

Мировой опыт применения топирамата (обзор литературы)

В.И. Максимов

ПНД № 21, г. Москва

Топирамат относится к последнему поколению антиконвульсантов, пришедших на смену или существенно дополнивших действие препаратов предыдущих лет. К перечню этих препаратов традиционно относятся барбитураты (фенобарбитал, бензонал, гексамидин), гидантоины (дифенин), карбамазепины (финлепсин, тегретол) – первое поколение; производные вальпроовой кислоты (депакин, вальпарин, конвулекс) – второе поколение; ламотриджин (ламиктал), левитирацетам (кепра), окскарбамазепин (трилептал) и, наконец, собственно топирамат – третье поколение.

Среди препаратов последнего поколения топирамат является, пожалуй, самым изученным, и, тем не менее, наиболее интригующим средством, благодаря необычной сульфат-замещённой моносахаридной структуре и уникальному спектру механизмов биохимического действия, включающего практически все известные виды антиэпилептического влияния на нейроны. В основном это влияние проявляется в активации ГАМК-эргической и блокаде глутамат-эргической систем, отвечающих, соответственно, за базовые процессы торможения и возбуждения центральной нервной системы [1–10].

Так, топирамат, являясь активатором оборота биогенной аминокислоты ГАМК (γ -аминомасляная кислота – GABA) – основного тормозного медиатора нейронной системы, посредством положительной селективной модуляции рецепторов GABA_A. Топирамат открывает потенциал зависимые каналы проникновения ионов хлора и бикарбонатов, что активирует бензодиазепиновый и барбитуратный сайты GABA_A, действуя подобно бензодиазепинам и барбитуратам. Одновременно препарат ингибирует действие глутамата (заменимая аминокислота) – базового возбуждающего нейромедиатора. Топирамат блокирует потенциал зависимые каналы проникновения ионов натрия и кальция, инактивируя тем самым два основных глутаматных рецептора – каинатного (аффинитетного к каинатной кислоте) и AMPA (аффинитетного к α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоте), отвечающих за процессы возбуждения в синаптической системе. Вместе с тем, топирамат не увеличивает или слегка понижает активность третьего вида глутаматных рецепторов – NMDA (N-метил-D-аспартат зависимого), опосредующего возбуждающее действие глутамата и являющегося пролонгатором процессов возбуждения в нейронах. Тормозящее действие на обмен глутамата, как и у топирамата, является основой нейромодуляторного действия карбамазепина и производных вальпроовой кислоты.

Кроме отмеченного действия, топирамат селективно влияет на систему карбоангидразных энзимов (CA), блокируя CA II (цитоплазматическая карбоангидраза) и CA IV (цитоплазматическая мембранная карбоангидраза). Эти энзимы обладают неспецифическим диуретическим действием за счёт деактивации карбоангидраз почек, снижают образование ликвора и внутричерепное давление и осуществляют подавление активности глутаматных рецепторов путём элиминации межнейрональных ионов натрия и кальция, что способствует ослабле-

нию возбуждающих процессов в ЦНС. Подобный механизм действия, в более резкой форме, присущ препарату ацетазоламид (диакарб), который блокирует все карбоангидразы.

Стоит отметить, что ГАМК образуется из глутамата посредством глутаматдекарбоксилазы, а сам глутамат является производным от глутаминна, одной из двадцати аминокислот, поступающих в организм с пищей. Однако глутамин и его производные не проникают через гематоэнцефалический барьер, и весь глутамат в ЦНС синтезируется в нейронах.

Клиническое применение топирамата началось в 1995 г., сначала как дополнительного препарата, а затем основного средства для лечения и предотвращения эпилептических припадков практически при всех видах пароксизмальных состояний. Этому способствовали особенности фармакокинетики топирамата: биодоступность 81 % вне связи с приёмом пищи, линейная зависимость концентрации в крови от суточной дозировки, постоянный плазменный клиренс не зависящий от дозы, стабильное время выравнивания концентрации за 5–8 дней. Время полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 21 ч, при утилизации ферментами печени топирамат образует неактивные метаболиты, которые выводятся в основном через почки. Такие особенности означают возможность применения в любом возрасте с одно- или двукратным приёмом в сутки, простоту подбора дозы без использования плазменного мониторинга, отсутствие эффекта кумуляции и возможность быстрого очищения организма путём гемодиализа [10–12].

