

TOPIRAMAT TEORIA I PRAKTYKA

pod red. Wojciecha Sobańca



Topiramát. Teoria i praktyka

pod redakcją prof. Wojciecha Sobańca

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2009

termedia
wydawnictwa
medyczne

Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Wenedów 9/1
61-614 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2009
Wydanie I

projekt okładki: Olga Reszelska
skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA
druk: Zakład Poligraficzny Moś i Łuczak sp.j.

ISBN: 978-83-89825-04-9

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Spis treści

1. Topiramát – mechanizm działania, kinetyka i interakcje	7
Wojciech Sobaniec, Joanna Dąbrowska, Magdalena Cholewa	
2. Bezpieczeństwo i działania niepożądane stosowania topiramatu	13
Barbara Kiryłuk, Wojciech Sobaniec	
3. Topiramát w leczeniu padaczek i zespołów padaczkowych wieku rozwojowego	23
Wojciech Kułak, Bożena Okurowska-Zawada, Dorota Sienkiewicz, Grażyna Paszko-Patej	
4. Badanie wpływu topiramatu na czynność bioelektryczną mózgu u dzieci i młodzieży leczonych z powodu padaczki	31
Barbara Steinborn	
5. Zastosowanie topiramatu w leczeniu stanu padaczkowego	41
Barbara Artemowicz, Beata Olchowik	
6. Wpływ topiramatu na zapis EEG	49
Joanna Śmigiełska-Kuzia, Wojciech Sobaniec, Wojciech Kułak	
7. Zastosowanie topiramatu w leczeniu profilaktycznym bólów głowy	55
Leszek Boćkowski, Wojciech Sobaniec	
8. Inne wskazania do zastosowania topiramatu	67
Marzanna Wołk, Beata Olchowik	
9. Wpływ topiramatu na funkcje poznawcze	75
Aleksander Waś, Wojciech Sobaniec	
10. Neuroprotektoryjne właściwości topiramatu w doświadczalnych modelach chorób układu nerwowego	83
Barbara Artemowicz, Wojciech Sobaniec, Krzysztof Sendrowski	
11. Badania nad neuroochronnym działaniem topiramatu w doświadczalnym modelu drgawek gorączkowych	91
Krzysztof Sendrowski, Wojciech Sobaniec, Maria Sobaniec-Łotowska, Barbara Artemowicz	

Zespół autorów

Barbara Artemowicz

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Leszek Boćkowski

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Magdalena Cholewa

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Joanna Dąbrowska

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Barbara Kiryłuk

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wojciech Kułak

Klinika Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Bożena Okurowska-Zawada

Klinika Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Beata Olchowik

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Grażyna Paszko-Patej

Klinika Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Krzysztof Sendrowski

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dorota Sienkiewicz

Klinika Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wojciech Sobaniec

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Maria Sobaniec-Łotowska

Zakład Patomorfologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Barbara Steinborn

Katedra i Klinika Neurologii Wieku
Rozwojowego Akademii Medycznej
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Joanna Śmigielska-Kuzia

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Aleksander Waś

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Marzanna Wołk

NZOZ Specjalistyczny Ośrodek Diagnostyki
i Terapii *Focus* w Białymstoku

Wstęp

Środowisko epileptologów białostockich przekazuje do rąk Czytelnika kolejne opracowanie dotyczące stosunkowo nowego leku działającego na ośrodkowy układ nerwowy, jakim jest topiramát.

Końcowe lata ubiegłego stulecia zapisały się w naukach medycznych pod hasłem „Dekady Mózgu”. Nastąpił w tym czasie znaczny postęp w rozwoju nauk neurologicznych, w tym również epileptologii. Pojawiło się wiele nowych leków przeciwpadaczkowych, które dołączyły do grupy preparatów tzw. III generacji, znacznie poszerzając możliwości terapeutyczne padaczki, w tym szczególnie odpornej na leczenie.

Wśród leków tych należy wymienić wígabatyrenę, okskarbazepinę, lamotryginę, gabapentynę, tiagabinę, a także topiramát. Te nowe preparaty w pierwszym etapie znalazły zastosowanie u osób dorosłych, w terapii dodanej i padaczce odpornej na leczenie. Po kilku latach zdobywania doświadczeń klinicznych stopniowo wprowadzano je do monoterapii, w tym również leczenia padaczki u dzieci.

Oprócz planowych badań farmakologicznych związanych z syntezą na zamówienie związków lub analogów znanych wcześniej preparatów, w kilku sytuacjach doszło do przypadkowego odkrycia efektów przeciwdrgawkowych. Dotyczyło to m.in. kwasu walproinowego i topiramátu. Ten ostatni został zarejestrowany w Polsce w 1998 r. jako lek dodany, a od 2000 r. jest stosowany w monoterapii padaczki.

W niniejszej monografii pragniemy przybliżyć informacje o tym leku, dotyczące jego zastosowania nie tylko w padaczce, ale także w innych schorzeniach układu nerwowego. Zwracamy również uwagę na efekty neuroprotekcyjne, odwołując się do danych z piśmiennictwa, ale także naszych doświadczeń klinicznych i eksperymentalnych.

Oceniając skutki działania leku, jakim jest topiramát, nie należy poddawać się emocjom, ale obiektywnie wyciągać praktyczne wnioski dotyczące efektów leczenia i działania niepożądanego.

prof. zw. dr hab. Wojciech Sobaniec

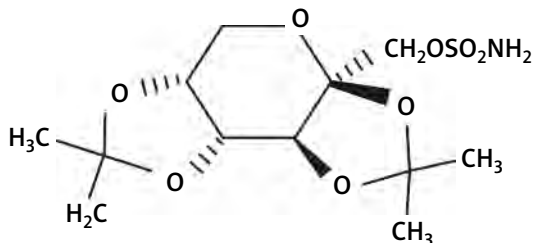
Topiramát – mechanizm działania, kinetyka i interakcje

Wojciech Sobaniec, Joanna Dąbrowska, Magdalena Cholewa

W epileptologii, jak rzadko w innych dziedzinach medycyny, dynamiczny rozwój badań mających na celu poszukiwanie nowych leków przeciwpadaczkowych spowodował, że w ciągu ostatnich 20 lat do leczenia wprowadzono kilkanaście preparatów nowej generacji [20].

