

Топирамат: к вопросу об использовании препарата в медицинской практике

Н.В. Стуров

РУДН, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных неврологических нозологий. Только в США ежегодно регистрируется 150 тыс новых случаев заболевания [1]. Согласно прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [2], судорожные припадки в ближайшем будущем будут регистрироваться у 1 из 20 человек хотя бы один раз в жизни, а эпилепсия будет диагностироваться как минимум у 1 из 200 жителей. Несмотря на то, что качество жизни большинства больных значительно повышается на фоне моно- или комбинированной терапии противоэpileптическими препаратами (ПЭП), 30–40 % из них продолжают испытывать судорожные припадки [3]. Становится очевидной необходимость внедрения новых ПЭП, обладающих как высокой эффективностью, так и хорошей переносимостью при длительном приёме. К числу таких лекарственных средств относится топирамат, который был одобрен к применению у детей и взрослых в 1997 году. В настоящее время на рынке представлено несколько генерических препаратов топирамата, к числу которых относится Топсавер.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Топирамат (Топсавер) обладает несколькими механизмами действия, взаимно дополняющими друг друга [4]. Прежде всего, препарат блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Этот эффект усиливается благодаря способности топирамата облегчать ГАМК-зависимое торможение нейронов путём усиления действия ГАМК на ГАМК_A-рецепторы и увеличения потока ионов хлора внутрь клетки. Одновременно препарат тормозит возбуждение каинатом глутаминовых AMPA/KA-рецепторов (каинат-подтип рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты), практически никак не воздействуя на NMDA-рецепторы. Помимо этого, топирамат ингибирует некоторые изоформы карбоангидразы, однако фармакологический эффект блокады выражен намного слабее, чем у ацетазоламида.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Топирамат быстро всасывается в кишке, максимальная концентрация достигается через 2 часа после приёма внутрь, биодоступность составляет около 80 % и не зависит от пищи. Связывание с белками сыворотки крови 13–17 %. Период полувыведения после однократного и многократных приёмов составляет 21 час, на 30 % метаболизируется в печени (гидролиз, гидроксирование, глюкуронизация), 70 % выводится в неизменном виде с мочой. Плазменный клиренс равен около 20–30 мл/мин. Линейная кинетика наблюдается при суточной дозе 200–800 мг. Стационарная концентрация при нормальной функции почек дости-

гается через 4–8 дней регулярного приёма топирамата. Фенитоин и карбамазепин понижают содержание топирамата в крови. Кинетические взаимодействия с другими противоэpileптическими средствами практически не выражены [5].

Потребность в мониторинге концентрации топирамата в крови выражена значительно меньше, чем при использовании старых ПЭП, поскольку препарат обладает широким терапевтическим диапазоном и линейной кинетикой [6].

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИРАМАТА

Эпилепсия

Топирамат является современным ПЭП, который внесён в рекомендации стран Западной Европы и США по лечению парциальных и генерализованных судорог [7]. Эффективность топирамата при эпилепсии показана в рандомизированных исследованиях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n = 181) сравнили эффект топирамата с плацебо при добавлении к назначенной терапии (1–2 ПЭП) пациентам с рефрактерными парциальными судорогами. В результате редукция числа судорожных приступов достоверно сократилось на 30, 48 и 45 % соответственно при назначении 200, 400 и 600 мг/сут топирамата, в то время как на фоне плацебо этот показатель составил 13 %. Число пациентов, ответивших на лечение (сокращение числа приступов в 2 раза и более), в группе топирамата составило 27, 47 и 46 % соответственно при назначении 200, 400 и 600 мг/сут, в группе плацебо таковых было 18 %. При использовании топирамата так же достоверно сократилось число вторично-генерализованных приступов. Побочные реакции наблюдались у 9 % пациентов группы топирамата и у 7 % пациентов из группы плацебо [8].

В похожем по дизайну плацебо-контролируемом исследовании (n = 190) изучали влияние более высоких доз топирамата на течение эпилепсии с рефрактерными парциальными судорогами в сравнении с плацебо. В течение 18 недель лечения общее количество приступов у больных снизилось на 41 % при назначении 600 или 800 мг топирамата и на 38 % при использовании 1000 мг топирамата в сутки. При приёме плацебо число судорожных эпизодов снижалось только на 1 %. Число ответивших на лечение топираматом составило 44, 40 и 38 % при использовании 600, 800 или 1000 мг препарата в сутки соответственно; в группе плацебо на лечение ответили 9 % пациентов [9]. Эффективность топирамата в составе комбинированной терапии при рефрактерной парциальной эпилепсии на сегодняшний день подтверждена в целом ряде других сравнительных испытаний [10].