Начало исследований эффективности топирамата при его монотерапии было положено рядом работ 1997–2002 гг. На разных группах больных от 22 до 292 человек был назначен топирамат в дозе от 100 до 1 600 мг для лечения парциальных и генерализованных припадков в течение 3–13 месяцев. Оказалось, что через 6 месяцев лечения доля респондентов (ДР) с редукцией приступов > 50 % составила 46–58 %, ДР с редукцией > 75 % – 25–37 %, ДР с редукцией 100 % – 11–13 %. При этом обнаружился более выраженный терапевтический эффект топирамата у первично выявленных больных – ДР с редукций 100 % припадков до 60 %, а в случаях резистентности к ранее проводимому лечению генерализованных приступов – ДР с редукцией 100 % достигала 35 %. Причём дозировка в 1 000 мг была заметно эффективнее 100 мг [13–18].

Дальнейшее изучение эффективности топирамата получило развитие в применении препарата при детской эпилепсии, особенно при наиболее тяжёлых её формах. К последним относится синдром Веста (West – «младенческий» спазм или «саламовы» судороги с характерными парциальными пароксизмами в виде «кичков»), Леннокса-Гасто (Lennox-Gastaut – полимофные припадки с выраженной энцефалопатией и задержкой развития), Ретта (Rett – генерализованные тонико-клонические судороги, моторные стереотипии, выраженный психофизический регресс, дыхательные нарушения у девочек), Ландау-Клеффнера (Lan-

dau-Kleffner – парциальные моторные приступы, афазия, аутизм с агрессивностью), синдром Драве (Dravet – тяжёлая миоклоническая эпилепсия младенческого возраста). У большей части детей (60–86 %) топирамат уменьшал количество приступов в > 50 %, а D. Ormrod и K. McClellan добились ремиссии в 31 % случаев. Лучший контроль был достигнут над атипичными абсансами, атоническими, клоническими и генерализованными тонико-клоническими судорогами, а также над расстройствами дыхания [19–27].

Дальнейшее изучение эффективности топамакса прошло в долгосрочных исследованиях с применением двойного слепого рандомизированного метода у взрослых пациентов с парциальной и генерализованной эпилепсией.

При парциальной эпилепсии длительное лечение топираматом на протяжении от 1 до 5 лет приводило к сокращению приступов на > 50 % в 27–52 % случаев, а полная редукция происходила только у 0–10 % пациентов [28–31].

Более значимые результаты были достигнуты в случаях применения топирамата у взрослых пациентов с генерализованными припадками. Уменьшение числа пароксизмальных состояний с развёрнутыми судорожными состояниями на > 50 % наблюдалось в 45–60 % случаев, стойкая ремиссия с полным исчезновением судорог была достигнута у 20–35 % пациентов. Во всех наблюдениях было характерно упрощение и уменьшение продолжительности продромальных признаков, редукция структуры и сокращение времени пароксизмальных состояний, исчезновение послесудорожных расстройств, а также купирование сопутствующих продуктивных психических нарушений. Особенно топирамат был показан к применению в тяжёлых состояниях, таких как юношеская миоклоническая эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия [32–38].

Топирамат применяется и в сочетании с другими противосудорожными препаратами, причём сам топирамат не влияет на эти препараты, но сочетание его с карбамазепином, фениитоином (дифенин), фелбаматом ведёт к снижению концентрации топирамата в крови. Это связано с активизацией карбамазепином и другими указанными лекарствами ферментов печени, ускорением утилизации топирамата и снижению концентрации в крови более, чем на 50 %. В подобных случаях рекомендовано повышение дозы топирамата до 400 мг [34, 39].

Помимо противосудорожного действия топирамат обнаруживает и другие эффекты. К ним относятся нейропротективное действие, психотропная активность, влияние на массу тела, лечение мигрени и возможность использования при наркозависимых состояниях.

