

Е.А. Труфанов

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

## Топирамат: спектр возможностей применения

В статье приведены данные об эпидемиологии, этиопатогенезе, клинических проявлениях, диагностике, а также подходах к лечению пациентов с эпилепсией, мигренью, эссенциальным тремором как одними из наиболее частых неврологических заболеваний. Описаны результаты исследований, свидетельствующие о клиническом улучшении при этих состояниях на фоне терапии топираматом. Показаны возможности и рекомендуемые дозы его применения в лечении эпилепсии у взрослых и детей, профилактике приступов мигрени у взрослых, а также при эссенциальном треморе.

**Ключевые слова:** эпилепсия, мигрень, эссенциальный тремор, топирамат.

### Эпилепсия

Эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов, а также нейробиологическими, когнитивными, психическими и социальными нарушениями (Fisher R.S. et al., 2005).

Частота развития эпилепсии находится в пределах 0,28–0,53 на 1 тыс. населения (Мартинюк В.Ю. та співавт., 2015). При этом более 1 млн ежегодно возникающих в мире эпилептических припадков приходится на детский возраст (Коноплянко Т.В., 2013). В общей сложности эпилепсией страдают по меньшей мере 100 млн человек во всем мире, значительная часть которых не получают надлежащего лечения (Reynolds E.H., 2000). Риск смерти при эпилепсии в 2–3 раза превышает таковой в общей популяции, что в значительной мере связано с этиологией заболевания (цереброваскулярные заболевания, опухоль мозга), несчастными случаями во время приступов, а также феноменом внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (Sudden Unexpected Death in Epilepsy — SUDEP) (Мартинюк В.Ю. та співавт., 2015).

С позиций нейрогенетики все эпилепсии подразделяют на моногенные заболевания, заболевания с наследственной предрасположенностью и заболевания, в этиологии которых наследственные факторы исключить нельзя, но при этом важную роль могут играть экзогении (травма, гипоксия — ишемия и др.). Наибольший интерес нейрогенетиков вызывают генерализованные идиопатические эпилепсии, при которых отсутствуют другие причины, кроме генетических. Известно 5 моногенно наследуемых форм: доброкачественные семейные судороги новорожденных, генерализованная эпилепсия с фебрильными припадками, лобная эпилепсия с ночными пароксизмами, доброкачественные семейные инфантильные судороги, парциальная эпилепсия с нарушением слуха. При этих формах картированы гены, мутация которых приводит к возникновению заболеваний. Другие формы генерализованных эпилепсий не являются моногенными, определяют более сложное наследование (Коноплянко Т.В., 2013).

Выделяют простые и сложные парциальные, или фокальные, припадки.

Простые парциальные припадки, в отличие от сложных, не сопровождаются нарушением сознания. Их проявления многообразны и зависят от того, в какой области коры головного мозга возникла эпилептическая активность. При простых моторных парциальных припадках клонические судороги развиваются в отдельной части тела, например руке или лице, и могут распространяться на соседние области тела (джексоновские припадки). Тонические припадки характеризуются напряжением мышц (без клонических движений) или формированием вынужденной позы (например поворотом головы или глаз). После моторного припадка возможна временная слабость мышц, вовлеченных в припадок (постикталный паралич Тодда).

Сложные парциальные припадки сопровождаются нарушением сознания. При этих припадках эпилептическая активность возникает в ограниченной зоне головного мозга, затем распро-

страняется на участки, регулирующие внимание и сознание. В типичном случае больной внезапно замирает, бессмысленно уставившись в одну точку, затем развиваются автоматизмы (например причмокивание или жевание). В некоторых случаях больные продолжают совершать сложные действия, например едут на велосипеде. Во время сложного парциального припадка человек не реагирует на внешние стимулы, контакт с ним обычно нарушен в течение 30–90 с. После припадка часто сохраняются спутанность сознания и сонливость. Пациенты не помнят, что происходило с ними во время припадка, но иногда запоминают события, предшествующие ему.

Диагностика эпилепсии должна быть направлена на выявление формы, этиопатогенетических особенностей заболевания и типа приступов.

Больные эпилепсией могут испытывать серьезные трудности в социальной активности и повседневной жизни, тем не менее до 70% из них могут жить нормальной жизнью при условии своевременного надлежащего лечения и ухода (Марценковский И.А., Марценковская И.И., 2015).

Одним из широко применяемых противоэпилептических средств является топирамат, который выпускают в таблетках по 25 и 100 мг. Фармакологические свойства препарата заключаются в:

- блокировании натриевых каналов и угнетении возникновения повторных потенциалов действия на фоне длительной деполаризации мембраны нейрона;
- повышении активности гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) относительно некоторых подтипов ГАМК-рецепторов, модуляции их способности индуцировать поток ионов хлора в нейроны;
- препятствии активации каинатом чувствительности специфических рецепторов к глутамату;
- отсутствии влияния на N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы (Компендиум — лекарственные препараты, 2017).

