

ФАРМАКОКИНЕТИКА

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-20-24

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ТОПИРАМАТА ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПРЕВЕНТИВНОЙ АНТИМИГРЕНОЗНОЙ ТЕРАПИИ

А. В. Красников, Д. А. Абаимов, Т. Ю. Носкова, А. А. Шабалина,
Е. Ю. Пантюхова, В. В. Шведков, М. М. Танащян¹

Рассмотрены клиническая эффективность топирамата и его концентрации в плазме крови при лечении мигрени. Полученные результаты подтвердили высокую эффективность топирамата в профилактическом лечении мигрени, в том числе при тяжелом течении заболевания. На основании сравнительного анализа концентрационных значений в группах восприимчивых и невосприимчивых к препарату пациентов предлагается оптимальный диапазон терапевтических концентраций топирамата. Изучено влияние режима дозирования топирамата на достижение максимального терапевтического эффекта. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) топирамата свидетельствуют о более быстром нарастании концентрации препарата в плазме крови в группе восприимчивых, по сравнению с группой невосприимчивых пациентов. Однако при длительном применении препарата концентрации в обеих группах выравниваются. На основании результатов можно полагать, что нередко используемое в клинической практике кратное увеличение дозы топирамата до 200 мг/сут при отсутствии эффекта при приеме препарата в дозе 100 мг/сут в течение нескольких месяцев является неоправданным.

Ключевые слова: топирамат; эпилепсия; мигрень; терапевтический лекарственный мониторинг; режим дозирования.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень характеризуется приступами преимущественно односторонней головной боли продолжительностью от 4 до 72 ч, как правило, пульсирующего характера. Это распространенное пароксизмальное расстройство встречается в среднем у 17 % женщин и 6 % мужчин и по частоте и выраженности приступов приходится на наиболее трудоспособный возраст — 25 – 45 лет [9]. Помимо широко известных и наиболее часто встречающихся в популяции эпизодической мигрени без ауры и мигрени с аурой, в последней версии Международной классификации головной боли (МКГБ-3 бета, 2013) выделена в отдельную форму хроническая мигрень (ранее – трансформированная мигрень) [19]. По данным популяционных исследований, хроническая головная боль, которая в большинстве случаев представлена хронической мигренью, отмечается у 2 – 4 % взрослого населения и до 10,5 % — в российской популяции [3].

При лечении мигрени используют препараты, купирующие приступ, а при наличии показаний назначают профилактическое лечение. Основными целями про-

филактического лечения являются снижение частоты, продолжительности и интенсивности мигренозных приступов, а также повышение эффективности купирующих приступ препаратов. Наибольшую эффективность (уровень доказательности А) в профилактическом лечении мигрени показывают бета-адреноблокаторы, антагонисты 5HT₂-рецепторов [2], трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, ГАМК-ергические вещества [4, 6], противоэпилептические препараты и ботулинический токсин типа А [8, 13, 23].

Топирамат — противоэпилептическое средство, которое оказывает позитивное модулирующее влияние на различные участки ГАМК_A-рецепторов, а также ингибирует потенциалзависимые натриевые и калиевые каналы. Топирамат имеет высокую биодоступность при приеме внутрь, которая составляет 81 – 95 % [11, 18, 24]. Топирамат быстро абсорбируется, C_{max} достигается за 1,4 – 4,3 ч [14]. Топирамат слабо связывается с белками плазмы крови (9 – 17 %), но проявляет высокую степень связывания с эритроцитами, по-видимому, из-за аффинитета к карбоангидразе. Топирамат обладает линейной фармакокинетикой (в диапазоне доз 100 – 800 мг/сут), концентрации в плазме возрастают пропорционально дозе. Однозначная корреляция между концентрацией в плазме и эффективностью не

¹ ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: nevrolog@yandex.ru

подтверждена достоверно, поэтому вопрос о диапазоне терапевтических концентраций топирамата остаётся дискуссионным. По одним данным, “терапевтический коридор” топирамата находится в диапазоне концентраций 5 – 25 мкг/мл (при лечении эпилепсии). По другим сведениям, диапазон рекомендуемых терапевтических концентраций топирамата значительно уже и составляет 2 – 10 мкг/мл [10]. Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) для топирамата равен 20 – 30 ч, что обуславливает удобное титрование и быстрое достижение равновесной концентрации. Стационарная концентрация топирамата достигается уже в течение 4 дней приёма [21].