Нейропротективный эффект был выявлен на моделях различных поражений ЦНС, таких как эмболия средней мозговой артерии, перинатальная гипоксия, нетравматическое сдавление грудной клетки, билатеральная окклюзия сонных артерий, что связывают с активацией ГАМК-эргической системы. Топирамат успешно применялся для лечения эссенциального тремора, а у больных эпилепсией, принимающих препарат, было отмечено замедление темпов эпилептических изменений личности и интеллектуально-мнестического снижения [40–44].

Психотропное действие топирамата также обусловлено воздействием на ГАМК-эргическую и глутамат-эргическую системы и определяется общим неспецифическим сбалансированным седативно-активизирующим влиянием, действующим, прежде всего, на дистимические расстройства при эпилепсии. Выявлена также способность топирамата сгла-

живать биполярные аффективные расстройства, особенно при быстрой их цикличности и он, ещё пока в редких случаях, используется как нормотимик и при депрессии, и при мании [39, 45–48].

Особым свойством топирамата является снижение массы тела. Этот феномен основан на селективном уменьшении образования и накопления липидов в жировой клетчатке и наблюдается примерно у 17 % больных при больших дозировках препарата. Так, приём топирамата в дозе 200 мг вызывал снижение массы тела на 1 кг, в дозе 800 мг – на 6 кг. Снижение массы воспринимается неоднозначно и трактуется одними авторами как нежелательный побочный эффект, а другими – как положительное действие в случаях наличия сопутствующих эндокринных заболеваний, сопровождающихся ожирением. Способность снижать массу тела топирамата является дозозависимой и полностью обратима при уменьшении приёма препарата [24, 49–51].

Наряду с этим, имеются сообщения о неспецифическом использовании топирамата у здоровых людей без эпилептических расстройств в качестве средства для похудения. В частности, его начали использовать спортсмены для быстрого уменьшения массы тела перед соревнованиями [www.SciTecLibrary.ru, www.Ironworld.ru].

Имеются указания на возможность применения топирамата при мигрени. Так, было проведено 26-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 487 больных. Топирамат в дозе 100–200 мг более чем у половины пациентов снижал частоту приступов мигрени на > 50 % [52].

Топирамат оказывает положительное воздействие на наркозависимые состояния, что было показано в ряде исследований. Так, на 127 больных с алкогольным абстинентным синдромом было проведено изучение действия топирамата в дозе 100 мг, по 25 мг 4 раза в сутки. Топирамат статистически достоверно редуцировал тревогу, депрессивную симптоматику, расстройства сна, снимал влечение к алкоголю, а также купировал тремор и астено-вегетативные нарушения. В основе, по мнению исследователя, лежал антиглутаматэргический механизм действия топирамата [53, 54].

Имеются сообщения и на способность топирамата снижать влечение к алкоголю не только в периодах между приёмами алкоголя, но и во время запоев. В. Johnson (2003), руководитель исследований по алкоголизму и наркомании Техасского университета, отметил значительную эффективность топирамата, опережающую эффект налтрексона и акапрозата [www.Inopressa.ru].

На территории России топирамат представлен следующими торговыми наименованиями: Торел – таблетки 25 и 100 мг № 28 (ЗАО Лекко ФФ, Россия), Макситопир – таблетки 50 и 100 мг № 10 (Actavis hf, Исландия), Топсавер 25 и 100 мг № 28 (Pliva Hrvatska d.o.o., Хорватия) и Топамакс капсулы 15, 25 и 50 мг № 60, таблетки 25 и 100 мг № 28 (Janssen Cilag Pharmaceutica N.V., Бельгия).

Важно учитывать, что назначение противосудорожного средства, как правило, является постоянным, иногда пожизненным фактором, при котором экономические характеристики выступают на передний план.

Если сравнить наиболее распространённые препараты – Топсавер и Топамакс – по их фармако-экономическому показателю при условиях, что ежедневная эффективная поддерживающая доза топирамата составляет 200 мг в сутки, а наиболее удобной формой является таблетированная 100 мг № 28, то получаются следующие результаты. Сто-

имость суточной дозы Топсавера составляет от 73,98 до 93,57 руб., в среднем 83,78 руб. – первые десять предложений по аптечной сети г. Москвы, а месячной от 2 219,40 до 2 807,10 руб., в среднем 2 513,40 руб. Для Топамакса эти цифры составят от 165,21 до 185,00 руб., в среднем 175,11 руб. – суточная доза, от 4 956,30 до 5 550,00 руб, в среднем 5 253,30 руб. – месячная (www.apteka.mos.ru).