Топирамат применяют в качестве монотерапии у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией или для перехода на монотерапию у пациентов с эпилепсией, а также как дополнительную терапию у взрослых и детей в возрасте >2 лет при парциальных или генерализованных тонико-клонических приступах и эпилептических приступах на фоне синдрома Леннокса — Гасто. Препарат представляет интерес прежде всего в случаях, когда парциальные приступы рефрактерны к терапии. В исследованиях продемонстрирована эффективность его применения в дозе 200–600 мг/сут в отношении этого типа приступов. Дальнейшее повышение дозы не приводило к уменьшению числа регистрируемых приступов, однако увеличивало выраженность побочных эффектов. Таким образом, оптимальная доза, уменьшавшая число приступов на 50%, по мнению большинства ученых, составляет 400 мг/сут.

Результаты исследования эффективности топирамата при парциальных приступах у детей и подростков (возраст 1 год–16 лет) указывают на уменьшение числа приступов на 35% (Faught E.,

2007). Международная ассоциация детских неврологов (International Child Neurology Association — ICNA) рекомендует топирамат в качестве терапии первой линии для лечения при генерализованных тонико-клонических приступах, миоклонических приступах, синдроме Драве, синдроме Леннокса — Гасто, миоклонически-астатической эпилепсии. В качестве препарата второй линии эта организация рекомендует топирамат для терапии у пациентов с абсансами, тоническими и атоническими приступами, с детской и ювенильной абсансной эпилепсией, ювенильной миоклонической эпилепсией, роландической и затылочной эпилепсией, инфантильными спазмами, синдромом Ландау — Клеффнера, синдромом Патри (Омельяненко А.А., Евтушенко С.К., 2012).

## Мигрень

Мигрень — распространенное неврологическое заболевание, характеризующееся эпизодическими или регулярными, как правило, односторонними, приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера.

Распространенность мигрени среди взрослого населения во всем мире составляет около 10% (Jensen R., Stovner L.J., 2008). Женщины примерно в два раза чаще страдают от мигрени, чем мужчины, что объясняется гормональными факторами. По данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень внесена в список 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов (Международное общество головной боли, 2003; Всемирная организация здравоохранения, 2016).

Точный патофизиологический механизм развития мигрени не до конца установлен. Решающую роль отводят изменениям энергетического метаболизма головного мозга и процессам активизации в центральной нервной системе. Перевозбуждению мозга могут способствовать различные факторы, например низкая концентрация глутамата, митохондриальные нарушения, дисфункции, связанные с оксидом азота, или дисфункции кальциевых каналов. При острых приступах предполагается, что распространение кортикального торможения или подобных деполяризационных событий активизирует центры ствола мозга, что приводит к деполяризации восходящих и нисходящих ноцицептивных и антиноцицептивных путей, дилатации перименингеальных сосудов и нейрогенному воспалению. Повторяющееся или постоянное перевозбуждение мозга может нарушать стимуляцию ноцицептивных и/или антиноцицептивных путей, результатом чего является центральная активация, что приводит к развитию хронической мигрени (Сидоренко И., 2016).

Доказана значительная роль генетических факторов в развитии мигрени, особенно с наличием ауры (Piane M. et al., 2007). Приступ мигрени могут спровоцировать стресс, нервное или физическое перенапряжение, нарушения сна, прием определенной пищи или алкоголя, погодный фактор, применение гормональных контрацептивов.

Мигрень проявляется периодически повторяющимися приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, которая локализуется преимущественно в одной половине головы (в основном имеют лобно-височную локализацию), и в большинстве случаев сопровождающимися тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, сонливостью, вялостью после приступа (Международное общество головной боли, 2003). Продолжительность приступа составляет от нескольких часов до 2–3 дней, частота может варьироваться от 1 раза в год до 1 раза в неделю (Всемирная организация здравоохранения, 2016).

Выделяют две основные формы мигрени:

- без ауры — характеризуется приступами головной боли со специфическими сопровождающими симптомами;
- с аурой — характеризуется локальными неврологическими симптомами, обычно предшествующими или сопровождающими головную боль. За несколько часов или даже суток до приступа могут возникнуть предвестники головной боли, а также симптомы после приступа (гипер- или гипоактивность, депрессия, желание есть определенные продукты, повторная зевота и др.) (Международное общество головной боли, 2003). Согласно Международной классификации головных болей 2-го пересмотра, диагностическими критериями мигрени без ауры являются:

А. По меньшей мере 5 приступов, соответствующих критериям В–D.

В. Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении).

С. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик:

- односторонняя локализация;
- пульсирующий характер;
- интенсивность боли от средней до значительной;
- головная боль ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности.

D. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:

- тошнота и/или рвота;
- фото- или фонофобия.

E. Не связана с другими причинами (нарушениями).

Диагностическими критериями мигрени с аурой являются:

A. По меньшей мере два приступа, соответствующих критерию В.

В. Мигренозная аура, соответствующая критериям В и С для одного из типов:

- типичная аура с мигренозной головной болью;
- типичная аура с немигренозной головной болью;
- типичная аура без головной боли;
- семейная гемиплегическая мигрень;
- спорадическая гемиплегическая мигрень;
- мигрень базиллярного типа.

С. Не связана с другими причинами (нарушениями) (Международное общество головной боли, 2003).

Цель лечения при мигрени — облегчить состояние и улучшить качество жизни пациентов посредством сокращения частоты приступов, их тяжести, продолжительности и нетрудоспособности во время/между приступами.

Лечение включает:

- устранение средовых и психосоциальных факторов, способствующих возникновению/усугублению головной боли;
- адекватную терапию для купирования острых приступов;
- обязательное профилактическое лечение при высокой частоте приступов, значительной их интенсивности, тяжелых проявлениях ауры.

Несмотря на достижения в терапии мигрени, заболевание остается труднокурабельным. Надлежащее профилактическое лечение получают не более 1/3 пациентов. В то же время некоторые лекарственные средства показали достаточную эффективность в менеджменте мигрени. Одним из таких препаратов является топирамат. По результатам исследований, препарат в дозе 50–200 мг/сут способствует значительному снижению частоты приступов мигрени у взрослых, при этом эффект может сохраняться даже после прекращения приема (Shaygannejad V. et al., 2006; Gupta P. et al., 2007; Ashtari F. et al., 2008; Zesiewicz T.A., Kuo S.H., 2015).

По результатам трех рандомизированных контролируемых мультицентровых исследований (MIGR-001, MIGR-002 и MIGR-003) установлено, что у 46,3% пациентов, принимавших топирамат, количество приступов мигрени уменьшилось на 50%, у 6% — приступы прекратились полностью. Согласно результатам наблюдения пациентов с мигренью в отдаленный период (через 6 мес от начала приема топирамата), выявлено прогрессивное снижение частоты приступов с увеличением длительности приема препарата (Brandes J.L. et al., 2004; Diener H.C. et al., 2004; Silberstein S.D. et al., 2004).

Эффективность топирамата (50 мг/сут), пропранолола (80 мг/сут) и вальпроевой кислоты (400 мг/сут) в отношении частоты возникновения головной боли, ее интенсивности и продолжительности в целом сопоставима (Shaygannejad V. et al., 2006; Ashtari F. et al., 2008).

Наиболее распространенные побочные явления терапии топираматом — парестезии, слабость, отсутствие аппетита, тошнота — как правило, возникают при применении в высоких дозах, обычно проявляются в первые 2 мес лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно.

## Эссенциальный тремор

Эссенциальный тремор (ЭТ) — одно из наиболее частых неврологических заболеваний, проявляющееся медленно прогрессирующим кинетическим и постуральным тремором рук и иногда тремором головы.

Распространенность ЭТ составляет 0,41–3,92%, существенно возрастающая с возрастом: в возрасте >60 лет она составляет 1,3–5,05%, 85–94 лет — 9,9%, >95 лет — 21,7%. В отдельных этнических группах распространенность ЭТ может быть выше, чем в общей популяции (Brin M.F., Koller W., 1998; Louis E.D. et al., 2009).

К факторам риска ЭТ относят возраст, наследственность и этническую принадлежность. Половина случаев ЭТ возникает спорадически, в остальных прослеживается наследственный анамнез с аутосомно-доминантным типом наследования. Специфический ген ЭТ в настоящее время не идентифицирован. Результаты исследований свидетельствуют, что у родственников больных ЭТ первой линии родства риск развития ЭТ в 4,7 раза выше по сравнению с контрольной группой. У больных с положительным наследственным анамнезом ЭТ обычно начинается в более раннем возрасте (Louis E.D. et al., 2001). Факторы окружающей среды также могут оказывать влияние на развитие ЭТ. Имеются сведения о роли специфических экзотоксинов — треморогенных химических веществ (гармин, гарман, свинец) (Louis E.D. et al., 2001; Louis E.D., 2005; 2006). Опубликованы данные о более высоком риске развития ЭТ у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) по сравнению со здоровыми лицами, а также по сравнению с пациентами с другими паркинсоническими синдромами (Louis E.D., Frucht S.J., 2007; Shahed J., Jankovic J., 2007).

