

# ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИРАМАТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

*А.А. Холин<sup>1,2</sup>, Н.Н. Заваденко<sup>1</sup>, Е.С. Ильина<sup>2</sup>, И.Д. Федонюк<sup>2</sup>, Л.М. Колтакчи<sup>2</sup>, В.С. Халилов<sup>1</sup>, Е.С. Косякова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва.

<sup>2</sup> Отделение психоневрологии № 2, ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава РФ, г. Москва.

## **Введение.**

Антиэпилептический препарат топирамат рекомендован в качестве средства монотерапии эпилепсии у взрослых и детей старше 2 лет, включая пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, а также в составе комбинированной терапии пациентам старше 2 лет с фокальными приступами и генерализованными тонико-клоническими приступами и для лечения приступов при синдроме Леннокса -Гастро. Топирамат по своему химическому составу относится к группе сульфамат-замещенных моносахаридов. Препарат обладает комплексным механизмом действия: блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона, повышает активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов, модулирует активность самих ГАМК А-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности каинат / АМПК-рецепторов к глутамату, а также угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. Многочисленные международные [1-5] и российские исследования [6-12] доказали эффективность и сравнительную безопасность применения топирамата для лечения большинства форм эпилепсии.

## **Цель исследования**

Проведение оценки эффективности и безопасности топирамата у больных эпилепсией детей и взрослых в зависимости от возраста и формы эпилепсии.

## **Материалы и методы.**

В исследование включены 597 пациентов, получавших топирамат в качестве антиэпилептической терапии (302 мужского и 295 женского пола) в возрасте от 2 до 57 лет, проходивших обследование и лечение на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в отделении психоневрологии и эпилепсии № 2 РДКБ за 10-летний период 2002-2012 гг.

Всем пациентам для диагностики эпилепсии и дальнейшей оценки качества антиэпилептической терапии проводились видео-ЭЭГ-мониторирование в динамике, которое наряду с фиксацией состояния бодрствования и проведения стандартных функциональных проб также включало запись сна. Исследования были проведены посредством приборов видео-ЭЭГ-мониторинга «Энцефалан-видео» РМ-ЭЭГ-19/26 «Энцефалан-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог) на базе отделения ПНО-2 РДКБ, а также Grass-Telefactor Beehive и Aura (США) в МЦ «Невромед-Клиника».

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям: 1) полное прекращение приступов (наступление клинической ремиссии); 2) высокая эффективность - урежение эпилептических приступов более чем на 50%; 3) низкая эффективность - отсутствие урежения приступов или урежение менее чем на 50%; 4) аггравация - учащение эпилептических приступов более чем в 2 раза или появление новых типов эпилептических приступов, с уходом данного эффекта на фоне отмены АЭП или снижения его дозы (в случае дозозависимой аггравации). Общая эффективность препарата оценивалась суммацией первых двух групп. Также оценивалось удержание на данном препарате более 1 года.

## **Результаты.**

В группе обследованных 597 пациентов топирамат показал свою эффективность у 66,2% пациентов

(n=395). Низкая эффективность отмечалась у 26,8% (n=160) пациентов. Агравация наблюдалась у 7% (n=42) пациентов. Показатель удержания на терапии >1 года составил 61,8% (n=369). Высокая эффективность у детей от 2 до 3 лет (n=134) отмечалась в 53,8% случаев (n=72), низкая эффективность - у 34,3% (n=46), агривация - у 11,9% (n=16); в группе детей от 3 лет до 7 лет (n=253) высокая эффективность наблюдалась у 59,7% (n=151), низкая - у 32% (n=81), агривация - у 8,3% (n=21); в педиатрической популяции старше 7 лет (n=132) высокая эффективность отмечена у 81,8% (n=108), низкая - у 15,2% (n=20) и в 3% случаев наблюдалась агривация (n=4), во взрослой популяции старше 18 лет (n=78) препарат был эффективен у 82,1% (n=64), низкая эффективность отмечена у 16,6% (n=13) и агривация наблюдалась лишь у 1,3% (n=1). Возрастное распределение эффекта применения топирамата отражено в таблице 1.