В 5 рандомизированных контролируемых исследованиях (RCTs) был изучен эффект топирамата в дозах 50 – 200 мг/сут. Оценивали частоту приступов, число “мигренозных” дней и частоту использования лекарственных средств для купирования острых приступов. Показано, что число восприимчивых пациентов (ВП) в группах пациентов, получавших топирамат в дозе 100 и 200 мг/сут, было сходным ($\approx 50 \pm 4\%$). Однако в дозе 200 мг/сут препарат вызывал больше побочных эффектов. В свою очередь, применение препарата в дозе 50 мг/сут характеризуется более низким числом ВП (39%), но превышает таковое для плацебо (29%). В этой связи суточная доза 100 мг считается оптимальной для профилактики приступов мигрени как наиболее эффективная и хорошо переносимая [15]. Рекомендуется начинать лечение с 25 мг/сут, наращивая дозу с шагом в 25 мг в неделю до 100 – 200 мг/сут. При этом нередки случаи достижения положительного эффекта при использовании этого лекарственного средства в дозах 100 мг/сут.

Таким образом, применение топирамата сопряжено с определёнными трудностями. Основной проблемой является относительно узкий терапевтический коридор (5 – 25 мкг/мл). Выход концентрации топирамата в крови пациента за пределы этого диапазона может приводить либо к недостаточной эффективности, либо к токсическим эффектам. Поскольку топирамат часто применяют в комплексной терапии, то вероятность возникновения побочных эффектов при совместном применении нескольких препаратов велика. Для решения описанных выше проблем следует применять подходы персонализированной медицины, а именно, терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) — определение концентраций лекарственных веществ в физиологических жидкостях пациентов с целью подбора оптимальной схемы дозирования и минимизации нежелательных побочных эффектов лекарственного препарата. Установлено, что между концентрацией лекарственного средства в плазме крови и его эффектом существует значительно более выраженная корреляция, чем между дозой и эффектом, т.к. концентрация в плазме ближе к концентрации в органе-мишени.

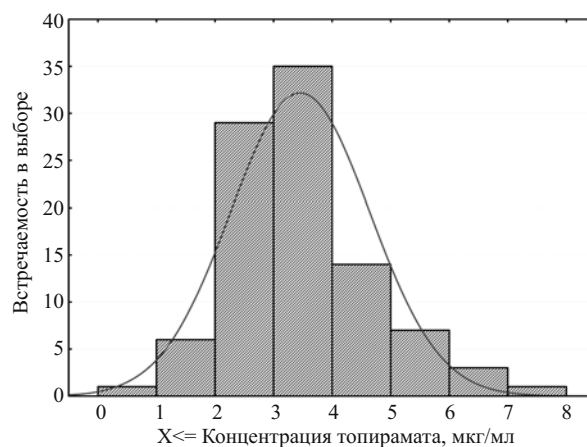


Рис. 1. Распределение концентрационных значений топирамата в плазме крови пациентов.

Цель исследования — оценка эффективности ТЛМ топирамата для оптимизации фармакотерапии мигрени.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 20 пациентов в возрасте от 19 до 67 лет, средний возраст (36 ± 13) лет, с верифицированным диагнозом мигрени. Согласно критериям Международной классификации головной боли (ICHD-III, 2013), были диагностированы 3 формы мигрени: мигрень без ауры (60%), мигрень с аурой (15%) и хроническая мигрень (25%). При включении в исследование у пациентов оценивали длительность (стаж) головной боли и количество дней с мигренью в месяц (в течение последнего года). Интенсивность боли определяли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 — отсутствие боли, а 10 — нестерпимая боль [17]. Пациенты, включенные в исследование, изначально имели тяжелое течение мигрени, о чем свидетельствуют следующие параметры: частота головной боли — 9 дней в месяц, интенсивность боли по ВАШ ($8 \pm 0,7$) балла, средний анамнез головной боли — 12 лет. Все пациенты вели дневник головной боли.