ЭТ является гетерогенным заболеванием, в возникновении которого играют роль различные патогенетические механизмы (Jankovic J., 2002; Louis E.D., 2005; 2006). Прямые и косвенные нейрофизиологические исследования показали, что изменения нейрональной сети, соединяющей таламус (особенно переднее срединное ядро), сенсомоторную кору, нижние ядра оливы и мозжечок, могут вызывать ЭТ (Deuschl G., Elble R.J., 2000; Nahab F.B. et al., 2007). В ряде патоморфологических исследований у больных с ЭТ выявлены гетерогенные дегенеративные изменения, например уменьшение количества клеток Пуркинье, указывающее на гибель нейронов; у некоторых больных выявлены тельца Леви в стволе мозга (особенно в голубом пятне) (Louis E.D. et al., 2007).

Классический ЭТ проявляется кинетическим тремором верхних конечностей (около 95% больных), реже тремором головы (около 34% больных), лица (около 5% больных), голоса (около 12% больных), туловища (около 12% больных), нижних конечностей (около 20% больных) частотой 4–12 Гц, без какой-либо другой неврологической патологии (Elble R.J., 2000; Григорова И.А. и соавт., 2009). У женщин риск развития тремора головы более высок по сравнению с мужчинами (Louis E.D. et al., 2003).

Для оценки тяжести ЭТ используют шкалу выраженности ЭТ (Jankovic J., 2002):

- 0 баллов — отсутствие тремора;
- 1 балл — легкий (едва заметный) тремор;
- 2 балла — умеренный, вероятно неинвалидирующий тремор (амплитуда <2 см);
- 3 балла — значительный, вероятно частично инвалидирующий тремор (амплитуда 2–4 см);
- 4 балла — выраженный, грубый, инвалидирующий тремор (амплитуда >4 см).

У больных ЭТ постуральный тремор часто сочетается со значительным кинетическим компонентом (Jankovic J., 2002). Амплитуда кинетического компонента тремора часто может быть выше, чем амплитуда постурального компонента (Brennan K.S. et al., 2002). Тремор покоя также достаточно часто отмечают при ЭТ (у 19% больных), что может вызывать затруднения при проведении дифференциального диагноза с БП (Cohen O. et al., 2003; Teive H.A., 2012).

Обычно больные ЭТ не имеют никаких нарушений, кроме кинетического тремора. Однако ряд ученых указывают, что ЭТ в настоящее время не может рассматриваться как моносимптомное заболевание, проявляющееся только кинетическим тремором. Морфологические изменения при ЭТ носят нейродегенеративный характер; при отдельных фенотипах ЭТ, помимо тремора, могут отмечаться и другие клинические проявления, такие как атаксия, постуральная неустойчивость, нарушения обоняния и слуха, когнитивные нарушения, депрессия, тревога, фобии и изменения личности. Позднее начало ЭТ может ассоциироваться с когнитивными нарушениями и деменцией (Jankovic J., 2002; Benito-Leon J. et al., 2006; Elble R.J., 2006; Teive H.A., 2012).

Депрессия и тревога у пациентов с ЭТ сопровождаются большим количеством жалоб и не ассоциируются с объективной тяжестью тремора. В то же время больные с ЭТ с депрессией и тревогой, а также пациенты старшего возраста испытывают большие трудности при выполнении ряда базовых заданий. ЭТ может обуславливать трудности при одевании, приеме пищи, выполнении гигиенических процедур, профессиональных навыков, приводя как к физической, так и психологической инвалидации больных (Koller W. et al., 1986; Louis E.D. et al., 2000; 2001; 2003; Benito-Leon J., Louis E.D., 2006).

ЭТ — одно из самых распространенных заболеваний экстрапирамидной системы, однако ошибки в его диагностике случаются достаточно часто, что, в свою очередь, приводит к терапевтическим ошибкам (Jain S. et al., 2006).

Диагноз ЭТ основывается на клинических критериях, поскольку не существует достоверных серологических, радиологических и патоморфологических маркеров ЭТ (Elble R.J., 2000; Zesiewicz T.A. et al., 2005; Elble R.J., 2006). Для более точной диагностики ЭТ в 2000 г. предложены клинические диагностические критерии ЭТ (Baïr P. et al., 2000; Elble R.J., 2000; Jankovic J., 2002):

#### 1. Достоверный ЭТ:

- постуральный тремор умеренной амплитуды, присутствующий как минимум в одной руке;
- тремор умеренной амплитуды, присутствующий как минимум в одной руке при выполнении четырех заданий: во время питья воды из кружки, при попытке поднести ложку с жидкостью к губам, при выполнении пальце-носовой пробы, при рисовании спирали;
- тремор затрудняет как минимум одно из действий повседневной жизненной активности;
- другие неврологические заболевания, лекарственные препараты, гипотиреозидизм, алкоголь не являются причиной тремора.