**Таблица 1**

**Возраст-зависимый эффект и безопасность применения топирамата в наблюдаемой популяции пациентов с эпилепсией (n=597)**

Возраст	Всего (n)	М	Ж	Ремиссия	Урежение	Без эффекта	Агривация	Прочие побочные эффекты
2-3 года	134	68	66	27 (20,2%)	45 (33,6%)	46 (34,3%)	16 (11,9%)	19 (14,2%)
>3-7 лет	253	136	117	69 (27,3%)	82 (32,4%)	81 (32%)	21 (8,3%)	30 (11,8%)
>7-18 лет	132	64	68	72 (54,5%)	36 (27,3%)	20 (15,2%)	4 (3%)	19 (7,5%)
>18 лет	78	34	44	35 (44,9%)	29 (37,2%)	13 (16,6%)	1 (1,3%)	3 (1,3%)
В целом	597	302	295	203 (34%)	192 (32,2%)	160 (26,8%)	42 (7%)	71 (11,4%)

Выявленные формы эпилепсии у пациентов, получавших топирамат, и оценка эффекта применения топирамата в зависимости от формы эпилепсии отражены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Эффект применения топирамата в зависимости от формы эпилепсии в наблюдаемой популяции пациентов (n=597)**

Формы эпилепсии	Всего (n)	М	Ж	Ремиссия	Урежение	Без эффекта	Агривация
ИГЭ с изолированными генерализованными судорожными приступами (ГСП)	19	5	14	18	-	1	-
Ювенильная абсансная эпилепсия (ЮАЭ)	4	-	4	2	2	-	-
Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)	10	4	6	5	3	2	-
Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) + ГСП	1	-	1	-	-	-	1
Синдром Тассинари	1	-	1	-	1	-	-
Синдром Дживонса	4	1	3	2	1	1	-
Аутосомно-доминантная лобная эпилепсия (АДЛЭ)	1	1	-	1	-	-	-
Роландическая эпилепсия	18	6	12	10	1	7	-

Семейная височная эпилепсия	1	1	-	1		-	-
ФЭДСИМ-ДЭПД	9	7	2	4	1	2	2
Синдром Панайотопулоса	1	1	-	-	1	-	-
Идиопатическая затылочная эпилепсия (форма Гасто)	12	7	5	4	2	5	1
Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами	1	-	1	1	-	-	-
Симптоматическая/криптогенная лобная эпилепсия	4	1	3	-	1	2	1
Симптоматическая/криптогенная височная эпилепсия	189	108	81	52	69	51	17
Симптоматическая/криптогенная теменная эпилепсия	148	68	80	66	53	24	5
Симптоматическая/криптогенная затылочная эпилепсия	10	5	5	4	3	1	2
Синдром Веста	37	21	16	21	8	6	2
Синдром Драве	6	4	2	2	3	1	-
Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (ЗМПМ)	4	1	3	-	3	1	-
Синдром Кожевникова - Расмуссена	1	1	-	-	-	1	-
Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии (ПМЭ)	3	1	2	-	1	2	-
Синдром гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии (синдром ННЕ)	12	7	5	-	2	9	1
Парциальная эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (PE-MISF)	3	3	-	-	2	1	-
Тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (SE-MISF)	19	8	11	6	6	5	2
Синдром Леннокса - Гасто	43	22	21	-	12	26	5
Атипичная роландическая эпилепсия (синдром псевдо-Леннокса)	11	6	5	2	5	4	-
Синдром Ландау - Клеффнера	2	2	-	-	1	1	-
Эпилепсия с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES)	12	4	8	2	3	6	1
Когнитивные эпилептиформные дезинтеграции с электрическим статусом медленноволнового сна (КЭД с ESES)	11	7	4	-	8	1	2
ИТОГО:	597	302	295	203	192	160	42