Всем пациентам назначали топирамат с титрованием дозы по стандартной схеме (наращивание суточной дозы от 25 до 100 мг в течение 1 мес).

По протоколу исследования ТЛМ топирамата проводили по 3 визитам: доза 50 мг/сут (в 2 приема), доза 100 мг/сут в начале лечения и та же доза спустя 4 мес. Отбор крови для ТЛМ проводили у каждого пациента двукратно по принципу “пик – спад”: первый отбор утром натощак до приема препаратов, что соответствовало минимальной концентрации в крови (C_{\min}). Второй отбор — через 3 ч после приема препарата, что соответствовало максимальной концентрации (C_{\max}). Соответственно, при третьем визите определяли концентрацию в стационарном состоянии C_{ssmin} и C_{ssmax} . Концентрацию топирамата в плазме измеряли с

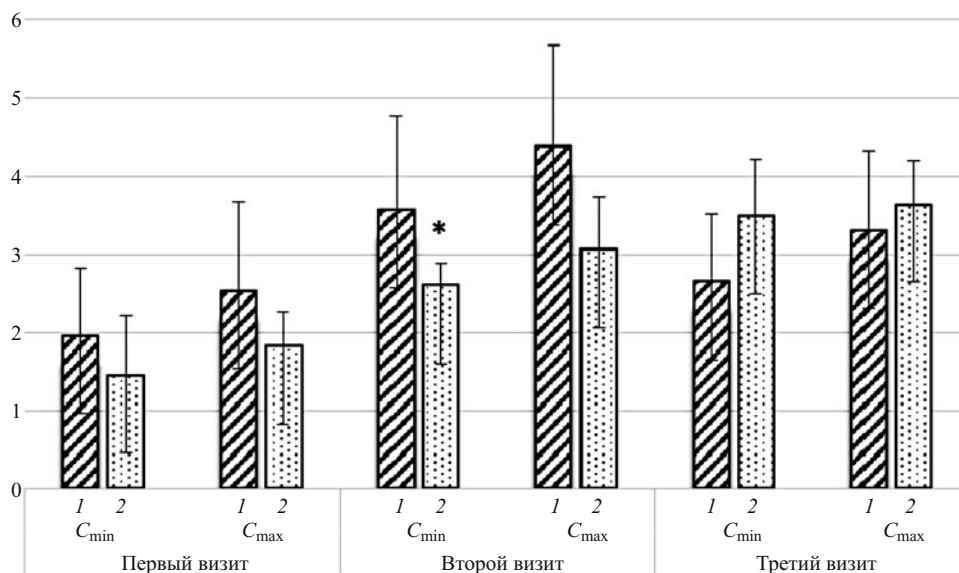


Рис. 2. Отличие минимальных и максимальных стационарных концентраций между группами ВП и нВП, по оси ординат — концентрация топирамата в плазме крови, мкг/мл;

* достоверное отличие по критерию Стьюдента ($p < 0,05$);

1 – ВП; 2 – нВП.

помощью жидкостного хроматографа Surveyor LC Pump (США), оснащенного тандемным масс-спектрометром LCQ Fleet (квадрупольная ионная ловушка). Для оценки содержания топирамата в крови применяли авторскую хроматомасс-спектрометрическую методику количественного анализа топирамата (патент РФ № 2631613 от 25.09.2017) [1, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результатов исследования подтвердила высокую эффективность топирамата при профилактическом лечении мигрени. В зависимости от результатов лечения пациенты были разделены на 2 группы: ВП к лечению топираматом и невосприимчивые (нВП). Стойкий положительный результат к третьему визиту был достигнут в 65 % случаев (ВП) в виде снижения средней частоты головной боли до 3 дней в месяц, интенсивности боли по ВАШ до 5 баллов. Соответственно, 35 % пациентов были отнесены к группе нВП, в которой препарат был неэффективен или эффект был кратковременным, а также 1 случай ухудшения течения мигрени. В группе нВП средний показатель ВАШ составил 8 баллов, а средняя частота возникновения боли — 8 дней в 1 мес.