Разница более чем в двое, несомненно, говорит в пользу Топсавера, который может стать ведущим лекарственным средством не только при эпилепсии, но и при других состояниях. Особенно значим тот факт, что стоимость месячной дозы хорватского препарата ниже психологически приемлемой суммы в 3 000 руб./мес.

Что касается побочных явлений, то на начальных этапах начала приёма топирамата чаще всего появляются головокружение, утомляемость, затруднения мышления, головная боль и спутанность сознания. В большинстве случаев это наблюдается при быстром наращивании доз топирамата.

В связи с этим лечение следует начинать с 25–50 мг в сутки и далее медленно титровать дозу на 25–50 мг с шагом в одну неделю до достижения 200 мг в день. Обычно эта доза делится на два приёма по 100 мг. При монотерапии эффективная доза составляет 200 мг, хотя у отдельных больных может быть и 100 мг в сутки. В случаях сочетания топирамата с другими антиконвульсантами, особенно с карбамазепином и фенитоином эффективная доза составляет не менее 400 мг в день.

Для большинства больных суточная эффективная доза находится в диапазоне 200–600 мг, а максимально допустимая доза у некоторых больных составляет 1 600 мг в день [55].

Важно отметить, что топирамату не свойствен ряд серьёзных побочных эффектов, характерных для других противоэпилептических препаратов. 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 репродуктивного возраста. Данный препарат также практически лишен риска развития аллергических реакций, которые могут стать серьёзной клинической проблемой при терапии ламотриджином [55–58].

В заключение можно подчеркнуть главные особенности препарата топирамат.

1. Топирамат обладает всем спектром антиэпилептической активности и включает в себя действие всех известных противосудорожных препаратов.

2. Топирамат может использоваться в качестве монотерапии при любом типе припадков и в любом возрасте.

3. Топирамат эффективен даже в наиболее неблагоприятных вариантах эпилепсии и при резистентности к большинству противосудорожных препаратов.

4. Топирамат прост в назначении и имеет линейную фармакокинетику, хотя и требует осторожности при постепенном наращивании (титровании) дозировки.

5. Побочные явления при терапии топираматом не бывают слишком серьёзными и являются дозозависимыми, что позволяет избавиться от нежелательных явлений путём коррекции дозировки препарата.

6. Топирамат, наряду с противоэпилептическим действием, обладает рядом соматотропных, нейротропных и психотропных свойств, что не только облегчает течение заболеваний с пароксизмальными состояниями, но и позволяет использовать его при расстройствах, далёких от эпилепсии.