В трёх рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях оценена противосудорожная активность топирамата в качестве средства монотерапии при впервые диагности-

рованной эпилепсии. В этих работах показано, что топирамат в дозе 50–400–500 мг/сут дозозависимо снижает частоту эпилептических приступов и удлиняет время до развития первого приступа от начала лечения. При сравнении топирамата (200 мг/сут) с карбамазепином (600 мг/сут) и вальпроатом (1250 мг/сут) оказалось, что все препараты в одинаковой степени без достоверных статистических отличий редуцируют число эпилептических приступов, в частности, 6-месячный бесприступный период на фоне приёма всех препаратов наблюдался в исследовании у 44 % пациентов [11].

В недавно проведённом открытом исследовании установлено, что топирамат может выступать в качестве альтернативы вальпроату у подростков и взрослых пациентов с эпилепсией в случае низкой эффективности или плохой переносимости последнего [12]. Топирамат добавлялся к получаемой терапии вальпроатом, доза титровалась до 50–200 мг/сут. Затем вальпроат отменялся, и пациенты получали вместо него топирамат. В итоге 70 % пациентов были успешно переведены на монотерапию топираматом в средней суточной дозе 150 мг/сут. Из них у 75 % была достигнута более чем половинная редукция числа эпилептических приступов. У всех пациентов, согласно специальному вопроснику QOLIE-10, достоверно повысилось качество жизни в сравнении с периодом до лечения топираматом. Побочные эффекты были зарегистрированы менее чем у 5 % больных.

Показана эффективность топирамата в качестве дополнительной терапии при лечении детей с синдромом Леннокса–Гастро (тяжёлое заболевание у детей 2–8 лет, характеризующееся наличием различных форм эпилептических припадков, диффузных медленных комплексов «пик–волна» в межприступном периоде и умственной отсталостью). В одном из исследований при добавлении топирамата в средней дозе 6 мг/кг/сут к получаемым ПЭП у 33 % пациентов число больших судорожных припадков уменьшалось в половину и более [13].

Мигрень

Эффективность топирамата в профилактике приступов мигрени у взрослых (с аурой и без) была показана в двух крупных исследованиях, в которых суммарно приняло участие 937 пациентов [14]. В этих работах продемонстрировано, что приём топирамата в дозе 100–200 мг/сут приводит к достоверному снижению частоты мигренозных приступов головной боли в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). Топирамат улучшает течение заболевания, повышая тем самым качество жизни пациентов, что продемонстрировано с помощью специально разработанных оценочных шкал [15].

Шизофрения

В плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность топирамата в качестве дополнительного средства при шизофрении у пациентов в возрасте 18–45 лет. Клинически значимый ответ на лечение (редукция по шкале позитивных и негативных симптомов PANSS более 20 %) наблюдался у 50 % пациентов, в то время как в группе контроля только у 12,5 % [16].

Алкоголизм

В основе позитивного терапевтического действия топирамата при лечении алкогольной зависимости лежит способность препарата усиливать ГАМК-ергическую передачу и блокировать негативное воздействие глутамата в кортикомезолимбической системе. В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участи-

ем 371 пациента в возрасте 18–65 лет было показано, что топирамат в дозе 300 мг/сут снижает число запойных дней на 8,44 % ($p = 0,002$) [17]. Анализ опубликованных исследований показал, что возможность использования топирамата при лечении алкоголизма представляется довольно перспективной, поэтому необходимо проводить исследования, направленные на уточнение особенностей назначения препарата и режима дозирования [18].

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТОПИРАМАТА

В клинических исследованиях установлено, что топирамат в целом отличается хорошей переносимостью. Поскольку препарат относится к новым ПЭП, его изучение и внедрение в практику проводилось с учётом современных высоких требований к безопасности лекарств. Наиболее часто при приёме топирамата отмечаются сонливость, головокружение, атаксия, нервозность, утомляемость. Реже возможно снижение памяти, нистагм, потеря массы тела. Побочные эффекты в основном наблюдаются при применении высоких доз топирамата (600 мг/сут и более), а также при быстром титровании дозы препарата [19].

Имеются сведения о возможности развития нефролитиаза при приёме топирамата. Вероятно, образование камней в почках связано с тем, что топирамат является слабым ингибитором карбоангидразы. Блокирование этого фермента ведёт к снижению экскреции цитратов и к повышению рН мочи. К группе риска нефролитиаза и его обострений относятся пациенты с мочекаменной болезнью (в т. ч. в семейном анамнезе).

Топирамат может уменьшать эффективность комбинированных оральных контрацептивов за счёт снижения уровня эстрогенов, хотя риск такого осложнения не высок и наблюдается при применении высоких доз препарата. Так, в исследовании D.R. Doose и соавт. [20] совместное использование комбинированного орального контрацептива (норэтиндрон + этинилэстрадиол) и топирамата в дозе до 200 мг/сут не привело к снижению эффекта эстрогенного и гестагенного компонентов. Тем не менее, следует обратить внимание пациентов на риск снижения эффекта контрацепции, изменение характера менструальных кровотечений.

