

УДК 616.8-053.2-085.213

DOI: 10.22141/2224-0713.3.97.2018.133683

Евтушенко С.К.<sup>1</sup>, Сухоносова О.Ю.<sup>1</sup>, Омеляненко А.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина<sup>2</sup>Универсальная клиника «Оберіг», г. Киев, Украина

## Применение топирамата при пароксизмальных и непароксизмальных состояниях у детей (научный обзор и личное наблюдение)

**Резюме.** В статье проанализированы зарубежные публикации за последние 10 лет, посвященные применению топирамата у детей. Основное внимание уделено применению топирамата как антиэпилептического препарата. Особый акцент сделан на опыте применения топирамата вне лицензированных показаний — у детей раннего возраста, новорожденных, при эпилептическом статусе. Накоплен опыт применения топирамата и при непароксизмальных (неэпилептических) состояниях. Продемонстрирована доказанная значимость этого препарата в профилактике мигрени у детей. Отображен достаточно хороший профиль переносимости и остро внимание на специфических для препарата нежелательных явлениях и мерах по их предупреждению.

**Ключевые слова:** эпилепсия; дети; топирамат

Топирамат (ТПМ) — антиконвульсант второй генерации, который обладает множественными механизмами действия (табл. 1), что определяет относительно широкий спектр действия и эффективность при различных типах приступов и эпилептических синдромов — фокальных, вторично-генерализованных, некоторых идиопатических генерализованных эпилепсиях. Он используется и у детей, и у взрослых, как для монотерапии, так и в качестве вспомогательной терапии [1].

Топирамат используется с середины 90-х годов у взрослых, с 1999 г. рекомендован для вспомогательной терапии у детей старше 2 лет, и с 2005 г. узаконено его применение в качестве монотерапии у взрослых и детей старше 10 лет [2, 3].

Санкционированное применение ТПМ отражено в табл. 2.

Международная ассоциация детских неврологов (ICNA) рекомендует ТПМ как препарат 1-й линии для лечения ГТКП, миоклонических приступов, синдрома Драве, синдрома Леннокса — Гасто, миоклонически-астатической эпилепсии. В качестве препарата 2-й линии эта организация рекомендует ТПМ для терапии абсансов, тонических и ато-

нических приступов, детской и ювенильной абсансной эпилепсии, ювенильной миоклонической эпилепсии, роландической и затылочной эпилепсии, инфантильных спазмов, синдрома Ландау — Клеффнера, синдрома Патри. Следует отметить, что в рекомендациях ICNA топирамат не упоминается в качестве препарата, назначения которого следует избегать при отдельных формах эпилепсий, т.е. он имеет низкую вероятность аггравации приступов [5].

Тем не менее применение топирамата не ограничивается авторизованными показаниями, которые существенно отстают от текущей практики и ее потребностей. Такой опыт, приобретенный в исследованиях различных классов, постепенно становится узаконенными показаниями в официальных инструкциях к препарату.

### Применение топирамата при различных формах эпилепсий у детей

В педиатрических исследованиях ТПМ доля респондеров (лиц со снижением частоты приступов на 50 % и более) варьирует от 20 до 88 %, а доля пациентов с прекращением приступов — от 2 до 63 % [6].

**Таблица 1. Предполагаемые механизмы действия топирамата [1]**

Место действия	Эффекты
Вольтаж-зависимые натриевые каналы	Ограничивает повторные разряды нейронов
ГАМК-рецепторы	Потенцирует ГАМК-опосредованное торможение нейронов
AMPA- и каинатные рецепторы глутамата	Блокада глутамат-опосредованного возбуждения нейронов
Кальциевые каналы	Умеренное снижение амплитуды вольтаж-зависимого кальциевого тока
Карбоангидраза	Антагонист изоэнзимов II и IV

**Таблица 2. Текущее положение топирамата в различных национальных рекомендациях по лечению эпилепсии [4]**

Организация	Моно-терапия	Фокальные приступы	ГТКП	Абсансы	Синдром Леннокса — Гасто	Эпилептический статус
FDA	+	+	+	-	+	-
AAN	+	+	-	-	+	-
SIGN	-	+	+	-	+	-
NICE	+	+	+	-	-	-

**Примечания:** FDA — USA Food and Drug administration; AAN — American Academy of Neurology; SIGN — Scottish Intrecollegiate Guidelines Network; NICE — National Institute for Clinical Excellence.

Эффективность ТПМ в качестве инициальной монотерапии была показана в нескольких исследованиях высокого класса, включая сравнительные. J. Reséndiz-Aparicio и соавторы (2004) сравнивали эффективность и переносимость ТПМ (33 чел.) и карбамазепина (32 чел.) при впервые диагностированной эпилепсии у детей и получили к 6-му и 9-му месяцам терапии хороший эффект в обеих группах при равной выраженности нежелательных явлений. Дети, у которых приступы прекратились совсем, достоверно чаще встречались в группе ТПМ [7–11].

A. Marson (2008) представил анализ 10 контролируемых исследований, охватывающих 1312 пациентов, в том числе детей. Согласно его данным, при приеме топирамата относительный риск для снижения частоты приступов на 50 % и более составил 2,85 в сравнении с плацебо [12].

ТПМ имеет хорошую доказательную базу в отношении первично-генерализованных судорожных приступов (исследования класса I) [13–15].

Исследований в отношении миоклонических приступов еще недостаточно, но тем не менее в рекомендациях NICE 2012 г. ТПМ указан как препарат 1-й и 2-й линии для лечения миоклоний с оговоркой, что данный препарат не является авторизованным для этого показания и необходимо подписание информированного согласия [16].

В отношении эффективности ТПМ при абсансах в литературе имеют место противоречивые данные. Например, J. Piña-Garza и соавторы (2011) сообщают об отсутствии эффекта ТПМ при детской абсансной эпилепсии. В то же время ICNA рекомендует его в качестве препарата 2-й линии [17].

Значительное количество исследований посвящено эффективности и переносимости ТПМ при резистентных формах эпилепсий [18].

Итальянское многоцентровое ретроспективное открытое исследование топирамата в качестве дополнительной терапии у детей с резистентными эпилепсиями включало 277 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет. Сроки лечения варьировали от 24 до 61 месяца, в среднем составляя 27,5 месяца. Эффективность ТПМ была отмечена как при генерализованных, так и при фокальных формах. Доля респондеров составила 24 %. Кроме того, среди 114 детей был оценен уровень удержания на терапии к 30-му месяцу, который оказался достаточно высоким и составил 20 %. Побочные эффекты были отмечены у 161 больного (58 %) и представлены в основном снижением массы тела, гипертермией, седацией или раздражительностью. В большинстве случаев эти эффекты были преходящими и разрешались при изменении темпа титрования или снижении дозы. Авторы констатируют эффективность ТПМ при широком спектре эпилепсий и достаточно хорошую переносимость [19].

