КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ та переносимість топірамату при лікуванні дітей з фокальною епілепсією

В.Ю. Мартинюк, О.А. Майструк, Т.П. Ярмолюк, О.М. Надоненко,
Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України, м. Київ

Епілепсія – це захворювання головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану. Дане визначення (діагноз) епілепсії передбачає появу щонайменше одного епілептичного нападу (ILAE, IBE, 2005).

Розповсюдженість епілепсій у розвинутих країнах становить 5-10 випадків на 1 тис. населення. У країнах, що розвиваються, цей показник нерідко буває майже вдвічі вищим через значний ризик впливу умов, які можуть призвести до незворотних ушкоджень мозку. Згідно з результатами популяційних досліджень, частота розвитку епілепсій коливається у межах від 0,28 до 0,53 на 1 тис. населення. В країнах СНД розповсюдженість епілепсій становить від 0,96 до 10 на 1 тис. населення, у Європі на епілепсії страждає 6 млн осіб, з них 40% не отримує належного лікування. Кожна 20-та людина мала протягом життя хоча б один епілептичний напад, а кожна 150-та має епілепсію як захворювання.

Варто зазначити, що ризик смертності при епілепсії у 2-3 рази перевищує такий у загальній популяції, що значною мірою пов'язано з етіологією захворювання (цереброваскулярні хвороби і пухлини мозку), нещасними випадками під час нападів (травми, утоплення та ін.), а також з випадками так званої SUDEP – раптової неочікуваної смерті при епілепсії.

Згідно з даними МОЗ України за 2013 р., в Україні зареєстровано 168 280 (2,1%) дітей з обмеженням життєдіяльності. Серед них 25 933 (3,25%) дитини страждають на епілепсією та епілептичні синдроми. При цьому їх кількість постійно збільшується: кожен 10-й виклик «швидкої допомоги» – до дитини з судомами. Показник захворюваності на епілепсію у дітей складає 0,45% (3579 дітей). Однак, враховуючи середньостатистичний світовий показник поширеності захворювання, ця цифра, скоріш за все, занижена. В першу чергу це може бути пов'язано з наданням допомоги хворим на епілепсію неврологами й психіатрами. Відповідно, завдяки подвійному кодуванню і реєстрації клінічної та експертної епідеміології, статистичні дані принципово некоректні.

На сьогодні основним завданням лікарів залишається уточнення етіології, феноменології, прогнозу та лікування епілепсії. У той же час діти, хворі на епілепсію, та їхні батьки вимушені вирішувати соціальні аспекти захворювання (Sutton, Beran, 1981). Хоча й не всі пацієнти мають соціальні проблеми, значна їх частина відчуває серйозні труднощі в повсякденному житті, що негативно впливає на їхню соціальну активність.Принципово значущими соціальними аспектами при епілепсії є: вплив епілепсії на освіту, працевлаштування, можливість керування автомобілем, страхування, якість життя і, нарешті, певна соціальна стигма. Показано, що ступінь соціальної дисфункції вищий у хворих, що знаходяться в загальній популяції, порівняно з тими, які проживають у спеціальних спільнотах (Trostle et al., 1989).

Сучасну класифікацію епілепсії було схвалено у Кіото (Японія) 1981 р. Міжнародною лігою з боротьби проти епілепсії. У цій класифікації беруться до уваги не тільки клінічні симптоми, але розглянуті також нейрофізіологічні параметри практично усіх типів нападів епілепсії. Усі напади епілепсії підрозділяються на некласифіковані, генералізовані та парціальні. Парціальні в свою чергу можуть бути локалізаційно зумовленими, локальними, фокальними і вогнищевими. Парціальні напади виявляються в тих ситуаціях, коли їх початок містить чіткі електрофізіологічні та клінічні критерії, що вказують на залучення конкретних структур головного мозку. Якщо напад епілепсії спочатку визначається як парціальний, до пароксизму додається мускулатура кінцівок і тулуба, а на ЕЕГ є симптоми залучення гемісфер, має сенс зараховувати його до осередкового типу з генералізацією вторинного. Сучасна класифікація передбачає чіткий поділ парціальних нападів на складні і прості, з описом симптомів і понять кожного з них. Парціальні прості напади проходять без виключення свідомості, а складні супроводжуються повним його виключенням. При цьому епілептичні напади, разом з якими також спостерігаються прояви когнітивних розладів, сноподібних станів, фактів деперсоналізації і т.д., зараховуються до простих парціальних. Це пов'язано з тим, що свідомість людини при їх появі хоча й змінюється, але не вимикається, а отже, хворий пам'ятає про минулий напад. Передбачається, що кілька різних видів епілепсії та її нападів можуть бути наявними в однієї людини. Наприклад, простий парціальний напад модифікується у складний, а згодом і в генералізований вторинний.