По итогам проведенного ТЛМ в общей группе были получены следующие средние результаты концентрационных значений топирамата в плазме крови: 1-й визит C_{min} ($1,79 \pm 0,77$) мкг/мл и C_{max} ($2,3 \pm 1,0$) мкг/мл; 2-й визит C_{min} ($3,23 \pm 1,07$) мкг/мл и C_{max} ($3,92 \pm 1,27$) мкг/мл; 3-й визит C_{ssmin} ($2,84 \pm 0,84$) мкг/мл и C_{ssmax} ($3,43 \pm 0,89$) мкг/мл. При оценке результатов ТЛМ в группах ВП и нВП получены различия показателей, которые однако не были достоверно значимы.

ми. Так, в группе ВП получены следующие результаты ТЛМ топирамата: 1-й визит C_{min} ($1,96 \pm 0,86$) мкг/мл и C_{max} ($2,53 \pm 1,15$) мкг/мл; 2-й визит C_{min} ($3,57 \pm 1,2$) мкг/мл и C_{max} ($4,38 \pm 1,29$) мкг/мл; 3-й визит C_{ssmin} ($2,65 \pm 0,86$) мкг/мл и C_{ssmax} ($3,31 \pm 1,02$) мкг/мл. Таким образом, у ВП C_{ssmin} топирамата в плазме крови составила ($2,65 \pm 0,86$) мкг/мл с разбросом от 0,8 до 3,55 мкг/мл, а C_{ssmax} ($3,31 \pm 1,02$) мкг/мл с разбросом от 1,3 до 5,25 мкг/мл. В группе нВП результаты ТЛМ топирамата отличались: 1-й визит C_{min} ($1,45 \pm 0,77$) мкг/мл и C_{max} ($1,82 \pm 0,45$) мкг/мл; 2-й визит C_{min} ($2,6 \pm 0,28$) мкг/мл и C_{max} ($3,06 \pm 0,66$) мкг/мл; 3-й визит C_{ssmin} ($3,19 \pm 0,72$) мкг/мл и C_{ssmax} ($3,64 \pm 0,56$) мкг/мл. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в группе ВП отмечается тенденция к быстрому нарастанию содержания топирамата в плазме крови в сравнении с нВП.

К третьему визиту в группе ВП в 77 % (10 случаев) происходит достоверное уменьшение C_{min} и в 69 % (9 случаев) C_{max} . В противоположность этому у нВП к третьему визиту в 71 % случаев отмечалось нВП C_{min} ($p < 0,05$) и C_{max} (рис. 2).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в группе ВП отмечается тенденция к относительно более быстрому нарастанию содержания топирамата в плазме крови в сравнении с нВП. Последующее снижение концентрации препарата в группе ВП, вероятно, обусловлено феноменом аутоиндукции метаболизма. Равновесные концентрации топирамата в группе нВП были в целом ниже, чем в группе ВП, причём во время второго визита указанное отличие носи-

ло достоверный характер ($p < 0,05$) согласно критерию Стьюдента, однако к третьему визиту различия сглаживались и среднее значение равновесной среднесуточной концентрации устанавливалось около 3 мкг/мл в обеих группах (рис. 3).