#### 2. Вероятный ЭТ:

- тремор умеренной амплитуды, присутствующий как минимум в одной руке при выполнении четырех заданий (см. выше) или тремор головы;
- другие неврологические заболевания, лекарственные препараты, гипотиреозидизм, алкоголь не являются причиной тремора.

Широко используют также более ранние диагностические критерии (1998), предложенные Обществом экстрапирамидных заболеваний (Movement Disorder Society) (Deuschl G. et al., 1998).

Результаты исследований показывают, что 75–99% случаев ЭТ недиагностированы, и это несмотря на то, что большинство больных имеют ту или иную степень инвалидизации, связанную с тремором (Louis E.D. et al., 2001; Benito-Leon J., Louis E.D., 2006).

ЭТ следует отличать от множества других заболеваний, проявляющихся тремором. Так, ЭТ является одним из основных заболеваний, которое необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики БП, и диагностические ошибки при проведении дифференциальной диагностики этих заболеваний случаются нередко (Труфанов Е.А., 2013а; б; Труфанов Е.А. и соавт., 2015). Известны случаи, когда больные ошибочно на протяжении нескольких лет лечились от БП, применяя препараты леводопы, а затем выяснялось, что у них ЭТ (Rajput A.H., 2001). В одном из исследований показано, что у 37% пациентов с диагнозом ЭТ оказалось совсем другое заболевание. Из всех больных, кому был установлен неправильный диагноз, 42,31% составляли пациенты с БП, 19,23% — пациенты с БП и ЭТ, 23,08% — больные дистонией и 15,38% — с другими заболеваниями. Факторами, ассоциированными с неправильным диагнозом ЭТ, являлись: односторонний тремор руки, дистоническое положение руки, изолированный тремор большого пальца, изолированный тремор ноги и неритмичный тремор (Jain S. et al., 2006).

Некоторые клинические симптомы БП и ЭТ пересекаются, что может вызывать диагностические затруднения, особенно на ранних стадиях заболевания. Считается, что наиболее частой причиной постурального тремора является ЭТ, а наиболее частой причиной тремора покоя — БП (Geraghty J.J. et al., 1985; Louis E.D., Frucht S.J., 2007; Shahed J., Jankovic J., 2007; Труфанов Е.А., 2013а; б; Труфанов Е.А. и соавт., 2015). Не исключены варианты, когда у длительно болеющего пациента с ЭТ позже развивается второе экстрапи-

рамидное заболевание — БП, или наоборот (Geraghty J.J. et al., 1985; Adler C.H. et al., 2011; Jimenez-Jimenez F.J. et al., 2012).

DaTSCAN-обследование позволяет с высокой точностью дифференцировать БП и ЭТ, но, к сожалению, этот метод чрезвычайно дорогостоящ.

Половина больных ЭТ отмечают уменьшение тремора при приеме алкоголя (Chouinard S. et al., 1997). Несмотря на то что треморосупрессивный эффект алкоголя может быть достаточно высок, длительность его обычно составляет лишь 30–60 мин, в то время как алкогольная интоксикация может длиться несколько часов (Nahab F.B. et al., 2007).

Американская академия неврологии (American Academy of Neurology) разработала практические параметры лечения при ЭТ, которые базируются на современных научных познаниях и практическом опыте (Zesiewicz T.A. et al., 2005). Лечение включает фармакологический и нейрохирургический (глубокая стимуляция базальных ганглиев) подход (Louis E.D., 2005; 2006).

Наиболее часто применяемыми при ЭТ лекарственными препаратами являются блокаторы β-адренорецепторов (пропранолол), топирамат, примидон, леветирацетам и габапентин. При этом только пропранолол, примидон и топирамат относят к препаратам первого выбора в лечении пациентов с ЭТ (Zarria M. et al., 2013). Дозы всех лекарственных препаратов необходимо повышать постепенно и очень медленно.

У 50–70% больных с ЭТ отмечают улучшение на фоне приема блокаторов β-адренорецепторов, однако выраженное улучшение — в незначительном количестве случаев (Bhidayasiri R., 2005; Louis E.D., 2005; Zesiewicz T.A. et al., 2005). Это связано с резистентными к пропранололу случаями ЭТ и тем, что при этом заболевании пропранолол эффективен лишь в средних и высоких дозах, и не всегда есть возможность применения этих доз ввиду плохой переносимости и побочных эффектов препарата. Эффективность пропранолола выше у пациентов, которые четко отмечают уменьшение тремора от приема алкоголя в небольших дозах. Минимально эффективная доза пропранолола — 60 мг/сут, в некоторых случаях может быть действенна и доза 40 мг/сут. Максимальная доза пропранолола при ЭТ составляет 240 мг/сут, но из-за плохой переносимости и побочных эффектов, как правило, препарат применяют в дозе 60–120 мг/сут.