По классификации лекарственных средств при беременности FDA, топирамат относится к категории С – адекватных и контролируемых исследований по применению препарата во время беременности не проводилось. Применение препарата возможно только в том случае, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ТОПИРАМАТА

Согласно современным рекомендациям [5], целесообразно постепенно титровать дозу топирамата, что способствует минимизации случаев развития побочного действия. Обычно взрослым рекомендуется начальный приём 25–50 мг/сут с дальнейшим повышением дозы на 25–50 мг/сут каждую неделю до достижения оптимального терапевтического эффекта. Целевой средней дозой топирамата считается 400 мг/сут, разделенные на два приёма. Меньшие дозы препарата (200 мг/сут) в исследованиях оказывали неустойчивое действие. Эффективность и безопасность топирамата в суточной дозе более 1600 мг не изучалась.

У детей 2–16 лет целевой дозой считается 5–9 мг/кг/сут в два приёма. Начальная доза должна составлять 25 мг/сут (или меньше) однократно на ночь в течение первой недели лечения, за-

тем дозу можно повышать каждую 1–2 недели на 1–3 мг/кг/сут [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, топирамат (Топсавер) является современным средством, которое можно использовать при некоторых нейropsychических заболеваниях. Прежде всего, препарат обладает высокой эффективностью как в моно-, так и в комбинированной терапии эпилепсии у взрослых и детей, в т. ч. при резистентных формах заболевания. К преимуществам топирамата относятся выгодные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики: комплексный механизм действия, высокая биодоступность, широкий диапазон дозировок, линейная зависимость дозы и эффекта, отсутствие необходимости постоянного мониторинга плазменных концентраций. В сравнении со старыми ПЭП, препарат обладает лучшей переносимостью при длительном приеме.

Помимо эпилепсии, топирамат может быть с успехом использован для профилактики приступов мигрени. Представляется перспективным применение препарата в комбинированном лечении алкогольной зависимости, а также некоторых видов шизофрении. Дальнейшие исследования должны уточнить новые возможные показания к применению топирамата.

Литература

1. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland K.T. et al. The prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1940–1980 // *Epilepsia*. 1991; 32: 429–445.
2. Shorvon S.D. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy // *Lancet*. 1990; 336: 93–96.
3. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med*. 2000; 342: 314–319.
4. Moshé S.L. Mechanisms of action of anticonvulsant agents // *Neurology*. 2000; 55: Suppl 1: S32–S40.
5. Tidwell A., Swims M. Review of the newer antiepileptic drugs // *Am J Manag Care*. 2003 Mar; 9: 3: 253–76; quiz 277–9.
6. Bergey G.K. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs // *Epilepsia*. 2005; 46: Suppl 9:161–8.
7. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines // *Lancet Neurol*. 2004 Oct; 3: 10: 618–21.
8. Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group // *Neurology*. 1996 Jun; 46: 6: 1684–90.
9. Privitera M., Fincham R., Penry J. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group // *Neurology*. 1996 Jun; 46: 6: 1678–83.
10. Jette N., Hemming K., Hutton J.L., Marson A.G. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul; 16: 3: CD001417.
11. Ben-Menachem E., Sander J.W., Stefan H. et al. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy // *Clin Ther*. 2008 Jul; 30: 7: 1180–95.
12. Schreiner A., Stollhoff K., Ossig W. et al. Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy // *Acta Neurol Scand*. 2008 Dec; 26.
13. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group // *Neurology*. 1999 Jun; 10: 52: 9: 1882–7.
14. Freitag F.G., Forde G., Neto W. et al. Analysis of pooled data from two pivotal controlled trials on the efficacy of topiramate in the prevention of migraine // *J Am Osteopath Assoc*. 2007 Jul; 107: 7: 251–8.
15. Dahlöf C., Loder E., Diamond M. et al. The impact of migraine prevention on daily activities: a longitudinal and responder analysis from three topiramate placebo-controlled clinical trials // *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Oct; 4: 5:56.
16. Afshar H., Roohafza H., Mousavi G. et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J Psychopharmacol*. 2008 May; 30.
17. Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A. et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2007 Oct; 10:298: 14: 1641–51.
18. Olmsted C.L., Kockler D.R. Topiramate for alcohol dependence // *Ann Pharmacother*. 2008 Oct; 42: 10: 1475–80.
19. LaRoche S.M., Helmers S.L. The new antiepileptic drugs: scientific review // *JAMA*. 2004 Feb; 4: 291: 5: 605–14.
20. 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 Apr; 44: 4: 540–9.
21. Topamax [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil; May 2002.