Можно предположить, что упомянутое более быстрое нарастание концентрации топирамата в группе ВП и, соответственно, более раннее установление стационарной концентрации топирамата оказывало положительное влияние на желаемый ответ в данной группе. Исходя из полученных данных, можно полагать, что полноценное достижение стационарной кинетики для топирамата наступает у большинства пациентов только ко второму визиту. Это соответствует приблизительно 1 мес регулярного приёма препарата. После приёма в течение 1 мес и далее среднесуточная равновесная концентрация топирамата по суммарной выборке (ВП и нВП) в стационарном состоянии составляет $(3,45 \pm 1,19)$ мкг/мл (рис. 3). Это позволяет говорить о том, что терапевтический эффект топирамата при мигрени достигается на концентрационных значениях, существенно более низких по сравнению с рекомендуемым терапевтическим диапазоном при противоэпилептическом применении данного препарата. Полученные данные позволяют предположить возможность пересмотра границ диапазона рекомендуемых терапевтических концентраций при мигрени в сторону “снижения” нижней границы терапевтического коридора менее 5 мкг/мл. Как уже упоминалось, принятым для топирамата считается референсный диапазон терапевтических концентраций от 5 до 25 мкг/мл [12, 16, 20]. В то же время в литературе встречается также рекомендуемый диапазон 2 – 10 мкг/мл [7, 22]. Использование последнего представляется наиболее целесообразным при индивидуализации антимигренозной терапии, поскольку у ряда пациентов, принимающих топирамат в качестве профилактического противомигренозного средства, возможно достижение стойкого терапевтического эффекта уже при концентрациях 2 мкг/мл, а иногда и ниже этого диапазона. Это подчёркивает преимущество индивидуализации режима дозирования в соответствии с основными принципами ТЛМ. В частности, в нашей выборке у 2 пациентов стойкий терапевтический эффект достигнут при минимальной концентрации около 1,6 мкг/мл. У 1 пациентки продемонстрировано улучшение при равновесной среднесуточной концентрации топирамата 1,05 мкг/мл ($C_{\min} = 0,8$ мкг/мл; $C_{\max} = 1,3$ мкг/мл).

ВЫВОДЫ

1. При профилактическом лечении мигрени топирамат уменьшает интенсивность и частоту мигренозной головной боли, в том числе при тяжелом течении заболевания.

2. Концентрация топирамата в плазме крови ВП нарастает быстрее, чем в группе нВП. В последующем

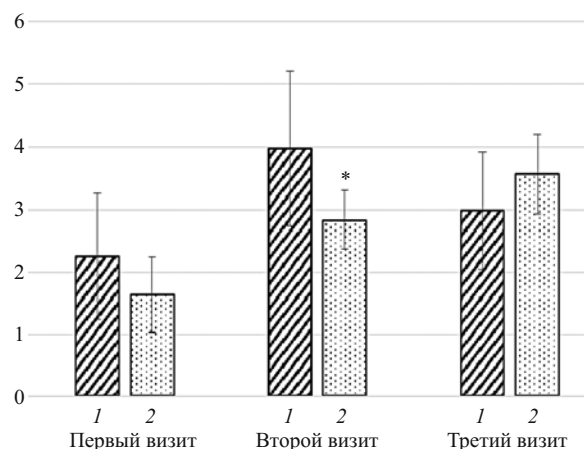


Рис. 3. Отличие равновесных среднесуточных стационарных концентраций между группами ВП и нВП, по оси ординат — концентрация топирамата в плазме крови, мкг/мл;

* достоверное отличие по критерию Стьюдента ($p < 0,05$); 1 – ВП; 2 – нВП.

концентрация в обеих группах выравнивается за счет ее снижения в группе ВП.

3. Анализ данных лекарственного мониторинга топирамата свидетельствует о том, что наращивание дозы топирамата до 150 – 200 мг/сут при отсутствии клинического эффекта от приема препарата в дозе 100 мг/сут в течение нескольких месяцев является неоправданным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. А. Абаимов, А. К. Сариев, Д. И. Прохоров и др., *Способ определения топирамата в плазме крови*, Патент России RU 2 631 613 (2017).
2. Т. С. Ганьшина, А. А. Горбунов, А. В. Гнездилова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **50**(1), 19 – 23 (2016); *Pharm. Chem. J.*, **50**(1), 19 – 23 (2016).
3. Н. Р. Кобзева, Е. Р. Лебедева, Е. Олесен, *Уральский мед. ж.*, **4**(137), 69 – 75 (2016).
4. О. А. Колосова, В. В. Осипова, Т. В. Лунёва, *Результаты лечения больных мигренью препаратом пикамилон, Материалы всесоюзной конференции “Пикамилон — новый цереброваскулярный и ноотропный препарат: Результаты экспериментального и клинического изучения”*, Уфа (1989), сс. 186 – 189.
5. А. В. Красников, В. В. Шведков, Д. А. Абаимов и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, **61**(5s), 59 – 59 (2016).
6. Р. С. Мирзоян, П. Л. Наплёкова, Т. С. Ганьшина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(4), 8 – 12 (2017).
7. Т. Ю. Носкова, *Анналы клин. и эксперим. неврол.*, **3**(3), 37 – 40 (2009).
8. В. В. Осипова, Г. Р. Табеева, Ю. В. Тринитатский, Е. А. Шестель, *Первичные головные боли: клиника, диагностика, терапия*, Антей, Ростов-на-Дону (2011).
9. Г. Р. Табеева, Н. Н. Яхно, *Мигрень*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2011).
10. J. Christensen, F. Andreasen, J. H. Poulsen, et al., *Neurology*, **61**(9), 1210 – 1218 (2003).
11. J. M. Conway, A. K. Birnbaum, R. L. Kriel, et al., *Epilepsy Res.*, **54**(2 – 3), 91 – 96 (2003).