Противопоказаниями к применению пропранолола являются: декомпенсированная сердечная недостаточность (III и IV функциональный класс), AV-блокада II–III степени, брадикардия, синоаурикулярная блокада, выраженная артериальная гипотензия, расстройства периферического кровообращения, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический ацидоз, повышенная чувствительность к пропранололу, период беременности. Также пропранолол с большой осторожностью назначают при сахарном диабете (Hedera P. et al., 2013; Zesiewicz T.A., Kuo S.H., 2015; Bruno E. et al., 2017).

Одним из основных лекарственных препаратов для лечения пациентов с ЭТ является топирамат. В Кокрановском обзоре по лечению пациентов с ЭТ (Bruno E. et al., 2017) указано, что пропранолол и примидон могут быть неэффективны у 25–55% больных с ЭТ и часто оказывают серьезные побочные эффекты, в то же время топирамат предложен как потенциально полезный препарат для лечения пациентов с ЭТ. Анализ трех исследований в общей сложности 309 пациентов показал значительное уменьшение тремора и снижение функциональной инвалидизации у пациентов, применявших топирамат, по сравнению с получавшими плацебо. Среди основных побочных эффектов отмечены парестезии, потеря аппетита, уменьшение массы тела и ухудшение памяти.

В обзоре T.A. Zesiewicz, S.H. Kuo (2015) отмечены значительные клинические улучшения при применении топирамата в высоких дозах (100 мг/сут), что снижает риск возникновения побочных эффектов. У некоторых пациентов такие явления, как снижение аппетита и уменьшение массы тела, могут рассматриваться как положительные эффекты препарата. Топирамат следует с осторожностью назначать пациентам с закрытоугольной глаукомой и нефролитиазом (Zesiewicz T.A., Kuo S.H., 2015).

Отмечено статистически значимое и клинически достоверное снижение тремора у пациентов, получавших лечение топираматом. В то же время отмечена относительно высокая частота по-

бочных эффектов (парестезии, тошнота, сонливость, утомляемость, диспепсия, потеря аппетита с уменьшением массы тела, психомоторная заторможенность) при применении этого препарата в высоких дозах (300–400 мг/сут). В связи с этим рекомендуется применять топирамат в более низких дозах. Сообщалось также о потенциальном ухудшении зрения у пациентов с закрытоугольной глаукомой. Топирамат обычно назначают 2 раза в сутки. Первоначальная доза составляла 25 мг/сут с последующим повышением на 25–50 мг/нед. В заключении указано, что топирамат, по-видимому, является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения при ЭТ, по уровню эффективности приближаясь к средствам первой линии терапии (Hedera P. et al., 2013).

В одном наблюдении продемонстрирована хорошая эффективность топирамата у пациента с тремором, возникшим в результате перенесенного ишемического инсульта (Paviolo J.P. et al., 2015).

При ЭТ может быть эффективным применение топирамата в низких и средних дозах. Схема его применения при ЭТ:

- 1-я неделя: 25 мг вечером;
- 2-я неделя: 25 мг утром и вечером;
- 3-я неделя: 50 мг + 25 мг утром и вечером;
- с 4-й недели: 50 мг + 50 мг утром и вечером.

Максимальная доза топирамата при ЭТ составляет 300 мг/сут. Не следует повышать дозу, если более низкая эффективна.

Преимуществом препарата является его хорошая переносимость при применении в невысоких дозах по сравнению с пропранололом при многолетнем непрерывном приеме. Наиболее частые побочные эффекты — сонливость и тошнота — обычно быстро проходят. Иногда при длительном применении могут развиваться парестезии и когнитивные нарушения.