В обширном британском ретроспективном исследовании [105], включавшем 194 ребенка с рефрактерными формами эпилепсий, была показана сравнимая эффективность и переносимость топирамата, клобазама и ламотриджина в качестве дополнительного АЭП. Важный показатель качества лечения — уровень приверженности к терапии<sup>1</sup> — через 1 год составил 37, 51 и 69 % соответственно. Нежелательные явления развились у 60 % больных, получавших клобазам, у 47 % детей на ТПМ и у 39 % больных, получавших ламотри-

<sup>1</sup> Доля пациентов, продолжающих данное лечение.

джин. Авторы отмечают, что серьезные нежелательные явления имели место только в группе клобазама и ламотриджина. Доля респондеров составила при применении ТПМ 35 %, клобазама — 43 %, ламотриджина — 44 %.

Индийские исследователи P. Sreenivasan, P. Kunju (2011) оценивали эффективность и переносимость топирамата у 50 детей в возрасте до 12 лет с различными резистентными приступами. В течение 6 месяцев применения ТПМ в качестве дополнительного АЭП прекращение приступов было достигнуто в половине случаев, снижение частоты приступов более чем на 50 % — еще у 26 % детей. Авторы рекомендуют стартовую дозу ТПМ 0,5–1 мг/кг/сут и поддерживающую дозу в диапазоне 2,5–7,5 мг/кг/сут. Серьезных побочных явлений при такой терапии не было [20].

М. Adachi и соавт. (2010) оценили эффективность и переносимость ТПМ у 45 пациентов с эпилепсиями, начавшимися в детстве. Длительность терапии варьировала от 4 до 20 мес., в среднем составляла 13,5 мес. Инициальная доза топирамата составляла  $1,97 \pm 0,45$  мг/кг/сут. Дозу ТПМ медленно повышали до эффективной или максимально переносимой, которая в среднем составила  $7,32 \pm 1,32$  мг/кг/сут. Доля респондеров достигла 53,8 % при генерализованных эпилепсиях и 73,3 % — при фокальных эпилепсиях. Полное прекращение приступов было зарегистрировано у 23,1 % больных с генерализованными эпилепсиями и 23,3 % больных с ее фокальными формами. Терапия топираматом оказалась эффективной при широком спектре приступов, включая тонические, клонические, миоклонические, сложные фокальные и атипичные абсансы. Сонливость развилась у 13 больных (28,9 %), снижение массы тела — у 6 человек (13,3 %) и метаболический ацидоз — у 2 детей (4,4 %). Нежелательные явления были преходящими и нетяжелыми [21].

Опыт применения топирамата у детей раннего возраста имеет особое значение, так как этот препарат все еще не лицензирован для применения у детей младше 2 лет.

Одними из первых обнародовали свой опыт израильские исследователи [22]. В их работе рассматривалась эффективность и безопасность применения ТПМ у 28 детей с рефрактерными формами эпилепсий. Возраст всех детей был менее 10 месяцев. Наиболее распространенным типом эпилепсии были инфантильные спазмы. Топирамат применялся у этих детей после 3 предшествующих неудачных терапий другими АЭП. Улучшение зафиксировано у 7 из 8 детей с ИС и у половины детей с другими формами эпилепсий. Нежелательные явления возникли только у 5 детей, и у 2 из них терапию ТПМ пришлось прекратить.

S. Al-Ajlouni (2005) сообщает о применении ТПМ у 47 детей раннего возраста с резистентными эпилепсиями. Возраст детей варьировал от 6 до 60 месяцев. У большей части этих больных отмечались синдром Леннокса — Гасто (53 %) и

инфантильные спазмы (19 %). ТПМ титровался от 1 мг/кг/сут с шагом 1–3 мг/кг/сут и с интервалами 2 недели. Максимальные дозы составляли 10 мг/кг/сут. К 6-му месяцу лечения у 60 % детей имело место прекращение приступов или снижение их частоты на 50 % и более. Эффективность была примерно равной при всех формах эпилепсии. Слабые и умеренные побочные эффекты имели место у половины больных [23].

Группа итальянских исследователей [24] обобщила опыт применения ТПМ у 59 детей младше 2 лет. У 22 из них была фокальная эпилепсия, у 23 — генерализованная, у 6 — синдром Драве и у 8 — неклассифицируемые формы. Средний срок наблюдения составил 11 месяцев. Доля респондеров составила 47 %, включая 13 % детей с полным прекращением приступов. Ответ на терапию был лучше при фокальных эпилепсиях, чем при генерализованных, — 48 и 32 % респондеров соответственно. Эффективность при синдроме Драве оказалась невысокой. Переносимость препарата была хорошей, и авторы заключают, что ТПМ может использоваться в этой возрастной группе при разных формах эпилепсий.

О применении ТПМ у 15 детей младше 2 лет сообщают I. Valencia и соавт. (2005). Возраст детей составлял от 5 до 23 месяцев. Топирамат назначался как монотерапия у 7 детей и в составе политерапии у 6 детей. Дозы варьировали от 2,5 до 18 мг/кг/сут. Снижение частоты приступов на 75 % и более было достигнуто у 5 детей (38,5 %), на 50–75 % — у 3 детей (23 %). Побочные эффекты возникли у 2 детей [25].

Оценку долгосрочной эффективности и безопасности применения ТПМ у детей младше 2 лет в сравнении с карбамазепином представили J. Kim et al. (2009). В это исследование было включено 146 детей с эпилепсией. 41 из них получал ТПМ, 105 — карбамазепин. Уровень приверженности к терапии через 24, 36 и 48 месяцев составлял 46,3, 34,1, 26,8 % для ТПМ и 36,2, 23,8, 13,3 % для карбамазепина. Доля респондеров к 6-му месяцу терапии составляла 73,2 % в группе ТПМ и 62,9 % в группе карбамазепина. Прекращение терапии по причине неэффективности или непереносимости произошло в группе ТПМ в 12,2 и в 2,4 % случаев, а в группе карбамазепина — в 22,9 и 6,7 % случаев соответственно [26].

Хотя вышеуказанные исследования III–IV классов свидетельствуют в пользу достаточной эффективности и хорошей переносимости ТПМ у детей раннего возраста, проведенное исследование I класса [27] не показало преимущества ТПМ в дозах 5, 15 и 25 мг/кг/сут перед плацебо у детей с резистентными фокальными эпилепсиями. Во второй открытой фазе этого исследования [28] дозы топирамата титровались вплоть до 60 мг/кг/сут. Наиболее частыми (> 30 %) побочными эффектами, зарегистрированными на этой стадии исследования, были лихорадка (52 %), респираторные инфекции (51 %), анорексия (35 %) и ацидоз (31 %).