До обов'язкових умов розвитку будь-якої форми епілепсії належить формування (внаслідок спадкової схильності

та/чи екзогенних факторів) патофізіологічного феномену – епілептичного вогнища і/або епілептичної системи (група нейронів, здатних до індукції й поширення гіперсинхронних розрядів). Якщо епілептичний розряд залишається фокальним (обмежується однією півкулею головного мозку), напад називають фокальним, при цьому свідомість або не втрачається, або змінюється. Фокальний напад без порушення свідомості називають простим, із порушенням свідомості (не обов'язково втрата свідомості) – складним. Фокальний напад, крім клінічних симптомів, також підтверджується ЕЕГ-та нейрорадіологічними даними. Фокальна епілепсія може початися в будь-якому віці. Більшу частину нападів неможливо віднести до певного епілептичного синдрому або форми епілепсії, проте можна стверджувати, що основна їх частка – фокальні. Прояви останніх можуть включати адверсії (повороти) голови та очей або фокальні тонічні судоми, напади з генералізованими вазомоторними феноменами або дифузними тонічними змінами, а також мати фокальний початок, що діагностують на ЕЕГ.

Велика кількість форм епілепсії, різноманіття дії протисудомних препаратів, особливості їх ефектів при різних формах епілепсії та типах нападів створюють істотні труднощі у виборі правильної тактики лікування навіть для досвідченого епілептолога і тим більше для пересічного невролога й лікаря загальної практики, до яких найчастіше звертається за першою допомогою пацієнт з епілептичними нападами.

Рання діагностика форми епілепсії і типу епілептичного припадку має велике значення для своєчасного призначення раціональної протиепілептичної терапії (ПЕП). «Ідеальний» ПЕП повинен припиняти припадки, усувати супутні неврологічні, психічні та поведінкові розлади, мати «терапевтичне вікно», нейропротекторний ефект і забезпечувати вторинну профілактику припадків. При правильному виборі ПЕП у 70-80% випадків можна домогтися припинення судомних нападів та інших симптомів. При цьому препарат не слід оцінювати за одним, випадково обраним критерієм. Оцінка складається з багатьох чинників, які повинні враховуватися у сукупності при визначенні місця лікарського засобу в загальній системі лікування епілепсії.

Найважливішими критеріями вибору того чи іншого антиконвульсанта є:

- можливість застосування при максимальному різноманітті форм і типів припадків та в усіх вікових групах;
- мінімум серйозних побічних ефектів.

Лікування пацієнта з епілепсією слід починати з монотерапії препаратом першої лінії вибору, ефективність якого оцінюють протягом трьох місяців після досягнення терапевтичної дози. Препарат слід обирати з урахуванням типу нападів, статі, віку і соціального функціонування пацієнта. Також варто враховувати так звані коморбідні розлади (депресія, аутизм), які не завжди, але досить часто супроводжують епілепсії та створюють додаткові перешкоди при виборі схеми лікування.

При введенні у клінічну практику будь-якого нового антиконвульсанта необхідно відповісти на ряд важливих запитань. По-перше, який механізм дії має досліджуваний антиконвульсант, і чи є в ньому принципові відмінності від вже відомих препаратів? По-друге, який спектр клінічної ефективності нового ПЕП? Тут необхідно підкреслити, що в рамках клінічного ефекту антиконвульсантів слід виділяти, як мінімум, два компоненти. З одного боку, це протисудомна дія препарату в плані усунення припадків тієї чи іншої структури, з іншого – власне психотропний ефект. Необхідно взяти до уваги і фармакокінетичні параметри нового протисудомного засобу, оскільки вони визначають режим його прийому.

