и проблема выбора антиконвульсантов // Здоров'я України. – 2009. – № 5/1. – С. 27-28.
4. Вікторов О.П., Матвєєва О.В., Яйченя В.П. та ін. Наскільки безпечні ліки, які застосовуються в Україні? // Аптека. – 2007. – № 33. – С. 23.
5. Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии // Журн. Неврол. Психиат. – 2005. – Т. 105, № 8. – С. 63-68.
6. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. – К.: Книга-плюс, 2001. – 168 с.
7. Дорофеева М.Ю., Ермаков А.Ю., Белоусова Е.Д. Эффективность топирамата (топамакса) в лечении резистентной эпилепсии у детей // Журн. Неврол. Психиат. – 2005. – Т. 105, № 11. – С. 21-23.
8. Дубенко А.Е. Современные принципы лечения эпилепсии // Междунар. Мед. Журн. – 1998. – № 1. – С. 69-72.
9. Дубенко А.Е., Литовченко Т.А., Дзяк Л.А. и др. Эпилепсия у взрослых (диагностика и лечение) // Нов. Мед. Фарм. – 2007. – № 215 (Неврол. Психиат.). – С. 14-15.
10. Ємельянова О.І., Філоненко М.А., Сердюк Е.А. Побічна дія протиепілептичних засобів нового покоління у дітей, вагітних та хворих похилого віку // Лік. Справа. – 2006. – № 1-2. – С. 44-51.
11. Зенков Л.Р. Алгоритмы выбора препаратов в лечении фокальной эпилепсии // Рус. Мед. Журн. – 2004. – № 5. – С. 270-275.
12. Калинин В.В. Новый антиэпилептический препарат Топамакс // Рус. Мед. Журн. – 2002. – № 25. – С. 1179-1186.
13. Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова Л.В. и др. Монотерапия парциальных форм эпилепсии топамаксом // Журн. Неврол. Психиат. – 2004. – Т. 104, № 7. – С. 35-38.

Полный список литературы включающий 69 пунктов, находится в редакции.