### Список использованной литературы

- Всемирная организация здравоохранения** (2016) Головные боли. Информационный бюллетень № 277 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/ru/>).
- Григорова И.А., Лещенко К.А., Гелетка А.А.** (2009) Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и лечение эссенциального тремора. Эксперимент. клін. мед., 4: 115–118.
- Компендиум — лекарственные препараты** (2017) Топиромакс (<https://compendium.com.ua/info/172240/topiromaks-100/>).
- Коновлянюк Т.В.** (2013) Генерализованные идиопатические (генетические) эпилепсии у детей. Укр. мед. часопис, 5(97): 57–59 (<http://www.umj.com.ua/article/66493>).
- Мартинюк В.Ю., Майструх О.А., Ярмлюк Т.П., Надоненко О.М.** (2015) Клінічна ефективність та переносимість топірамату при лікуванні дітей з фокальною епілепсією. НЕЙРОNEWS®, 1: 50–52.
- Марценковский И.А., Марценковская И.И.** (2015) Эпилепсия и коморбидные расстройства психики и поведения. Укр. мед. часопис, 4(108): 43–53 (<http://www.umj.com.ua/article/87148>).
- Международное общество головной боли** (2003) Международная классификация головных болей ([http://www.paininfo.ru/off-line/\\_files/98/classification.pdf](http://www.paininfo.ru/off-line/_files/98/classification.pdf)).
- Омельяненко А.А., Евтушенко С.К.** (2012) Применение топирамата в детской неврологии (научный обзор и личное наблюдение). Междунар. неврол. журн., 8(54): <http://www.mif-ua.com/archive/article/34543>.
- Сидоренко И.** (2016) Эффективность топирамата в профилактическом лечении мигрени. НЕЙРОNEWS®, 10: 33–36.
- Труфанов Е.А.** (2013а) Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Мед. вестн. юга России, 1: 73–79.
- Труфанов Е.А.** (2013б) Дифференциальный диагноз и прогноз болезни Паркинсона, паркинсонических синдромов и эссенциального тремора. Дис. ... докт. мед. наук, Луганск, 464 с.
- Труфанов Е.А., Суховерская О.Н., Головченко Ю.И.** (2015) Дифференциальный диагноз паркинсонических синдромов (обзорная статья). Східноєвропейський журнал хвороби Паркінсона й екстрапірамідних захворювань, 1(1): 20–44.
- Труфанов Е.А.** (2015) Стандарты диагностики и лечения болезни Паркинсона. Східноєвропейський журнал хвороби Паркінсона й екстрапірамідних захворювань, 1(2): 20–36.
- Adler C.H., Shill H.A., Beach T.G.** (2011) Essential tremor and Parkinson's disease: lack of a link. Mov. Disord., 26(3): 372–377.
- Ashtari F., Shaygannejad V., Akbari M.** (2008) A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. Acta Neurol. Scand., 118(5): 301–305.
- Bain P., Brin M., Deuschl G. et al.** (2000) Criteria for the diagnosis of essential tremor. Neurology, 54(11 Suppl. 4): S7.

- Benito-León J., Louis E.D.** (2006) Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2(12): 666–678.
- Benito-León J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F.; Neurological Disorders in Central Spain Study Group** (2006) Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*, 66(10): 1500–1505.
- Bhidayasiri R.** (2005) Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad. Med. J.*, 81(962): 756–762.
- Brandes J.L., Saper J.R., Diamond M. et al.; MIGR-002 Study Group** (2004) Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291(8): 965–973.
- Brennan K.C., Jurewicz E.C., Ford B. et al.** (2002) Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov. Disord.*, 17(2): 313–316.
- Brin M.F., Koller W.** (1998) Epidemiology and genetics of essential tremor. *Mov. Disord.*, 13(Suppl. 3): 55–63.
- Bruno E., Nicoletti A., Quattrocchi G. et al.** (2017) Topiramate for essential tremor. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4: CD009683.
- Chouinard S., Louis E.D., Fahn S.** (1997) Agreement among movement disorder specialists on the clinical diagnosis of essential tremor. *Mov. Disord.*, 12(6): 973–976.
- Cohen O., Pullman S., Jurewicz E. et al.** (2003) Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch. Neurol.*, 60(3): 405–410.
- Deuschl G., Bain P., Brin M.** (1998) Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov. Disord.*, 13(Suppl. 3): 2–23.
- Deuschl G., Eble R.J.** (2000) The pathophysiology of essential tremor. *Neurology*, 54(11 Suppl. 4): S14–S20.
- Diener H.C., Tfelt-Hansen P., Dahlöf C. et al.; MIGR-003 Study Group** (2004) Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J. Neurol.*, 251(8): 943–950.
- Eble R.J.** (2000) Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*, 54(11 Suppl. 4): S2–S6.
- Eble R.J., Tremor Research Group** (2006) Report from a U.S. conference on essential tremor. *Mov. Disord.*, 21(12): 2052–2061.
- Faught E.** (2007) Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 3(6): 811–821.
- Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al.** (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4): 470–472.
- Geraghty J.J., Jankovic J., Zetuský W.J.** (1985) Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 17(4): 329–333.
- Gupta P., Singh S., Goyal V. et al.** (2007) Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*, 47(3): 402–412.
- Hedera P., Cibulčík F., Davis T.L.** (2013) Pharmacotherapy of essential tremor. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, 5: 43–55.
- Jain S., Lo S.E., Louis E.D.** (2006) Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch. Neurol.*, 63(8): 1100–1104.
- Jankovic J.** (2002) Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov. Disord.*, 17(4): 638–644.
- Jensen R., Stovner L.J.** (2008) Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.*, 7(4): 354–361.
- Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez J.A.** (2012) The relationship between Parkinson's disease and essential tremor: review of clinical, epidemiologic, genetic, neuroimaging and neuropathological data, and data on the presence of cardinal signs of parkinsonism in essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N.Y.)*, 2, pii: tre-02-75-409-3.
- Koller W., Biary N., Cone S.** (1986) Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology*, 36(7): 1001–1004.
- Louis E.D.** (2005) Essential tremor. *Lancet Neurol.*, 4(2): 100–110.
- Louis E.D.** (2006) Essential tremor. *Clin. Geriatr. Med.*, 22(4): 843–857.
- Louis E.D., Barnes L., Albert S.M. et al.** (2001) Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov. Disord.*, 16(5): 914–920.
- Louis E.D., Faust P.L., Vonsattel J.P. et al.** (2007) Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 130(Pt. 12): 3297–3307.
- Louis E.D., Ford B., Barnes L.F.** (2000) Clinical subtypes of essential tremor. *Arch. Neurol.*, 57(8): 1194–1198.
- Louis E.D., Ford B., Frucht S.** (2003) Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov. Disord.*, 18(4): 432–436.
- Louis E.D., Ford B., Frucht S. et al.** (2001) Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann. Neurol.*, 49(6): 761–769.