Одним із представників останнього покоління антиконвульсантів, що прийшли на зміну препаратам попередніх років і суттєво доповнили їх дію, є топірамат. Він являє собою ПЕП широкого спектра із групи сульфамат-заміщених моносахаридів. Протиепілептична активність топірамату зумовлена його впливом на потенціалзалежні натрієві канали, посилення активності γ-аміномасляної кислоти (GABA) і зниження глутаматергічної трансмісії, також він пригнічує карбоангідразу.

Необхідно підкреслити, що топірамат є активатором обороту біогенної амінокислоти GABA, яка є основним гальмівним медіатором нейронної системи за рахунок позитивної селективної модуляції рецепторів $GABA_A$. Топірамат відкриває потенціалзалежні канали проникнення іонів хлору й бікарбонатів і таким чином активує бензодіазепінові і барбітуратні канали $GABA_A$. Одночасно препарат інгібує дію глутамату (замінної амінокислоти) – базового збудливого нейромедіатора. Топірамат блокує потенціалзалежні канали проникнення іонів натрію і кальцію, інактивуючи тим самим два основних глутаматних рецептори – каінатного підтипу (афінітетний до каінатної кислоти) і AMPA (афінітетний до α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропіонової кислоти), що відповідають за процеси збудження у синаптичній системі. Разом з тим топірамат не збільшує та іноді злегка знижує активність третього виду глутаматних рецепторів – N-метил-D-аспартатних (NMDA), що опосередковують збудливу дію глутамату, і є пролонгатором процесів збудження в нейронах.

Крім зазначеної дії, топірамат селективно впливає на систему карбоангідразних ензимів, блокуючи CA II (цитоплазматичну карбоангідразу) і CA IV (цитоплазматичну мембранну карбоангідразу). В результаті інгібування активності карбоангідрази каталізується реакція гідратації CO_2, тим самим підтримуться кислотно-лужна рівновага, а за рахунок всмоктування бікарбонатів істотно пригнічується їх реабсорбція в проксимальному канальці – це порушує реабсорбсорбцію Na^+ і K^+, що збільшує діурез. Клінічно це приводить до зниження продукції ліквору і падіння внутрішньочерепного тиску, а також зменшення активності глутаматних рецепторів шляхом елімінації міжнейрональних іонів натрію та кальцію, що сприяє ослабленню збуджуючих процесів у ЦНС.

Варто відзначити, що GABA утворюється з глутамату за допомогою глутаматдекарбоксилази, а сам глутамат є похідним від глутаміну, однієї з двадцяти амінокислот, що надходять в організм з їжею. Однак глутамін та його похідні не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, і весь глутамат у ЦНС синтезується в нейронах.

Клінічне застосування топірамату почалося 1995 р., спочатку як додаткового препарату, а потім як основного засобу для лікування та запобігання епілептичних припадків практично при всіх видах пароксизмальних станів. Цьому сприяли особливості фармакокінетики

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за типом припадку

Тип припадку	n пацієнтів
Прості парціальні	6 (14,3%)
Складні парціальні	12 (28,6%)
Парціальні з вторинною генералізацією	24 (57,1%)

Таблиця 2. Схема лікування

Лікування	n пацієнтів
Монотерапія	12 (28,6%)
Дуотерапія	21 (50%)
TPM + VPA	10
TPM + LEV	4
TPM + OXC	3
TPM + LTG	2
TPM + BZP	1
TPM + CBZ	1
Політерапія	9 (21,4%)
TPM + VPA + LEV	4
TPM + VPA + CZP	2
TPM + VPA + LTG	1
TPM + VPA + ESM	1
TPM + VPA + CBZ	1

Примітки: TPM – топірамат, VPA – вальпроат, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепін, LTG – ламотриджин, BZP – бензодіазепіни, CBZ – карбамазепін, CZP – клоназепам, VPA – вальпроати, ESM – етосуксемід.