Также в ходе исследования проведена оценка встречаемости побочных эффектов [ПЭ], наблюдавшихся на фоне терапии топираматом. Следует подчеркнуть, что аггравационный эффект топирамата оценивался отдельно от других негативных эффектов в структуре оценки эффективности антиэпилептической терапии. С учетом наличия эффекта снижения веса в качестве прямого действия топирамата как средства для похудения и коррекции веса, в качестве побочного действия оценивалась лишь анорексия либо утрата веса более чем за рамки двух перцентилей от средней возрастной нормы. Побочные эффекты отмечались у 71 из 597 пациентов (11,9%), в том числе у 8 пациентов на фоне ремиссии и 26 пациентов с существенным урежением эпилептических приступов, а также у 9 пациентов с аггравацией приступов. ПЭ отмечались у 17 пациентов на

монотерапии, а у 54 - на фоне комбинированной терапии (из 2 препаратов - у 35 пациентов, 3 - у 17 пациентов и 4 - у 2 детей). ПЭ у детей в возрасте от 2 до 3 лет возникали в 14,2% случаев (19 из 134), в возрасте старше 3 лет до 7 лет - в 11,8% (30 из 253), в возрасте старше 7 лет и до 18 лет - в 7,5% (19 из 252) и только в 3,8% случаев у взрослых пациентов (3 из 78). У 29 пациентов отмечался единственный побочный эффект, а у 42 - комбинация из нескольких вариантов побочных эффектов (от 2 до 5 вариантов).

Выявленные негативные эффекты на фоне терапии топираматом были отражены в таблице 3.

**Таблица 3**  
**Побочные эффекты терапии топираматом, выявленные в обследуемой популяции пациентов (n=597)**

<b>Варианты побочных эффектов</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Вялость, сонливость	31	5,2%
Анорексия, значительная утрата веса	24	4%
Гиперактивное поведение, психомоторное возбуждение	14	2,3%
Агрессивное поведение	11	1,8%
Атаксия	7	1,2%
Аллергические реакции	6	1%
Регресс речевой продукции	5	0,8%
Ухудшения памяти	5	0,8%
Гиперсаливация	5	0,8%
Рвота	5	0,8%
Метаболический ацидоз	4	0,7%
Утрата моторных навыков	3	0,5%
Дневной энурез	3	0,5%
Галлюцинации	3	0,5%
Головная боль	3	0,5%
Депрессия	3	0,5%
Боли в животе	2	0,3%
Энкопрез	1	0,2%
Фосфатурия	1	0,2%
Оксалурия	1	0,2%
Инверсия сна	1	0,2%
Токсический гепатит	1	0,2%
Диарея	1	0,2%
Заикание	1	0,2%
<b>Всего пациентов с побочными эффектами*</b>	<b>71</b>	<b>11,9%</b>

\* У одного пациента могло отмечаться сочетание нескольких побочных эффектов.

### Обсуждение.

Учитывая особенность изучаемой популяции пациентов, где большинство составляли склонные к фармакорезистентности симптоматические фокальные детские формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии, общая эффективность топирамата (66,2%) была несколько ниже, чем в ряде других исследований - 72% [11] и 85% [1].