**Louis E.D., Frucht S.J.** (2007) Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes. *Mov. Disord.*, 22(10): 1402–1407.

**Louis E.D., Thawani S.P., Andrews H.F.** (2009) Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology*, 32(3): 208–214.

**Nahab F.B., Peckham E., Hallett M.** (2007) Essential tremor, deceptively simple... *Pract. Neurol.*, 7(4): 222–233.

**Paviolo J.P., Raina G.B., Conti E., Micheli F.** (2015) Writing tremor secondary to ischemic stroke: a report on a case with a remarkable response to topiramate. *Clin. Neuropharmacol.*, 38(2): 57–59.

**Plane M., Lulli P., Farinelli I. et al.** (2007) Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. *J. Headache Pain*, 8(6): 334–339.

**Rajput A.H.** (2001) Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 8(2): 95–100.

**Reynolds E.H.** (2000) The ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy: Bringing Epilepsy «Out of the Shadows». *Epilepsy Behav.*, 1(4): S3–S8.

**Shahed J., Jankovic J.** (2007) Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 13(2): 67–76.

**Shaygannejad V., Janghorbani M., Ghorbani A. et al.** (2006) Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*, 46(4): 642–648.

**Silberstein S.D., Neto W., Schmitt J., Jacobs D.; MIGR-001 Study Group** (2004) Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch. Neurol.*, 61(4): 490–495.

**Teive H.A.** (2012) Essential tremor: phenotypes. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 18(Suppl. 1): S140–S142.

**Zappia M., Albanese A., Bruno E. et al.** (2013) Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J. Neurol.*, 260(3): 714–740.

**Zesiewicz T.A., Eble R., Louis E.D. et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology** (2005) Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 64(12): 2008–2020.

**Zesiewicz T.A., Kuo S.H.** (2015) Essential tremor. *BMJ Clin. Evid.*, 2015, pii: 1206.

## Топірамат: спектр можливостей застосування

Є.О. Труфанов

**Резюме.** У статті наведено дані щодо епідеміології, етіопатогенезу, клінічних проявів, діагностики, а також підходів до лікування пацієнтів із епілепсією, мігренню, есенційним тремором як одними з найчастіших неврологічних захворювань. Описано результати досліджень, які свідчать про клінічне поліпшення при цих станах на тлі терапії топіраматом. Показано можливості та рекомендовані дози його застосування в лікуванні епілепсії у дорослих та дітей, профілактиці нападів мігрені у дорослих, а також при есенційному треморі.

**Ключові слова:** епілепсія, мігрень, есенційний тремор, топірамат.

## Topiramate: the range of possibilities for the application

Y.O. Trufanov

**Summary.** The article presents data on epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and also approaches to the treatment of patients with epilepsy, migraine, essential tremor, as one of the most common neurological diseases. The results of the researches which suggest a clinical improvement in these states on a background of topiramate administration are described. The possibilities and recommended doses of the drug in treatment of epilepsy in adults and children, in prevention of migraine attacks in adults and in treatment of essential tremor are shown.

**Key words:** epilepsy, migraine, essential tremor, topiramate.

### Адрес для переписки:

Труфанов Евгений Александрович  
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9  
Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика,  
кафедра неврологии и рефлексотерапии

Получено 27.11.2017  
ТОПІ-РІМ-122017-006