Таблиця 3. Показники оцінки ефективності

Частота припадків (параметри)	абс. (%)
Зникнення припадків	12 (28,6%)
Зниження частоти припадків на 50%	18 (42,9%)
Зниження інтенсивності та частоти припадків	9 (21,4%)
Без змін	3 (7,1%)

топірамату: 81% біодоступність поза зв'язку з прийомом їжі, лінійна залежність концентрації у крові від добового дозування, постійний плазмовий кліренс, що не залежить від дози, а також стабільний час вирівнювання концентрації за 5-8 днів. Час напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 21 годину, при утилізації ферментами печінки топірамат утворює неактивні метаболіти, які виводяться в основному через нирки. Такі особливості означають можливість застосування препарату в будь-якому віці з одно- або дворазовим прийомом на добу, простоту підбору дози без використання плазмового моніторингу, відсутність ефекту кумуляції і можливість швидкого очищення організму шляхом гемодіалізу.

Важливо відзначити, що топірамат не викликає серйозних побічних ефектів, характерних для інших ПЕП. Так, відсутність будь-якого впливу на гормональну сферу є актуальним у дівчат-підлітків. Даний препарат також практично позбавлений ризику розвитку алергічних реакцій. Окрім того, топірамат простий у призначенні та має лінійну фармакокінетику, хоча й вимагає з обережністю, поступово нарощувати дозу (титрування). Побічні явища при терапії топіраматом є дозозалежними, що дозволяє позбутися їх шляхом корекції дози препарату.

В Українському медичному центрі реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України було проведене дослідження з оцінки ефективності і переносимості топірамату (Топіромакс, ТОВ «Фарма Старт», Україна) у дітей з фокальною епілепсією.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 42 дитини (21 хлопчик та 21 дівчинка) віком від 4 до 18 років (середній вік – 8 років). Тривалість спостереження становила один рік.

Критеріями включення у дослідження були такі: вік від 4 до 18 років, наявність парціальних припадків з/без вторинної генералізації та фокальних епілептичних змін на ЕЕГ, неефективність або непереносимість попередньої терапії ПЕП, а також були задіяні діти, які не приймали ПЕП.

Критерії виключення з дослідження: непарціальні форми епілепсії, підвищена чутливість до топірамату, виникнення у ході дослідження тяжких побічних реакцій, що потребували відміни препарату, недотримання режиму лікування даним лікарським засобом.

Перед початком лікування всі пацієнти проходили комплексне обстеження з метою підтвердження діагнозу, оцінки ефективності, переносимості попередньої терапії, а також критеріїв, які дозволяли взяти участь у дослідженні. У всіх дітей було діагностовано епілепсію з парціальними припадками з/без вторинної генералізації.

Результати дослідження та їх обговорення

В усіх пацієнтів було діагностовано прості парціальні, складні парціальні напади та парціальні напади з вторинною генералізацією. Розподіл хворих за типом нападу наведено в таблиці 1. Всі пацієнти протягом року отримували Топіромакс у середній дозі 5 мг/кг (мінімальна – 3 мг/кг, максимальна – 7 мг/кг). Схему терапії було визначено з урахуванням індивідуальних особливостей хворих. Топірамат призначали як у моно-, так і в дуо- та політерапії (табл. 2). При призначенні топірамату в полі- та дуотерапії середня доза становила 3,5 мг/кг (1,5-3,5 мг/кг).

У ході дослідження було встановлено, що прийом топірамату сприяв зникненню припадків у 28,6% пацієнтів і зниженню їх частоти на 50% у 42,9% хворих (табл. 3).

Переносимість та клінічну безпеку препарату визначали на основі суб'єктивних симптомів, які реєстрували пацієнти та їхні родичі під час візитів (у процесі спостереження – два візити з інтервалом один місяць), об'єктивних даних, отриманих при контрольному дослідженні ЕЕГ, а також лабораторних показників у динаміці (при включенні в дослідження та на заключному візиті).

Згідно з аналізом переносимості препарату в моно- і політерапії, у 41 пацієнта вона була хорошою, а лише в 1 дитини мали місце порушення уваги та мовна дисфункція.

Висновки

Таким чином, у ході проведеного постмаркетингового дослідження вітчизняного препарату Топіромакс (ТОВ «Фарма Старт», Україна) були отримані дані, які свідчать про те, що він є ефективним у лікуванні фокальної епілепсії у дітей як у моно-, так і в дуо- та політерапії. Важливою характеристикою препарату є його високий профіль безпеки і хороша переносимість. Отже, Топіромакс може бути рекомендований для лікування фокальної епілепсії у дітей.