В группе идиопатических генерализованных форм эпилепсии (ИГЭ) топирамат показал высокую эффективность, наиболее выраженную у пациентов с изолированными генерализованными судорожными приступами (клонико-тонико-клоническими) - достигалась ремиссия у 18 из 19 пациентов (94,7%); при этом у 14 пациентов - в монотерапии и у 4 - в комбинациях с депакином (1), суксилепом (1), ламикталом (1) и кеппррой (1). Высокая эффективность топирамата при ИГЭ (до 100%) подтверждается, в частности, данными исследования К.Ю. Мухина и соавт. (2008) [11]. Эффективность топирамата при ЮМЭ была несколько ниже и достигала 80% (рис. 1). Обращает внимание значительное преобладание лиц женского пола, получавших топирамат при ИГЭ, что было обусловлено предпочтением выбора именно топирамата девушками, страдающими ИГЭ, из-за эффекта снижения веса и коррекции фигуры. Топирамат не оказывает отрицательного влияния на эндокринные функции, а также снижает избыточную массу тела, что делает его одним из препаратов выбора у лиц женского пола (Резолюция совета экспертов о применении топамакса, РПЭЛ, 2011). При ДАЭ с ГСП наблюдалась дозозависимая аггравация типичных абсансов на монотерапии топираматом в дозе, превышавшей 6 мг/кг/сутки, в то время как наблюдался позитивный эффект в контроле над клонико-тонико-клоническими приступами.

### Рисунок 1

ЭЭГ пациента 3.А., 25 лет. Отмечаются группы диффузных и генерализованных пик- и полипиковых разрядов с клиническими проявлениями в виде эпилептических миоклоний век. Диагноз: ювенильная миоклоническая эпилепсия. В дальнейшем клиническая ремиссия была достигнута на фоне монотерапии топамаксом.



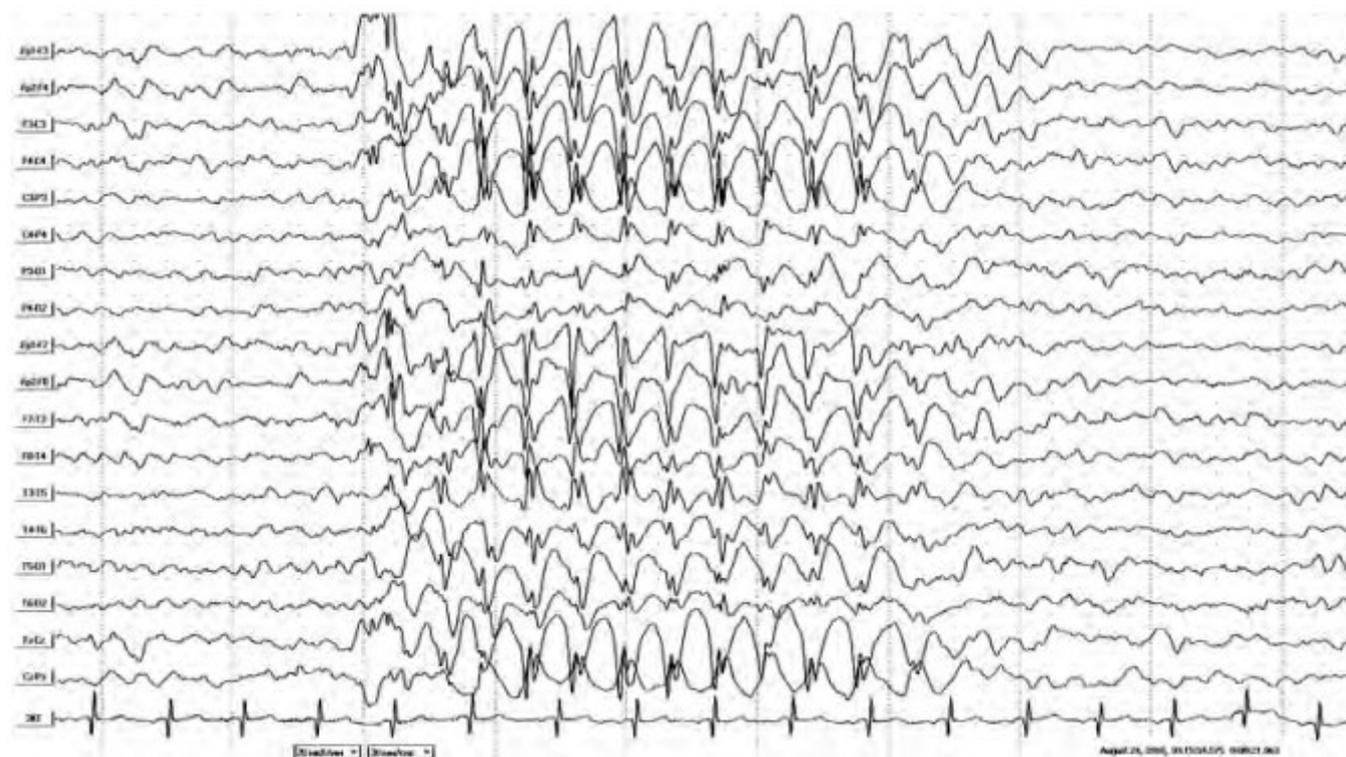
Эффективность топирамата в группе идиопатических фокальных эпилепсий с эпилептиформными разрядами типа ДЭРД («доброкачественные эпилептиформные разряды детства») была существенно ниже, чем в группе ИГЭ, - в целом у 22 из 38 детей (57,4%), в т.ч. при роландической эпилепсии - у 61,1%. Высокий эффект в виде стойкой ремиссии отмечен в случаях аутосомно-доминантной лобной эпилепсии, семейной височной эпилепсии и идиопатической затылочной

