

37. Oral fingolimod (FTY720) reduces relapse rate in patients previously treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis and in patients who are treatment naive: subgroup analysis of data from a 24-month phase III study (FREEDOM) / R. Hohlfeld, P. Calabresi, P. O Connor, et al. // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257 (suppl. 1). – S 21, O 76.
38. Oral fingolimod in intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis / J. A. Cohen, F. Barkhof, G. Comi, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 362. – P. 402–415.
39. Osinde, M. Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors / M. Osinde, F. Mullershausen, K. Dev // *Neuropharm.* – 2007. – Vol. 52. – P. 1210–1218.
40. Perry, V. N. The role of axonal pathology in MS disability / V. N. Perry, S. T. Wooley, D. C. Anthony // *The international MS journal.* – 1999. – Vol. 6, №1. – P. 7–13.
41. Prediction of pharmacokinetic/pharmacodynamic behaviour in humans of LAS189913, a S1P1 receptors agonist, based on preclinical studies in three animal species / M. Dominguez, D. Casals, M. Sabate, et al. // *Mult. Scl.* – 2010. – Vol. 16 (suppl. 10). – S. 150. – P. 453.
42. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis / D. Amico, L. La Mantia, A. Rigamonti, et al. // *Cephalalgia.* – 2004. – № 11. – P. 980–984.
43. Radheb, S. Binding of glatiramer acetate to antigen presenting molecules: effect of blocking antibodies / S. Radheb, R. P. Lisak. – ENS, Berlin, 2002.
44. Randomized, comparative study of beta-interferon-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE trial / H. Panitch, D. S. Goodin, G. Francis, et al. // *Neurology*, 2002. – № 59. – P. 1496–1506.
45. Sela, M. Glatiramer acetate in the treatment of MS / M. Sela, D. Teitelbaum // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2, 7. – P. 1149–1165.
46. Simon, J. H. From enhancing lesions to brain atrophy in relapsing MS / J. H. Simon // *J. Neuroimmunolog.* – 1999. – Vol. 98. – P. 7–15.
47. T cell immunity to copolymer 1 neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies / J. Kipnis, E. Yoles, Z. Porat, et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 7446–7451.
48. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon-beta-1b treatment / F. Barkhof, J. H. Waesberghe, M. Filippi, et al. // *Brain.* – 2001. – № 124. – P. 1396–1402.
49. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis / J. R. Gee, J. Chang, A. B. Dublin, et al. // *Headache* 2005. – 45. – P. 670–677.
50. Vaccination for protection of retinal ganglion cells against death from glutamate cytotoxicity and ocular hypertension / Schori H., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, № 6. – P. 3398–3403.
51. Vartanian, T. Impact of neutralizing antibodies on the clinical effect of interferon beta in multiple sclerosis / T. Vartanian, P. Sorensen, G. Rice // *J. Neurol.*, 2004. – Vol. 251 (suppl. 2). – P. 25–30.
52. Yong, V. W. Differential mechanisms of action of beta-interferon and glatiramer acetate in MS / V. W. Yong // *Neurology*, 2002. – № 59. – P. 802–808.
53. Zvartau-Hind M., Caon C., Zabad R., et al. Glatiramer acetate for multiple sclerosis: a comprehensive review of mechanisms and clinical efficacy // *Expert Rev Neurotherapeutics.* – 2002. – Vol. 2, 3. – P. 285–294.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИРАМАТА (ТОПАМАКС) В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Н. Я. Оруджев, Н. С. Можаров

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии,
психиатрии-наркологию ФУВ**

Эпилепсия – хроническое нервно-психическое полиэтиологическое заболевание, возникающее преимущественно в детском и юношеском возрасте, характеризующееся полиморфной клинической картиной, главные элементы которой:

- повторные, непровоцируемые эпилептические припадки;

- транзиторные (преходящие) психические расстройства;

- хронические изменения личности и характера, иногда достигающие степени деменции.

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных нервно-психических заболеваний. Заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 на 100 тыс. человек, распространенность –

5–10 на 1 тыс. (0,5–1,0 %). У 70 % пациентов эпилепсия дебютирует в детском и подростковом возрасте. В настоящее время общее число больных эпилепсией на планете составляет 50 млн человек. Увеличение показателя распространенности эпилепсии в последние годы обусловлено большей обращаемостью к врачам, лучшей выявляемостью заболевания в связи с совершенствованием методов диагностики и лечения.

Начинать лечение необходимо с базового для данной формы эпилепсии противоэпилептического препарата, назначая небольшую дозу препарата, постепенно увеличивая ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки. Средняя суточная доза рассчитывается для каждого больного в соответствии с его возрастом и массой тела.