Среди эпилепсий раннего возраста особое место занимают эпилептические энцефалопатии — синдром Драве и синдром Веста.

Топирамат продемонстрировал свою эффективность при лечении злокачественной миоклонической эпилепсии раннего возраста.

J. Kröll-Seeger и соавт. представили ретроспективное исследование 36 детей с синдромом Драве, которые получали терапию стирипентолом без эффекта. Этим детям был назначен ТПМ, дозы которого колебались от 0,6 до 9,2 мг/кг/сут. У 38 детей (78 %) более чем на 50 % снизилась частота ГТКП и эпизодов эпилептического статуса. Прием ТПМ был прекращен у 6 больных (17 %) ввиду неэффективности или непереносимости [29].

Группа японских исследователей [30] опубликовала результаты применения ТПМ у 11 детей с синдромом Драве. У 1 больного произошло учащение приступов, и он выбыл из исследования на 1-м месяце терапии. У оставшихся 10 больных средняя доза к 6-му месяцу терапии составила  $4,5 \pm 2,2$  мг/кг/сут. У 1 больного (10 %) наступила полная ремиссия, у 7 больных (70 %) частота приступов снизилась более чем вдвое, и у 2 больных эффективность оказалась менее 50 %. Побочные эффекты развились в 5 случаях: головокружение — у 3, сонливость — у 3 детей и у 1 ребенка — олигогидроз.

A. Brunklaus и соавторы (2012) отмечают ТПМ, вальпроаты и бензодиазепины как наиболее полезные препараты для таких больных [31].

В Британских национальных рекомендациях (NICE) ТПМ является препаратом 1-й линии [16].

Эффективность ТПМ при инфантильных спазмах изучалась многими авторами. Доля респондеров более 80 % наблюдалась при инфантильных спазмах и синдроме Леннокса — Гасто [32, 33].

S. Vuoni и соавторы [34] сообщают о 5 случаях эффективного добавления к терапии ТПМ ( $3-3,8$  мг/кг/сут) у детей с ИС, которые не уступали терапии вигабатрином в дозе 80–100 мг/кг/сут.

У 15 детей с инфантильными спазмами ТПМ был применен в стартовой дозе 3 мг/кг/сут с ее последующим увеличением до 27 мг/кг/сут в течение 2–3 недель. Через 2 месяца такой терапии у 3 детей (20 %) приступы прекратились, у 5 (33 %) частота приступов снизилась более чем на 50 %, у 3 детей (20 %) — на 25 %. У 4 больных эффекта не было. Переносимость терапии была хорошей, и только 1 пациент выбыл из-за развития побочных эффектов [35].

Корейское исследование [36] эффективности монотерапии ТПМ при ИС включало 20 пациентов, которым препарат назначался в стартовой дозе 1 мг/кг/сут с ее нарастанием на 1 мг/кг каждую неделю до прекращения приступов или достижения максимальной дозы 12 мг/кг. У 6 детей (30 %) приступы прекратились. Переносимость у всех больных была хорошей, и авторы предлагают рассмотреть ТПМ в качестве препарата 1-й линии при ИС.

Группа исследователей из Тайваня [37] представила данные о применении низких доз ТПМ у детей с ИС. 14 детей начали терапию с дозы 12,5 мг/сут с последующим увеличением на 12,5 мг/сут каждые 2–3 дня. Средняя доза составила  $7,35 \pm 4,90$  мг/кг/сут. При такой дозировке частота приступов снизилась более чем вдвое у 13 детей, а у 5 пациентов (38 %) был достигнут полный контроль приступов. В девяти случаях эффект был достигнут при суточной дозе ТПМ менее 6 мг/кг.

V. Peltzer (2009) сообщает о 19 случаях ИС, леченных ТПМ, и редукции приступов и гипсаритмии у 4 больных [38].

Многоцентровое исследование эффективности ТПМ при синдроме Веста было предпринято в Германии [39]. В него вошли 100 детей, и у 17,5 % из них приступы прекратились и еще 47 % были респондерами. Побочные эффекты зарегистрированы у 25 % детей и были представлены в основном седацией, утратой аппетита, снижением массы тела и метаболическим ацидозом. В 4 % случаев имело место ухудшение течения эпилепсии.

В 2008 г. были опубликованы результаты крупного мультицентрового ретроспективного исследования применения ТПМ при инфантильных спазмах в качестве основной или дополнительной терапии [40]. В исследование были включены 544 ребенка. Длительность наблюдения составила 20 недель. Стартовая доза ТПМ составляла 0,5–1 мг/кг/сут и постепенно повышалась до 3–5 мг/кг/сут. У 239 детей (43,9 %) приступы прекратились, причем таких детей было больше в группе монотерапии. У 8 пациентов (1,5 %) произошло учащение приступов. У 65 пациентов эффективность оценить не удалось ввиду досрочного выбытия детей из исследования. У 211 детей (38,8 %) были зарегистрированы побочные явления — в основном анорексия и сонливость.

Китайские исследователи [41] провели терапию ТПМ у 40 детей с ИС. Инициальная доза препарата составляла 0,5–1 мг/кг/сут с последующим ее повышением на 0,5–1 мг/кг/сут с интервалами 3–7 дней с достижением целевой дозы в течение 1 месяца. Детям без достаточного эффекта добавляли к терапии АКТГ. В результате такого лечения приступы исчезли у 10 детей, получавших только ТПМ, и у 17 детей, получавших ТПМ и АКТГ. Снижение частоты приступов на 50 % и более было достигнуто еще у 8 детей. Нежелательные явления возникли у 29 детей (72,5 %), но в большинстве случаев они не требовали изменения терапии.

Из 18 больных с инфантильными спазмами (R. Al-Baradie, 2011), получавших топирамат в дозе 8–12 мг/кг в сутки, полное прекращение приступов было отмечено у 6 больных (33 %) и снижение их частоты более чем вдвое — у 8 (44 %) детей [42]. Подобные данные об уменьшении частоты (2 чел.) и исчезновении инфантильных спазмов (6 чел.) получены у наблюдаемых детей. В двух случаях терапию ТПМ пришлось прекратить из-за побочных эффектов (снижение массы тела, раздражительность) [42].