формы Гасто. При идиопатической фокальной форме с псевдогенерализованными приступами был отмечен наименьший эффект (25%), равный вероятности аггравации псевдогенерализованных атипичных абсансов. Эффект при синдроме Панайотопулоса был отмечен лишь в половине случаев, а у одного из 12 пациентов топирамат вызвал аггравацию приступов.

В группе симптоматических / криптогенных фокальных форм эпилепсии эффективность топирамата в целом составила 71,9% (у 276 из 384 пациентов), при лобной форме - 64,4% (у 121 из 188), при височной - 80,4% (у 119 из 148), теменной - 70% (у 7 из 10) и затылочной форме эпилепсии - 78,4% (у 29 из 37 пациентов). Следует подчеркнуть, что на фоне высокой эффективности топирамата при фокальной лобной эпилепсии у взрослых пациентов и детей старшего возраста, при той же форме у детей раннего возраста нередко отмечалась аггравация эпилептических приступов (преимущественно по типу псевдогенерализованных миоклонических и атипичных абсансов). Данный факт, вероятно, обусловлен процессами созревания рецепторного аппарата мембран нейронов. В частности, топирамат в группе детей раннего возраста нередко аггравировал феномен вторичной билатеральной синхронизации, в то время как у детей постарше и у взрослых - напротив, подавлял данный феномен и являлся препаратом выбора в лечении лобной эпилепсии с вторичной билатеральной синхронизацией (ВБС) в мототерапии, а также составе рациональной комбинированной терапии (рис. 2).

## Рисунок 2

ЭЭГ больной Н.И., 7 лет. Псевдогенерализованный атипичный абсанс правополушарного лобного генеза. Диагноз: детский церебральный паралич, гипотонически-астатическая форма. Симптоматическая лобная эпилепсия с вторично-генерализованными, левосторонними гемиклоническими приступами и атипичными абсансами. Клиническая ремиссия в дальнейшем была достигнута на фоне комбинированной терапии топамакс + депакин + суксилеп.