Базовыми препаратами для применения в монотерапии при большинстве форм эпилепсии у взрослых остаются вальпроаты и карбамазепин. В настоящее время для применения в монотерапии, в том числе в России, получил признание топирамат (топамакс).

Топирамат (топамакс) является противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфамат-замещенных моносахаридов.

Топирамат (топамакс) блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМКА-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМКА-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (α -амино-3-гидрокси-5-метилзоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль.

Кроме того, топирамат (топамакс) угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду – известному ингибитору угольной ангидразы, поэтому эта ак-

тивность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.

Фармакокинетические параметры топирамата у детей, так же, как у взрослых, получающих этот препарат в качестве вспомогательной терапии, носят линейный характер, при этом его клиренс не зависит от дозы, а равновесные концентрации в плазме возрастают пропорционально повышению дозы. Следует учитывать, однако, тот факт, что у детей клиренс топирамата повышен, а период его полувыведения более короткий. Следовательно, при одной и той же дозе, в расчете на 1 кг массы тела, концентрации топирамата в плазме у детей могут быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противоэпилептические препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени, вызывают снижение концентраций топирамата в плазме.

Выделяют несколько основных показаний к применению топирамата (топамакс):

В качестве средства монотерапии:

у взрослых и детей старше 2 лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

В составе комплексной терапии:

у взрослых и детей старше 2 лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома *Леннокса–Гасто*.

Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым больным может потребоваться увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25–50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25–50 мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых больных эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом «Топирамат» (Топамакс®) не обязательно контролировать его концентрацию в плазме.

Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек.

Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата «Топирамат» (Топамакс®) в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1–3 мг/кг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Подбор дозы начинают препаратом Топамакс® капсулы в дозировке 15 мг или 25 мг. Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью монотерапии топираматом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующие противосудорожные препараты по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующих противоэпилептических препаратов на одну треть каждые 2 недели.

При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, будут возрастать концентрации топирамата в крови. В таких ситуациях, при наличии клинических показаний дозу препарата Топамакс® можно снизить.

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топамакс® перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг в сутки, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки.

Данные рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, без заболеваний почек.

Детям в возрасте старше 2 лет в первую неделю лечения следует давать топирамат в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 недели на 0,5–1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорости ее повышения должны определяться клиническим результатом.

Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 2 лет составляет 100–400 мг/сут. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Одновременный прием препарата Топамакс® с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их устойчивых концентраций в плазме, за исключением отдельных больных, у которых добавление препарата Топамакс® к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (изофермента CYP2C19). Поэтому у каждого больного, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100–400 мг в сутки. В процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

Противоэпилептические препараты, включая и препарат Топамакс®, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. Для уменьшения дозы на 25–50 мг используют препарат Топамакс® капсулы в дозировке 15 мг или 25 мг. В клинических испытаниях дозы уменьшали на 50–100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии и на 25–50 мг у взрослых, получающих 100 мг

препарата Топамакс® в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях Топамакс® постепенно отменяли в течение 2–8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топамакс®, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может потребоваться от 10 до 15 дней, в отличие от 4–8 дней у больных с нормальной функцией почек.

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клиничес-

кий эффект (т. е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может потребоваться более продолжительное время.

При терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, способное снизить риск развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.

Продолжительность противоэпилептической терапии должна соответствовать определенным срокам, установленным для каждой отдельной формы эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ежегодная конференция Американского общества по лечению эпилепсии. – Вашингтон, Колумбия. – 2005.
2. Шрайнер, А. Длительное наблюдение за пациентами с эпилепсией при монотерапии топираматом (топамаксом) / А. Шрайнер // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46 (suppl. 8). – P. 186.
3. Gilliam F. D., et al. // *Neurology*. – 2003. – № 60. – P. 196–202.

К ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ АТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ НА ПРИМЕРЕ ОЛАНЗАПИНА (ПАРНАСАН)

Н. Я. Оруджев, Н. С. Можаров

Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, аффективной и т. д.) и негативной (апатия, абulia, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (память, внимание, мышление).

Основная группа психофармакологических средств, применяемых для лечения больных шизофренией, – антипсихотические средства (нейролептики).

Нейролептики оказывают многогранное влияние на организм. К их основным фармакологическим особенностям относятся своеобразное успокаивающее действие, сопровождающееся уменьшением реакций на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбужде-

ния и аффективной напряженности, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности. Они способны подавлять бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы и оказывать лечебный эффект у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями.

В физиологических механизмах центрального действия нейролептиков существенное значение имеет торможение ретикулярной формации мозга и ослабление ее активирующего влияния на кору больших полушарий. Разнообразные эффекты нейролептиков связаны также с воздействием на возникновение и проведение возбуждения в разных звеньях центральной и периферической нервной системы.

Нейролептики изменяют нейрохимические (медиаторные) процессы в мозге: дофаминер-