ТПМ также показал достаточно высокую эффективность в лечении эпилептических спазмов у детей старшего возраста. Из 33 больных старше 4 лет с резистентными к другим АЭП спазмами после применения ТПМ приступы прекратились у 5 детей и частота приступов снизилась более чем на 50 % еще у двоих. Побочные эффекты (сонливость, анорексия, раздражительность) были отмечены у 13 пациентов, но в целом переносимость была хорошей [43].

Применение топирамата при неонатальных судорогах все еще является недостаточно изученным. Однако имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о перспективности ТПМ в этой возрастной группе.

По данным опроса детских неврологов США [44], 55 % опрошенных применили бы ТПМ при неонатальных судорогах.

H. Glass et al. (2011) сообщают о применении ТПМ в лечении симптоматических неонатальных приступов у 6 новорожденных, у которых традиционные препараты (фенобарбитал, фенитоин) оказались неэффективны. Препарат вводился перорально. У 5 детей инициальная доза ТПМ составляла 10 мг/кг, поддерживающая — 3 мг/кг/сут. Один ребенок получил только поддерживающую дозу 3 мг/кг/сут. У всех детей, которые получили нагрузочную дозу ТПМ, приступы или прекратились, или стали значительно реже. У ребенка, который получал ТПМ только 3 мг/кг/сут, эффекта не было. Нежелательные явления ни в одном из случаев зарегистрированы не были [45].

R. Riesgo et al. (2012) применяли ТПМ у 3 недоношенных новорожденных (25–33 недели гестации) с частыми приступами, которые не уступали вальпроатам, фенобарбиталу, фенитоину и бензодиазепинам. ТПМ назначали в начальной дозе 0,5–1 мг/кг/сут, которую наращивали с шагом +0,5–1 мг/кг/сут каждый день. Максимальная достигнутая доза составляла 8 мг/кг/сут. Катамнез длительностью до 1 года показал хорошее дальнейшее развитие этих детей [46].

Особо сложную проблему, требующую обязательного немедленного разрешения, для невролога представляет эпилептический статус. Хотя топирамат не имеет лекарственных форм для парентерального введения, существуют наблюдения применения ТПМ в ситуации рефрактерного эпилептического статуса.

Об удачном применении высоких доз ТПМ перорально у 2 детей с рефрактерным эпилептическим статусом сообщают израильские исследователи [47].

ТПМ применялся перорально для лечения рефрактерного эпилептического статуса у 14 детей с нагрузочной дозой 5 мг/кг и поддерживающей дозой 5 мг/кг/сут в 2 приема. Приступы прекратились у 9 детей, у 3 их количество уменьшилось, и у 2 больных эффекта не было. Среднее время до прекращения приступов составило 5,5 ч. Переносимость такого лечения была хорошей, хотя у 3 детей развился легкий метаболический ацидоз [48].

J. Schreiber и W. Gaillard (2011) указывают на возможность перорального применения ТПМ при рефрактерном эпилептическом статусе. Опубликованные режимы варьируют от 10 мг/кг/сут с последующим снижением до 1–5 мг/кг/сут на протяжении 2 дней и инициации с низких доз (1 мг/кг/сут) с последующим повышением до 6–22 мг/кг/сут в течение 3–6 дней. Первый вариант кажется авторам более предпочтительным ввиду лучшей переносимости и более быстрого развития эффекта [49, 50].

### Применение топирамата при состояниях, отличных от эпилепсии

Топирамат в неврологической практике применялся не только для лечения эпилепсии, но и при различных неэпилептических состояниях, включая гипокалиемический периодический паралич [51], пароксизмальный кинезиогенный хореоатетоз [52], альтернирующую гемиплегию у детей [53–57] и тикозный гиперкинез [58–62].

Безусловно, наиболее изученным аспектом неэпилептологического применения ТПМ является профилактическая терапия мигрени и других форм головной боли. В настоящее время доступны результаты множества исследований различного класса, включая двойные слепые плацебо-контролируемые. В подавляющем большинстве опубликованных данных подтверждается достаточная эффективность и хорошая переносимость терапии ТПМ для профилактики мигрени [63–71] и хронической ежедневной головной боли [72–73].

P. Winner и соавторы (2005) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировали статистически значимое снижение среднего количества «мигренозных» дней в месяце при применении невысоких доз топирамата. Досрочное прекращение участия в исследовании ввиду побочных эффектов мало различалось в группах ТПМ и плацебо — 6,5 и 4 % соответственно. По мнению исследователей, оптимальной дозой является 2 мг/кг/сут [64].

Группа индийских врачей [74] осуществила двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ТПМ в дозе 100 мг/сут для профилактики мигрени в течение 12 недель. В исследовании принимали участие 44 ребенка (22 — ТПМ; 22 — плацебо). Снижение среднемесячной частоты атак в группе ТПМ было значимо большим, чем в группе плацебо, — с 16,14 до 4,27 и с 13,38 до 7,48 атаки в месяц ( $p = 0,025$ ). Также значимо снизились количество пропусков школьных занятий и оценка по шкале PedMIDAS<sup>2</sup>. Побочные эффекты, которые развились в этом исследовании (снижение массы тела, седация и парестезии), были легкими или умеренными и не требовали изменения лечения.

<sup>2</sup>Pediatric Migraine Disability Assessment Scale — Педиатрическая шкала оценки недееспособности при мигрени.

Более позднее исследование эффективности ТПМ при мигрени у подростков и юношей [65] показало, что в этой возрастной категории применение ТРМ в дозе 100 мг/сут приводит к значимому снижению частоты мигренозных атак в сравнении с плацебо – 72,2 % против 44,4 %. Переносимость такой дозы ТПМ была хорошей.

Невысокие дозы ТПМ оказались эффективными для профилактики мигрени и в ретроспективном исследовании с участием 37 больных в возрасте от 7 до 19 лет, проведенном в Филадельфийском детском госпитале [66]. Частота головных болей снизилась с  $15 \pm 7$  до  $3,0 \pm 3,4$  эпизода в месяц. Снижение частоты мигренозных атак более чем в 2 раза было достигнуто у 28 детей (76 %). Умеренно выраженные побочные явления были отмечены у 10 пациентов (27 %). Средняя доза ТПМ у пациентов без побочных явлений составила  $1,27 \pm 0,70$  мг/кг/сут, тогда как у детей с побочными эффектами –  $2,8 \pm 1,5$  мг/кг/сут. Авторы считают оптимальной дозу 2 мг/кг/сут или ниже.

Достаточная эффективность невысоких доз ТПМ при хорошей переносимости подтверждена и в других исследованиях [70, 75, 76].

Низкие дозы топирамата (30 мг/сут), примененные у 21 ребенка (6–18 лет) с хронической ежедневной головной болью, привели к снижению среднемесячной частоты болей с 22,8 до 7,2 эпизода в месяц и к снижению средней выраженности боли с 8,1 до 3,7 балла по 10-балльной шкале [73].