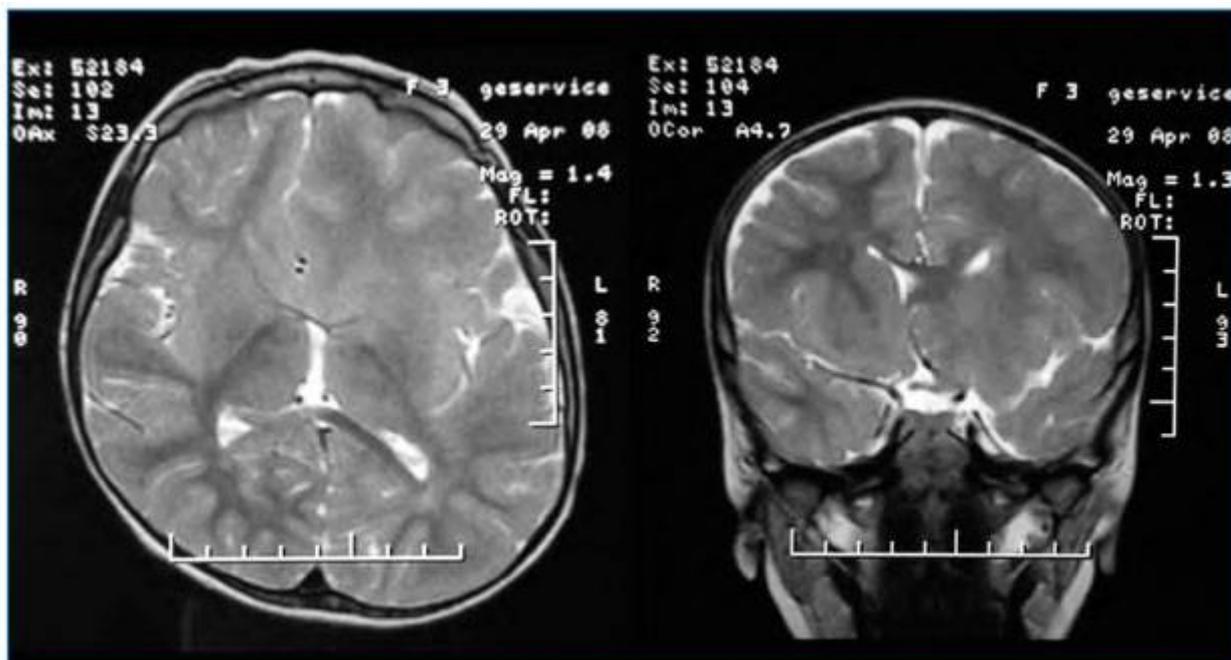


Следует заметить, что топирамат хорошо зарекомендовал себя как антиэпилептический препарат выбора при церебральных дисгенезиях, включая фокальные кортикальные дисплазии, а также диффузных аномалиях развития, изолированных и в структуре нейрокожных синдромов. Позитивный эффект применения топирамата при туберозном склерозе был отмечен в исследовании Дорофеевой М.Ю. и соавт. (2005) [9]. Топирамат играет важную роль для сдерживания приступов у пациентов, являющихся кандидатами на хирургическое вмешательство, так как таким пациентам не рекомендуется терапия вальпроатами с целью снизить вероятность повышенной кровоточивости во

время операции. В нашем исследовании у девочки с гемимегалэнцефалией (рис. 3а и 3б) была достигнута клиническая ремиссия на фоне комбинации топамакса и кеппры.