Литература

1. Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W., et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function // *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 2: 291–313.
2. Chen Y.C., Kung S.S., Chen B.Y., et al. Identifications, classification, and evolution of the vertebrate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor subunit genes // *J. Mol. Evol.* 2001; 53: 6: 690–702.
3. Costa E. From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABAergic inhibition // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998; 38: 321–350.
4. Mehta A.K. and Ticku M.K. An update on GABAA receptors *Brain Res. - Brain Res.* // *Rev.* 1999; 29: 2/3: 196–217.
5. Carpenter D. NMDA receptors and the molecular mechanisms of excitotoxicity, in *Oxidative Stress at Molecular, Cellular and Organ Levels* / Eds P. Johnson, A. Boldyrev // *Research Signpost. Trivandrum.* 2002: 77–88.
6. Essrich C., Lorez M., Benson J. A. et al. Postsynaptic clustering of major GABAA receptor subtypes requires the gamma 2 subunit and gephyrin // *Nat. Neurosci.* 1998; 1: 7: 563–571.
7. Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: Типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия (обзор) // *Нейрофизиология.* 2002; 34: 1.
8. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E. An overview of preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action // *Epilepsia.* 2000; 41: Suppl 1: 3–9.
9. French J. Clinical efficacy of new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: experience in the United States with three novel drugs // *Epilepsia.* 1996; 37: suppl 2: 23–26.
10. Реестр лекарственных средств России. М. 2008.
11. Кузьмина М.В. Клинический опыт применения топирамата в режиме монотерапии у больных эпилепсией // *Медицинский вестник.* 2007; 14: 399.
12. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: 2008.
13. Sachdeo R., Reife R., Lim P. et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures // *Epilepsia.* 1997; 38: 3: 294–300.
14. AbouKhalil B. and the topiramate YOL study group. Topiramate in the longterm management of refractory epilepsy // *Epilepsia.* 2000; 41: Suppl 1: 72–76.
15. Faught E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience // *Epilepsia.* 1997; 38: Suppl 1: 24–27.
16. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience // *Epilepsia.* 1997; 38: Suppl 1: 28–30.
17. Cross J.H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia.* 2001; 42: 2: 87.
18. Salinas Estabane R. Openlabel study with topiramate monotherapy of newly diagnosed epilepsy in adults [Abstract] // *Neuroscience in action: from clinical dilemma to the therapeutic breakthrough, poster abstract Hamburg, Germany, 2223. March 2002:* 220.
19. Elterman R.D., Glauser T.A., Wyllie E. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children // *Neurology.* 1999; 52: 1338–1344.
20. Albsoul-Younes A.M., Salem H.A., Ajlouni S.F., Al-Safi S.A. Topiramate slow dose titration: improved efficacy and tolerability // *Pediatr Neurol.* 2004; 31: 5: 349–352.
21. Ormrod D., McClellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy // *Paediatr Drugs.* 2001; 3: 4: 293–319.
22. Glauser T.A. Preliminary observation on topiramate in pediatric epilepsies // *Epilepsia.* 1997; 38: Suppl 1: 37–41.
23. Goyal M., O'Riordan M.A., Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome // *J. Child Neurol.* 2004; 19: 8: 588–591.
24. Tassinari C.A. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy // *Epilepsia.* 1996; 37: 763–768.
25. The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. The efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome) // *New Engl. J. Med.* 1993; 328: 29–33.
26. Chiron C., Dulac O., Beaumont D., Palacios L., Pajot N., Mumford J. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms // *J. Child Neurol.* 1991; Suppl 2: 52–59.
27. Watanabe K., Takaesu E., Matsumoto A., Negoro T., Aso K., Furue S., Yamamoto N., Takahashi I. Intractable epilepsy in children // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 1987; Sep: 41(3): 361–363.
28. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность топирамата (топамакса) у больных эпилепсией разного возраста // *Ж. неврол. психиат.* 2006; 6.
29. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diag-

nosed epilepsy // Acta Neurol. Scand. 2003: 107: 3: 165–175.

30. Rosenfeld W.E., Sachdeo R.C. et. al. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment // Epilepsia. 1997: 38: Suppl 1: 34–36.

31. Wheless J.W., Neto W., Wang S. Topiramate, carbamazepine, and valproate in children with newly diagnosed epilepsy: a unique trial design // Neurology. 2001: 56: Suppl 3.

32. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С. и др. Топамакс при моно-терапии эпилепсии // Ж. неврол. психиат. 2004: 104: 8: 35–40.

33. Marson A.G., Appleton R., Baker G.A. et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial // Health Technol. Assess. 2007: 11: 1–134.

34. Lyseng-Williamson K.A., Yang L.P. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy // Drugs. 2007: 67: 2231–2256.

35. BenMenachem E. Preliminary results in primary generalized seizures [Abstract]. Topiramate: Closing the therapeutic gap in epilepsy 3 September 1996. Abstracts of symposium in conjunction with the second European Congress of epileptology: P. 7.

36. Biton V. Preliminary openlabel experience with topiramate in primery generfized seizures // Epilepsia. 1997: 38: Suppl 1: 42–44.

37. Montouris G., Biton V., Rosenfeld W. et al. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during longterm topiramate treatment // Epilepsia. 2000: 41: Suppl 1: 77–81.