Актуальный уровень доказательности эффективности низких доз ТПМ при хронической мигрени у детей (уровень В) и улучшение качества жизни (уровень В) позволяют рассматривать этот препарат как достойную альтернативу бета-блокаторам и ципрогептадину [68, 69].

Достоверное улучшение качества жизни при лечении ТПМ отмечено также и у детей с эпилепсией, причем этот эффект не был связан со снижением частоты приступов [77].

## Безопасность терапии топираматом у детей

Важнейшим из свойств любого препарата для хронического приема является его безопасность и профиль нежелательных явлений. В отношении ТПМ большинство исследователей сходятся во мнении, что у этого препарата достаточно хороший баланс между основным и побочными эффектами [1, 78, 79].

Наиболее частыми побочными эффектами ТПМ, связанными с влиянием на ЦНС, являются замедление психомоторных реакций, утомляемость, замедление мышления, нарушения вербальной памяти, неразборчивая речь, нарушения внимания, расстройства поведения и настроения. Эти когнитивные и речевые нарушения могут не зависеть от дозы и являются полностью обратимыми [80–85].

Прием топирамата может сопровождаться тошнотой, изменением вкуса, снижением аппетита и

снижением массы тела. Потеря веса обычно появляется в первые 3 месяца приема и достигает своего пика через 1–1,5 года. Этот эффект является дозозависимым, больше выражен при избыточной исходной массе тела, носит преходящий характер и является обратимым [86].

У детей может быть актуален риск развития гипераммониемии при политерапии в сочетании с вальпроатами [78].

Активность ТПМ как ингибитора карбоангидразы на церебральном уровне приводит к повышению судорожного порога, но на системном уровне обуславливает вероятность развития метаболического ацидоза и нефроуролитиаза, что особенно актуально у детей. Риск развития уrolитиаза при длительной терапии ТПМ, связанный с формированием смешанного ренального тубулярного ацидоза [87], колеблется от 1,5 до 5,1 % [88], но у обездвиженных детей с тяжелым неврологическим дефицитом он может возрастать до 54 % [89]. Эти эффекты являются дозозависимыми и обратимыми, обычно требуют значительного времени для своего развития. Снизить вероятность развития этих нежелательных явлений можно путем применения минимально эффективных доз ТПМ, периодического визуального контроля почек и мочевыводящих путей, биохимического контроля кислотно-основного состояния и введения щелочного питья при необходимости.

Одним из специфических для топирамата побочных эффектов является гипогидроз – снижение способности к потоотделению, что может вести к перегреванию [90–94].

До 5 % детей, находящихся на терапии ТПМ, демонстрируют эпизоды гипертермии [95], до 40 % детей могут иметь другие симптомы, связанные со сниженным потоотделением: гиперемия лица, зуд, ощущение жара, непереносимость жары. Этот эффект ТПМ требует внимания при его назначении в летний период, в жарком климате или при развитии фебрильных заболеваний. Обильное питье, соответствующая одежда и при необходимости механическое охлаждение увлажнением кожных покровов значительно снижают риски клинически очевидных проявлений.

Снизить риск любых нежелательных явлений при терапии топираматом можно, используя его в качестве монотерапии [96–98].

Невысокий темп увеличения дозы препарата также существенно снижает риски развития побочных эффектов [96, 99–101], и поэтому, если клиническая ситуация позволяет, лучше титровать препарат медленно. С другой стороны, хорошая переносимость терапии была продемонстрирована и при быстром увеличении дозы ТПМ с последующим ее снижением до более низкой поддерживающей [102], и такая тактика может быть использована при необходимости быстро достичь противосудорожного эффекта.

Низкие дозы ТПМ переносятся лучше, чем высокие [96, 98, 103, 104], и поэтому необходимо использовать минимальную эффективную дозу.

Таким образом, исходя из доступных на сегодня данных об эффективности и безопасности применения топирамата в детской неврологии, можно констатировать, что этот препарат обладает широким спектром действия при эпилепсиях детского возраста, редко аггавирует приступы и не противопоказан при любой форме эпилепсии. В рекомендуемых дозах демонстрирует хорошую переносимость. ТПМ имеет серьезную доказательную базу в отношении своей эффективности при фокальных, вторично-генерализованных и первично-генерализованных судорожных приступах как в качестве дополнительного АЭП, так и при монотерапии и может использоваться как препарат 1-й линии выбора при этих формах эпилепсий. Кроме того, ввиду своих специфических свойств может быть препаратом выбора у детей с избыточной массой тела. ТПМ является достаточно эффективным в лечении резистентных форм эпилепсий у детей и при эпилептических энцефалопатиях раннего детского возраста. Топирамат обладает доказанной эффективностью в профилактической терапии мигрени у детей.