### Рисунок 3а

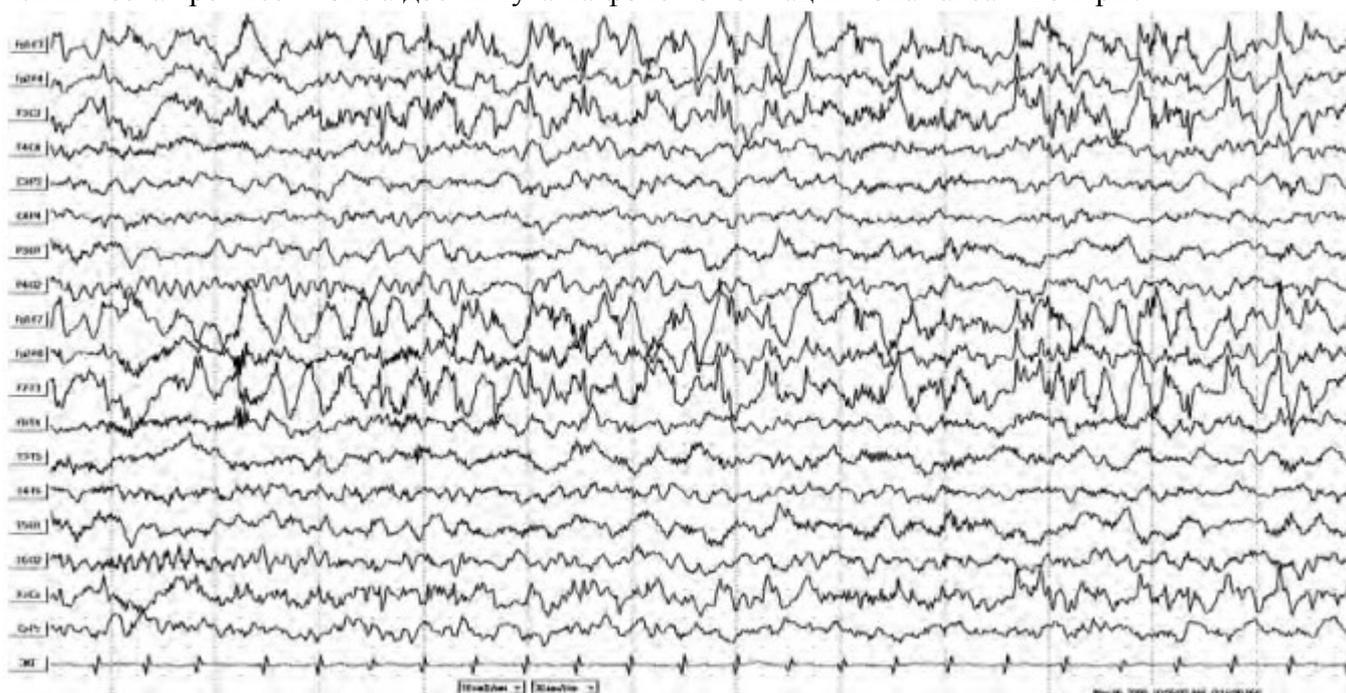
МРТ больной Д.У., 3 года. Гемимегалэнцефалия левой гемисферы, выраженной преимущественно по лобарному (переднему квадрантному) типу с максимумом диспластических изменений в левой лобной доле.



### Рисунок 3б

Запись ЭЭГ в состоянии бодрствования больной Д.У., 3 года 2 мес. Продолженная региональная эпилептиформная активность левополушарного лобного генеза в виде групп спайков, острых волн, пик-, полипик-волновых и других сложных полифазных комплексов в сочетании с продолженным замедлением. Отмечается также эффект вторичной билатеральной синхронизации на лобные отделы здоровой гемисферы.

В клинике - правосторонние фокальные моторные гемиконвульсивные приступы с парезом Тодда. Клиническая ремиссия была достигнута на фоне комбинации топамакса и кеппры.



В структуре эпилептических энцефалопатий топирамат способствовал урежению приступов в 75% случаев синдрома Драве, а в комбинированной терапии симптоматического варианта синдрома Веста был эффективен у 83,3% детей, включая 33,3% ремиссии. Эти показатели близки к данным М.Ю. Дорофеевой с соавт. (2005), свидетельствующим об 78% эффективности топирамата при резистентных детских формах эпилепсии [9]. В нашем исследовании при синдроме Леннокса - Гасто улучшение клинической картины на фоне комбинированной терапии с применением топирамата наступает у 63,6% пациентов, а при такой фармакорезистентной форме эпилепсии, как тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (SE-MISF) или синдром Марканда - Блюме - Отахара, - у 27,9% детей (но, к сожалению, без достижения полной клинической ремиссии приступов). Однако следует подчеркнуть, что учитывался опыт применения топирамата у детей старше 2 лет.