12. A. Dasgupta, *Chapter 1 — Introduction to Therapeutic Drug Monitoring: Frequently and Less Frequently Monitored Drugs*, Therapeutic drug monitoring, Academic Press, Boston (2012), pp. 1 – 29.
13. H. C. Diener, G. Bussone, J. C. Van Oene, et al., *Cephalalgia: Intern. J. Headache*, **27**(7), 814 – 823 (2007).
14. D. R. Doose, S. A. Walker, L. G. Gisclon, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**(10), 884 – 891 (1996).
15. A. Ferrari, I. Tiraferri, L. Neri, et al., *Expert Opinion Drug Metabol. Toxicol.*, **7**(9), 1169 – 1181 (2011).
16. M. W. I. Hallworth, *Therapeutic drug monitoring and laboratory medicine*, ACB Venture Publications, London (2008).
17. E. C. Huskisson, *Lancet*, **2**(7889), 1127 – 1131 (1974).
18. R. K. Nayak, *J. Clin. Pharmacol.*, **34**(10), 1029 (1994).
19. J. Olesen, L. Bendtsen, D. Dodick, et al., *Cephalalgia: Intern. J. Headache*, **33**(9), 629 – 808 (2013).
20. P. N. Patsalos, D. J. Berry, B. F. Bourgeois, et al., *Epilepsia*, **49**(7), 1239 – 1276 (2008).
21. E. Perucca, *Pharmacol. Res.*, **35**(4), 241 – 256 (1997).
22. R. Regenthal, M. Krueger, C. Koeppel, et al., *J. Clin. Monitor. Comput.*, **15**(7 – 8), 529 – 544 (1999).
23. S. D. Silberstein, S. Holland, F. Freitag, et al., *Neurology*, **78**(17), 1337 – 1345 (2012).
24. W. N. Wu, *Pharm. Res.*, **11**, S336 (1994).

Поступила 02.02.18

APPLICATION OF TOPIRAMATE DRUG MONITORING FOR THE INDIVIDUALIZATION OF PREVENTIVE ANTIMIGRAINE THERAPY

A. V. Krasnikov, D. A. Abaimov, T. Yu. Noskova, A. A. Shabalina, E. Yu. Pantyukhova, V. V. Shvedkov, and M. M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367 Russia

* e-mail: nevrolog@yandex.ru

The clinical efficacy of topiramate and its concentration in blood plasma during migraine treatment were studied. The obtained results confirmed high efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine, even in severe disease cases. Based on the comparative analysis of drug concentrations in the groups of responders and non-responders, an optimum range of therapeutic concentrations of topiramate for the treatment of migraine has been established. The influence of the topiramate dosing regimen on achieving the maximum therapeutic effect was studied. The results of the therapeutic drug monitoring (TDM) of topiramate indicated a more rapid increase of the drug concentration in the blood plasma in the group of responders as compared to the group of non-responders. However, during prolonged use of the drug, the concentrations in both groups were gradually levelling. The obtained results lead to a conclusion that a manifold increase in the dosage of topiramate to 200 mg/day, often used in clinical practice in the absence of the clinical effect of taking the drug at a dose of 100 mg/day for several months, is unjustified.

Keywords: topiramate; epilepsy; migraine; therapeutic drug monitoring; dosing regimen.