Необходимы дальнейшие исследования высокого класса по изучению эффективности топирамата при миоклониях и абсансах и применению этого препарата у детей раннего возраста.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Омеляненко А.А., Евтушенко С.К., Голубева И.Н. Применение топирамата в детской неврологии (научный обзор и личное наблюдение) // *Международный неврологический журнал*. — 2012. — № 8 (54). — С. 61-69.
2. Verrotti A., Loiacono G., Coppola G., Spalice A., Mohn A., Chiarelli F. *Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy // Expert Opin. Pharmacother.* — 2011. — 12(2). — P. 175-194.
3. *Pediatric epilepsy: diagnosis and treatment / Ed. by Pellock J. // Demos Medical Publishing, LLC, 2008. — P. 671-683.*
4. Stern J. *Overview of Evaluation and Treatment Guidelines for Epilepsy // Current Treatment Options in Neurology.* — 2009. — 11. — P. 273-284.
5. <http://www.icnapedia.org/neurolists/94-epilepsy/2762-choice-of-antiepileptic-drugs-aed>
6. Chung A., Eiland L. *Use of second-generation antiepileptic drugs in the pediatric population // Pediatr Drugs.* — 2008. — 10(4). — P. 217-54.
7. Reséndiz-Aparicio J., Rodríguez-Rodríguez E., Contreras-Bernal J., Ceja-Moreno H. et al. *A randomised open trial comparing monotherapy with topiramate versus carbamazepine in the treatment of paediatric patients with recently diagnosed epilepsy // Rev. Neurol.* — 2004 Aug. 1-15. — 39(3). — P. 201-4.
8. Wheless J., Neto W., Wang S. *Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy // J. Child Neurol.* — 2004 Feb. — 19(2). — P. 135-41.
9. Glauser T., Dlugos D., Dodson W., Grinspan A. et al. *Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents // J. Child Neurol.* — 2007 Jun. — 22(6). — 693-9.
10. Menachem E., Sander J., Stefan H. et al. *Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy // Clin. Ther.* — 2008. — 30(7). — 1180-95.
11. Arroyo S., Dodson W., Privitera M., Glauser T. et al. *Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy // Acta Neurol. Scand.* — 2005 Oct. — 112(4). — 214-22.
12. Marson A. *Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy // Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — 3: CD001417.
13. Striano P., Belcastro V. *Treatment of Myoclonic Seizures: Key Issues // Expert Rev. Neurother.* — 2012. — 12(12). — 1-8.
14. Biton V., Bourgeois B. *Topiramate in Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy // J. Arch. Neurol.* — 2005. — 62. — 1705-1708.
15. Biton V., Montouris G., Ritter F. et al. *A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group // Neurology.* — 1999. — 52. — 1330-7.
16. <http://guidance.nice.org.uk/cg137>
17. Piña-Garza J., Schwarzman L., Wiegand F., Hulihan J. *A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy // Acta Neurol Scand.* — 2011 Jan. — 123(1). — 54-9.
18. Mikaeloff Y., de Saint-Martin A., Mancini J., Peudener S. et al. *Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes // Epilepsy Res.* — 2003 Mar. — 53(3). — 225-32.
19. Grosso S., Franzoni E., Iannetti P., Incorpora G. et al. *Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study // J. Child Neurol.* — 2005 Nov. — 20(11). — 893-7.
20. Sreenivasan P., Kunju P. *Efficacy of Topiramate as an add-on drug in seizures in Indian children — an observational study // Indian. J. Pediatr.* — 2011 Oct. — 78(10). — 1221-4.
21. Adachi M., Oyazato Y., Nishiyama A., Murase M., Ishida A. *Efficacy of topiramate in childhood epilepsies // No To Hattatsu.* — 2010 Sep. — 42(5). — 360-6.
22. Waternberg N., Goldberg-Stern H., Ben-Zeev B., Berger I. et al. *Clinical experience with open-label topiramate use in infants younger than 2 years of age // J. Child Neurol.* — 2003 Apr. — 18(4). — 258-62.
23. Al Ajlouni S., Shorman A., Daoud A. *The efficacy and side effects of topiramate on refractory epilepsy in infants and young children: a multi-center clinical trial // Seizure.* — 2005 Oct. — 14(7). — 459-63.
24. Grosso S., Galimberti D., Farnetani M., Cioni M. et al. *Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes // Seizure.* — 2005 Apr. — 14(3). — 183-9.
25. Valencia I., Fons C., Kothare S., Khurana D., Yum S., Hardison H., Legido A. *Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old // J. Child Neurol.* — 2005 Aug. — 20(8). — 667-9.
26. Kim J., Kwon S., Seo H., Choe B., Cho M., Park S. *Long-term effectiveness and tolerability of topiramate in children with epilepsy under the age of 2 years: 4-year follow-up // J. Korean Med. Sci.* — 2009 Dec. — 24(6). — 1078-82.
27. Novotny E., Renfro B., Yardi N., Nordli D. et al. *Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures // Neurology.* — 2010 Mar. 2. — 74(9). — 714-20.
28. Puri V., Ness S., Sattaluri S., Wang S. et al. *Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures // J. Child Neurol.* — 2011 Oct. — 26(10). — 1271-83.