Аггравация под влиянием топирамата, согласно данным Мухина К.Ю. и соавт. (2008) [11], составляла 4 и 10% по данным Сивковой С.Н. и соавт. (2008) [12]. В нашем исследовании эта цифра составила 7% (у 42 из 597 пациентов), при этом у 8 пациентов (1,3%) аггравация была дозозависимой, что требовало коррекции дозировки препарата, а не его полной отмены.

Частота встречаемости побочных эффектов 11,9% (n=71) не превышала показатели схожих исследований 14% (Мухин К.Ю. и соавт., 2008), 15% (Сивкова С.Н. и соавт., 2008) и 17% (Дорофеева М.Ю. и соавт., 2005), что свидетельствует о хорошей переносимости препарата у большинства пациентов.

### **Заключение.**

Таким образом, топирамат продемонстрировал высокую эффективность в терапии идиопатических генерализованных форм эпилепсии, особенно формы с изолированными ГСП (94,7%), и при симптоматических/криптогенных фокальных формах эпилепсии (71,9%). Также топирамат может быть полезен в качестве дополнительного антиэпилептического препарата в комбинированной терапии эпилептических энцефалопатий. По мере увеличения возраста пациентов наблюдается повышение эффективности топирамата, в то время как аггравационный риск существенно снижается. Пик аггравационного потенциала наблюдается в популяции раннего детского возраста (11,9%), в то время как максимум эффективности (82,1%) и минимум аггравации (1,3%) наблюдается у взрослых пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Glauser T.A, Dlugos D.J., Dodson W.E., Grinspan A, Wang S., Wu S.C.; EPMN-106/INT-28 Investigators. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents // J. Child Neurol., 2007, .vol. 22 (6), p. 693-9.
2. Guerrini R., Carpay J., Grosej J., van Oene J., Schreiner A, Lahaye M., Schwalen S.; TOP-INT-51 Investigators Group. Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting // Seizure, 2005, vol. 14 (6), p. 371-80.
3. Labate A, Siniscalchi A, Mumoli L., Aguglia U., Quattrone A, Gambardella A Topiramate and temporal lobe epilepsy: an open-label study // Epileptic Disord., 2012, vol. 14 (2), p. 163-6.
4. Puri V, Ness S., Sattaluri S.J., Wang S., Todd M., Yuen E., Eerdeken M., Nye J.S., Manitpisitkul P., Shalayda K., Ford L. Longterm open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures // J. Child Neurol., 2011, vol. 26 (10), p. 1271-83.
5. Valencia I., Fons C., Kothare S.V, Khurana D.S., Yum S., Hardison H.H., Legido A. Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old // J. Child Neurol., 2005, vol. 20 (8), p. 667-9.
6. Балакирева Е.А., Неретина А.Ф., Иващенко О.В. Опыт применения топамакса в лечении эпилепсии у детей раннего возраста // Русский журнал детской неврологии, 2008, т. 3, вып. 4, с. 3-7.
7. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Гусев Е.И. Опыт применения Топамакса: клинические и фармакоэкономические аспекты // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2005, т. 107, № 12, с. 40-44.
8. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю., Петрухин А. С. Применение топирамата в комбинированной терапии злокачественных эпилептических энцефалопатий с дебютом в неонатальном периоде // Русский журнал детской неврологии, 2006, т. 1, вып. 2, с. 10-14.
9. Дорофеева М.Ю., Ермаков А.Ю., Белоусова Е.Д. Эффективность топирамата (топамакса) в лечении резистентной эпилепсии у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2005, т. 105, № 11, с. 21-23.
10. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б., Соборнова А.М. Топамакс при монотерапии эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2004, т. 104/ 8, с. 35-40.
11. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Мухина Л.Н., Петрухин А.С. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых // Русский журнал детской неврологии, 2008, т. 3, вып. 2, с. 3-48.
12. Сивкова С.Н., Прусаков В.Ф., Зайкова Ф.М. Топирамат в лечении эпилепсии у детей раннего возраста // Русский журнал детской неврологии, 2008, т. 3, вып. 4, с. 7-16.