38. Shreiner A. Topiramate add-on: clinical experience in 746 patients with epilepsy // Epilepsia. 2002: 43: Suppl 8: 149.

39. Калинин В.В. Новый антиэпилептический препарат Топамакс // Рус. мед. журн. 2002: 25: 1179–1186.

40. Holmes G. Advances in disease modification: protecting the immature brain from neuronal insults // Neuroscience in Action: from Clinical Dilemma to Therapeutic Breakthrough. Conf. Abstr. 22–23 March 2002, Hamburg, Germany. Hamburg. 2002. P. 50.

41. Lee S., Sziklas V., Andermann F. et al. The Effects of Adjunctive Topiramate on Cognitive Function in Patients with Epilepsy // Epilepsia. 2003: 44: 3: 339–348.

42. Авакян, Г.Н., Бадалян, О.Л., Бойко, А.Н., Бурд С.Г. Опыт применения топамакса в режиме монотерапии при эпилепсии в поликлинических учреждениях. // Ж. неврол. психиат. 2005: 2.

43. Lyons K.E. et al. Benefit and risks of pharmacological treatment for essential tremor // Drug Saf. 2003: 26: 461–481.

44. Залялова З.А., Латыпова Г.Р. Топирамат в лечении эссенциального тремора. // Ж. неврол. психиат. 2008: 108: 11: 39–42.

45. Ketter T., Post R., Theodore W. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // Neurology. 1999: 53: Suppl 2: 53–67.

46. Hussain M.Z., Chaudry Z.A., Hussain S. Topiramate in treatment refractory bipolar depression // Bipolar Disord. 2001: 3: 1: 43.

47. Calabrese J., Shelton M., Keck P. et al. Topiramate in severe treatment-refractory mania [Abstract] // Proc. 151st Ann Meet American Psychiatric Association. 1998: 121–122.

48. Vieta E. Anticonvulsants and bipolar disorder: impact on mood and body weight // Neuroscience in action: from clinical dilemma to therapeutic breakthrough, Hamburg, Germany, 2223 march 2002 Programme and abstract book: P. 40.

49. Федин А.И., Генералов В.О., Мишнякова Л.П. Топирамат в лечении эпилепсии у взрослых. // Вестник эпилептологии. 2006: 1: 3–5.

50. Loiseau P. Tolerability of newer and older antiepileptic drugs: a comparative review // CNS Drugs. 1996: 6: 148–166.

51. Shorvon S., Stefan H. Overview of the Safety of newer antiepileptic drugs // Epilepsia. 1997: 38: Suppl 1: 45–51.

52. Stephen D. Silberstein, Walter Neto, Jennifer Schmitt, David Jacobs, for the MTGR-001 Study Group. Топирамат в профилактике мигрени: результаты крупного контролируемого исследования (реферат). // Кардиология. 2004: 14: 91.

53. Rudenko A. The pilot study of topiromate for alcohol withdrawal syndrome / E. Krupitsky, A. Rudenko, E. Zvartau, T. Slavina, A Grinenko // Alcohol and Alcoholism. 2003: 38: 5: 508 – 509.

54. Руденко А.А. Антиглутаматергические препараты в терапии алкогольного абстинентного синдрома: двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование ламотриджина, мемантина и топирамата / Е.М. Крупницкий, А.А. Руденко, А.М. Бураков, Э.Э. Звартау, Т.Ю. Славина, А.Я. Гриненко, Д.Х. Кристалл. Тезисы Международного рабочего совещания «Фармакотерапия наркоманий: фундаментальные и клинические исследования». СПб. 2003: 13–14.

55. Sander J. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy // Epilepsia. 1997: 38: Suppl 1: 56–58.

56. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня // Ж. неврол. психиат. 2004: 104: 8: 28–34.

57. Guberman A.H., Besag F.M.C., Brodie M.J. et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children // Epilepsia. 1999: 40: 985–991.

58. Latini G., Verrotti A., Manco R. et al. Topiramate : its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy // Mini Rev. Med. Chem. 2008: 8: 10–23.

Бланк бесплатной подписки на журнал
«Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: info@fireyed.ru					