29. Kröll-Seger J., Portilla P., Dulac O., Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome // *Neuropediatrics*. — 2006 Dec. — 37(6). — 325-9.
30. Takahashi H., Takahashi Y., Mine J., Mukaida S. et al. Effectiveness of topiramate in eleven patients with Dravet syndrome // *No To Hattatsu*. — 2010 Jul. — 42(4). — 273-6.
31. Brunklaus A., Ellis R., Reavey E., Forbes G., Zuberi S. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome // *Brain*. — 2012 Aug. — 135(Pt 8). — 2329-36.
32. Glauser T., Levisohn P., Ritter F. et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial // *Epilepsia*. — 2000. — 41. — S86-90.
33. Glauser T., Clark., McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome // *Epilepsia*. — 2000. — 41. — S91-4.
34. Buoni S., Zannolli R., Strambi M., Fois A. Combined treatment with vigabatrin and topiramate in West syndrome // *J. Child Neurol*. — 2004 May. — 19(5). — 385-6.
35. Hosain S., Merchant S., Chutorian A. Topiramate for the treatment of infantile spasms // *J. Child Neurol*. — 2006 Jan. — 21(1). — 17-9.
36. Kwon Y., Jun Y., Hong Y., Son B. Topiramate monotherapy in infantile spasm // *Yonsei Med. J.* — 2006 Aug. 31. — 47(4). — 498-504.
37. Hsieh M., Lin K., Wang H., Chou M., Hung P., Chang M. Low-dose topiramate is effective in the treatment of infantile spasms // *Chang Gung Med J.* — 2006 May — Jun. — 29(3). — 291-6.
38. Peltzer B., Alonso W., Porter B. Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms // *J. Child Neurol*. — 2009 Apr. — 24(4). — 400-5.
39. Korinthenberg R., Schreiner A. Topiramate in children with west syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients // *J. Child Neurol*. — 2007 Mar. — 22(3). — 302-6.
40. Zou L., Lin Q., Qin J., Cai F., Liu Z., Mix E. Evaluation of open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms // *Clin. Neuropharmacol.* — 2008 Mar. — Apr. — 31(2). — 86-92.
41. Zhu X., Chen O., Zhang D., Jin R., Li F., Wang Y., Sun R. A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH // *Epilepsy Res.* — 2011 Feb. — 93(2-3). — 149-54.
42. Al-Baradie R., Elseed M. West syndrome, can topiramate be on top? // *Neurosciences (Riyadh)*. — 2011 Jan. — 16(1). — 53-6.
43. Endoh F., Kobayashi K., Hayashi Y., Shibata T., Yoshinaga H., Ohtsuka Y. Efficacy of topiramate for intractable childhood generalized epilepsy with epileptic spasms: with special reference to electroencephalographic changes // *Seizure*. — 2012 Sep. — 21(7). — 522-8.
44. Silverstein F., Ferriero D. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures // *Pediatr. Neurol.* — 2008 Aug. — 39(2). — 77-9.
45. Glass H., Poulin C., Shevell M. Topiramate for the treatment of neonatal seizures // *Pediatr. Neurol.* — 2011 Jun. — 44(6). — 439-42.
46. Riesgo R., Winckler M., Ohlweiler L. et al. Treatment of Refractory Neonatal Seizures with Topiramate // *Neuropediatrics*. — 2012. — V. 43. — P. 353-356.
47. Blumkin L., Lerman-Sagie T., Houry T., Gilad E. et al. Pediatric refractory partial status epilepticus responsive to topiramate // *J. Child Neurol*. — 2005 Mar. — 20(3). — 239-41.
48. Akyildiz B., Kumandaş S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate // *Childs Nerv. Syst.* — 2011. — V. 27(9). — P. 1425-1430.
49. Schreiber J., Gaillard W. Treatment of Refractory Status Epilepticus in Childhood // *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* — 2011. — 11. — 195-204.
50. Perry M., Holt P., Sladky J. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children // *Epilepsia*. — 2006 Jun. — 47(6). — 1070-1.
51. Fiore D., Strober J. Treatment of hypokalemic periodic paralysis with topiramate // *Muscle Nerve*. — 2011 Jan. — 43(1). — 127-9.
52. Huang Y., Chen Y., Du F. et al. Topiramate therapy for paroxysmal kinesigenic choreoathetosis // *Mov. Disord.* — 2005 Jan. — 20(1). — 75-7.
53. Di Rosa G., Spano M., Pustorino G. et al. Alternating hemiplegia of childhood successfully treated with topiramate: 18 months of follow-up // *Neurology*. — 2006. — V. 66. — P. 146.
54. Jiang W., Chi Z., Ma L. et al. Topiramate: A new Agent for Patients with Alternating Hemiplegia of Childhood // *Neuropediatrics*. — 2006. — 37(4). — 229-233.
55. Sweney M., Silver K. et al. Alternating Hemiplegia of Childhood: Early Characteristics and Evolution of a Neurodevelopmental Syndrome // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123(3). — P. e534-e541.
56. Aishworiya R., Low P., Tay S. Alternating hemiplegia of childhood: successful treatment with topiramate and flunarizine, a case report // *Ann. Trop. Paediatr.* — 2011. — 31(2). — 149-52.
57. Chi L., Zhao X., Liu X., Jiang W., Chi Z., Wang S. Alternating hemiplegia of childhood in chinese following long-term treatment with flunarizine or topiramate // *Int. J. Neurosci.* — 2012 Sep. — 122(9). — 506-10.
58. Arnone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders // *Ann. Gen. Psychiatry*. — 2005. — V. 16, 4(1). — P. 5
59. Sheng Han Kuo, Jimenes-Shahed. Topiramate in treatment of Tourette syndrome // [http://www.bcm.edu/neurology/pdf/poster\\_pd-cmde\\_TopiramateTS\\_MDS.pdf](http://www.bcm.edu/neurology/pdf/poster_pd-cmde_TopiramateTS_MDS.pdf)
60. Nelson T., Mandy T., Bost M., Lesser P. Topiramate in children and adolescents with Tourette syndrome: A case series // *Journal of Pediatric Neurology*. — 2007. — V. 5 — P. 15-19.
61. Jankovic J., Jimenez-Shahed J., Brown L. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2010. — V. 81(1). — P. 70-73.
62. Roessner V., Kerstin J., Plessen K., Rothenberger A. et al. Guidelines Group European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. — 2011. — V. 20(4). — P. 173-196.
63. Hershey A., Powers S., Vockell A., LeCates S., Kabbouche M. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches // *Headache*. — 2002 Sep. — 42(8). — 810-8.
64. Winner P., Pearlman E., Linder S., Jordan D. et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Headache*. — 2005 Nov. — Dec. — 45(10). — 1304-12.
65. Lewis D., Winner P., Saper J., Ness S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age // *Pediatrics*. — 2009 Mar. — 123(3). — 924-34.
66. Cruz M., Valencia I., Legido A., Kothare S. et al. Efficacy and tolerability of topiramate in pediatric migraine // *Pediatr Neurol*. — 2009 Sep. — 41(3). — 167-70.
67. Cuvellier J., Riquet A., Vallée L. Antiepileptic drugs in pediatric migraine // *Arch. Pediatr*. — 2008 Nov. — 15(11). — 1693-94.
68. Jayapal S., Maheshwari N. Topiramate for chronic migraine in children // *Arch. Dis. Child*. — 2011 Mar. — 96(3). — 318-21.



69. Evers S. Alternatives to beta blockers in preventive migraine treatment // *Nervenarzt*. — 2008 Oct. — 79(10). — 1135-6.
70. Lewis D., Paradiso E. A double-blind, dose comparison study of topiramate for prophylaxis of basilar-type migraine in children: a pilot study // *Headache*. — 2007 Nov. — Dec. — 47(10). — 1409-17.
71. Campistol J., Campos J., Casas C., Herranz J. Topiramate in the prophylactic treatment of migraine in children // *J. Child Neurol.* — 2005 Mar. — 20(3). — 251-3.
72. Jayapal S., Maheshwari N. Topiramate for chronic migraine in children // *Arch. Dis. Child.* — 2011. — 96. — 318-321.
73. Borzy J., Koch T., Schimschock J. Effectiveness of topiramate in the treatment of pediatric chronic daily headache // *Pediatr. Neurol.* — 2005 Nov. — 33(5). — 314-6.
74. Lakshmi C., Singhi P., Malhi P., Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial // *J. Child Neurol.* — 2007 Jul. — 22(7). — 829-35.
75. O'Brien H., Kabbouche M., Hershey A. Treating pediatric migraine: an expert opinion // *Expert Opin Pharmacother.* — 2012 May. — 13(7). — 959-66.
76. Winner P., Gendolla A., Stayer C., Wang S. et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety // *Headache*. — 2006 Nov. — Dec. — 46(10). — 1503-10.
77. Jung D., Kim H., Hur Y., Eom S. Topiramate on the quality of life in childhood epilepsy // *Brain Dev.* — 2011 Oct. — 33(9). — 707-12.
78. Patsalos P., Bourgeois B. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs*. — Cambridge University Press, 2010. — P. 263-273.
79. Glauser T. Topiramate // *Pediatric epilepsy — diagnosis and therapy* / Ed. by Pellock J., Bourgeois B., Edwin W. — Demos Medical Publishing, 2008. — P. 671-683.
80. Coppola G., Verrotti A., Resicato G., Ferrarelli S., Auricchio G., Operto F., Pascotto A. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects // *Epilepsy Behav.* — 2008 Feb. — 12(2). — 253-6.
81. Gross-Tsur V., Shalev R. Reversible language regression as an adverse effect of topiramate treatment in children // *Neurology*. — 2004 Jan. 27. — 62(2). — 299-300.
82. Kang H., Eun B., Wu Lee C., Ku Moon H. et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy // *Epilepsia*. — 2007 Sep. — 48(9). — 1716-23.
83. Bourgeois B. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy // *J. Child Neurol.* — 2004 Aug. — 19 (suppl. 1). — S15-24.
84. Bootsma H., Aldenkamp A., Diepman L., Hulsman J. et al. The Effect of Antiepileptic Drugs on Cognition: Patient Perceived Cognitive Problems of Topiramate versus Levetiracetam in Clinical Practice // *Epilepsia*. — 2006. — 47 (suppl. 2). — 24-7.
85. Pandina G., Ness S., Polverejan E., Yuen E. et al. Cognitive effects of topiramate in migraine patients aged 12 through 17 years // *Pediatr Neurol.* — 2010 Mar. — 42(3). — 187-95.
86. Verrotti A., Scaparrotta A., Agostinelli S., Di Pillo S., Chiarelli F., Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review // *Epilepsy Res.* — 2011 Aug. — 95(3). — 189-99.
87. Mirza N., Marson A., Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2009 Nov. — 68(5). — 655-61.
88. Mahmoud A., Rizk T., El-Bakri N., Riaz M., Dannawi S., Al Tannir M. Incidence of kidney stones with topiramate treatment in pediatric patients // *Epilepsia*. — 2011 Oct. — 52(10). — 1890-3.
89. Goyal M., Grossberg R., O'Riordan M., Davis I. Urolithiasis with topiramate in no. ambulatory children and young adults // *Pediatr. Neurol.* — 2009 Apr. — 40(4). — 289-94.
90. Kim S., Seol I., Kim S. Hypohidrosis-related symptoms in pediatric epileptic patients with topiramate // *Pediatr. Int.* — 2010 Feb. — 52(1). — 109-12.
91. Ben-Zeev B., Waternberg N., Augarten A., Brand N. et al. Oligohydrosis and hyperthermia: pilot study of a novel topiramate adverse effect // *J. Child Neurol.* — 2003 Apr. — 18(4). — 254-7.
92. Boussemart T., Flurin V., Labay-Bruneau F., Bonardi J. Heat stroke and topiramate // *Arch. Pediatr.* — 2008 Apr. — 15(4). — 416-8.
93. Incecik F., Hergüner M., Altunbasak S. Topiramate associated hypohidrosis and hyperthermia // *Indian Pediatr.* — 2008 Mar. — 45(3). — 238-40.
94. Cerminara C., Seri S., Bombardieri R., Pinci M., Curatolo P. Hypohidrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect // *Pediatr. Neurol.* — 2006 May. — 34(5). — 392-4.
95. Yilmaz K., Tatli B., Yaramiş A., Aydinli N., Çalışkan M., Özmen M. Symptomatic and asymptomatic hypohidrosis in children under topiramate treatment // *Turk. J. Pediatr.* — 2005 Oct. — Dec. — 47(4). — 359-63.
96. Gilliam F., Veloso F., Bomhof M. et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy // *Neurology*. — 2003. — 60. — 196-202.
97. Toledano R., Gil-Nagel A. Adverse Effects of Antiepileptic Drugs // *Semin. Neurol.* — 2008. — 28. — 317-327.
98. Brandl U., Kurlemann G., Neubauer B., Rettig K., Schäuble B., Schreiner A. Seizure and cognitive outcomes in children and adolescents with epilepsy treated with topiramate // *Neuropediatrics*. — 2010 Jun. — 41(3). — 113-20.
99. Kaneko S., Inoue Y., Sasagawa M., Kato M. Titration comparative study of TOPINA Tablets in patients with localization related epilepsy: double-blind comparative study by rapid and slow titration methods // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. — 2012 Apr. — 32(2). — 73-83.
100. Glauser T. Behavioral and Psychiatric Adverse Events Associated With Antiepileptic Drugs Commonly Used in Pediatric Patients // *J. Child Neurol.* — 2004. — V. 19. — S25.
101. Albsoul-Younes A., Salem H., Ajlouni S., Al-Safi S. Topiramate slow dose titration: improved efficacy and tolerability // *Pediatr. Neurol.* — 2004 Nov. — 31(5). — 349-52.
102. Kluger G., Schäuble B., Rettig K., Schreiner A., Holthausen H. Effectiveness of low dose of topiramate following rapid titration in multiply handicapped children and difficult-to-treat epilepsy // *Neuropediatrics*. — 2009 Apr. — 40(2). — 61-5.
103. Yang W., Li M. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. — 2008 Oct. — 10(5). — 583-5.
104. Marino S., Pakhomov S., Han S. et al. The effect of topiramate plasma concentration on linguistic behavior, verbal recall and working memory // *Epilepsy Behav.* — 2012 Jul. — 24(3). — 365-72.
105. Mills J., Lewis T., Mughal K., Ali I., Ugur A., Whitehouse W. Retention rate of clobazam, topiramate and lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year // *Seizure*. — 2011 Jun. — 20(5). — 402-5.

Євтушенко С.К.<sup>1</sup>, Суханосова О.Ю.<sup>1</sup>, Омеляненко А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

### Застосування топірамату при пароксизмальних і непароксизмальних станах у дітей (науковий огляд і особисте спостереження)

**Резюме.** У статті проаналізовані закордонні публікації за останні 10 років, присвячені використанню топірамату в дітей. Основна увага приділена використанню топірамату як протиепілептичного засобу. Особливий акцент зроблено на досвіді використання топірамату поза межами ліцензійних показників — у дітей раннього віку, новонароджених, при епілептичному статусі. Накопичено досвід застосування то-

пірамату і при непароксизмальних (неепілептичних) станах. Продемонстровано доказану значущість цього препарату в профілактиці мігрени в дітей. Відображений достатньо добрий профіль переносимості й загострена увага на специфічних для препарату небажаних явищах і заходах щодо їх попередження.

**Ключові слова:** епілепсія; діти; топірамат

S.K. Yevtushenko<sup>1</sup>, O.Yu. Sukhonosova<sup>1</sup>, A.A. Omelianenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

### The use of topiramate in paroxysmal and non-paroxysmal states in children (scientific review and personal observation)

**Abstract.** The article deals with foreign publications for the last 10 years on the application of topiramate in children. The focus is on the use of topiramate as an antiepileptic drug. Particular emphasis is placed on the experience of topiramate off-label use — in young children, infants, at status epilepticus. Experience of using topiramate in non-paroxysmal (non-

epileptic) states has also been accumulated. Proven importance of this drug in the prevention of migraine in children was demonstrated. Fairly good tolerability profile is reflected, and attention was concentrated on drug-specific adverse events and measures to prevent them.

**Keywords:** epilepsy; children; topiramate