Oprócz planowych badań, podczas syntetyzowania na zamówienie związków lub analogów znanych wcześniej preparatów, w kilku sytuacjach doszło do przypadkowego wykazania efektów przeciwdrgawkowych m.in. kwasu walproinowego i topiramatu (TPM). Właściwości tego ostatniego zostały odkryte w czasie prac nad nowym lekiem hamującym glukoneogenezę [24].

Topiramát jest pochodną naturalnie występującego monosacharydu: D-fruktozy. Pierwsze dane dotyczące efektów przeciwdrgawkowych tego leku w drgawkach elektrycznych u szczurów opublikowali Maryanoff i wsp. w 1987 r. [14]. Informacje te uruchomiły całą gamę dalszych badań na modelach zwierzęcych napadów częściowych i uogólnionych. Topiramát znalazł zastosowanie w hamowaniu drgawek kardiożalnych u myszy [5] oraz napadów maksymalnych i submaksymalnych u szczurów [15]. Do tych badań włączyli się i polscy autorzy, o czym świadczy doniesienie zespołu Czuczvara i wsp. opu-



Ryc. 1 Wzór chemiczny topiramatu

blikowane w „Epilepsji” w 2003 r. [5]. Również i autorzy niniejszej monografii uzyskali oryginalne wyniki dotyczące wpływu TPM na skutki drgawek wywołanych hipertermią u szczurów [21].

Mechanizm działania

Właściwości farmakologiczne TPM dotyczące wpływu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) zostały przebadane stosunkowo dokładnie głównie na modelach zwierzęcych. Składają się na nie:

1. Hamowanie w OUN anhidrazy węglanowej (działanie podobne jak aceta-zolamidu) [1].
2. Modułacja przewodnictwa kanałów sodowych hamująca transmisję synaptyczną wyładowań padaczkowych [26].
3. Hamowanie przepływu ładunków przez kanały wapniowe typu L.
4. Zwiększenie stężenia kwasu γ -aminomastowego (GABA) (badanie spektroskopii rezonansu magnetycznego) [13].
5. Brak wychwytu GABA oraz zmiany aktywności transaminazy GABA (badanie na hodowlach komórek zwierzęcych *in vitro*) [25].

W drgawkach eksperymentalnych wywołanych kwasem kaininowym wykazano efekty hamujące przez wpływ na receptory NMDA [1, 11].

Powyższe dane wskazują na swoiste mechanizmy działania, inne niż np. barbituranów i benzodiazepin. Jeżeli doda się do tego również, że lek ten hamuje przewodnictwo receptorów trójdzielno-naczyniowych [22, 23] w przypadku naczynioruchowych bólów głowy oraz działa neuroprotekcynie [2], można stwierdzić, że mamy do czynienia z uniwersalnym lekiem OUN.

Farmakokinetyka

Farmakokinetyka TPM została przedstawiona w tab. 1.

Tab. 1. Wybrane dane farmakokinetyczne topiramatu [4]

Półokres eliminacji (h)	19–23
Szczyt stężenia w plazmie (mg/l)	1,7 (100 mg jednorazowa dawka) 7,7 (400 mg jednorazowa dawka) 28,7 (1200 mg jednorazowa dawka)
Czas wystąpienia maksymalnego stężenia (h)	1,8–4,3
Procent leku wydzielany przez nerki	70–97
Klirens (ml/min)	22–36
Objętość dystrybucji (l/kg)	0,6–0,8
Fracja niezwiązana w plazmie (%)	dominuje niezwiązana

Wchłanianie

Liczne dane wskazują na to, że TPM wchłania się prawie całkowicie z przewodu pokarmowego, a proces ten ma charakter liniowy. Doose i wsp. [8] uważają, że jednoczesne przyjmowanie posiłku nie ma istotnego wpływu na stopień i szybkość wchłaniania oraz stężenie leku w surowicy. Objętość dystrybucji u dorosłych pacjentów wynosi 0,6–0,8 l/kg m.c., przy czym wiązanie z białkami jest szczątkowe [19]. Świadczy to o tym, że większość substancji znajduje się we krwi w postaci wolnej, nie wymaga to długiego czasu nasycenia, a preparat demonstruje liniową kinetykę.

Doose i wsp. [7] podczas badań z udziałem ochotników po podaniu jednorazowych dawek leku (od 100 do 1200 mg) obserwowali prawie całkowite (90%), szybkie wchłanianie. Farmakokinetyka przebiegała w sposób liniowy, a biodostępność wynosiła ponad 80%.

Także Easterling i wsp. [10] wykazali, że maksymalne stężenie leku uzyskuje się już po ok. 2 godz. od podania.

Metabolizm i wydalanie

Wielu autorów wskazuje [6, 24], że metabolizm wątrobowy w przypadku stosowania TPM nie ma istotnego znaczenia. Dotyczy on mniej niż 5% leku, a sześć metabolitów powstających w wyniku hydroksylacji, glukuronidacji i hydrolizy jest nieaktywnych, nieistotnych farmakologicznie. Główną drogą eliminacji leku są nerki, a klirens nerkowy (~ 80%) u pacjentów wieku rozwojowego jest znacznie zwiększony w porównaniu z dorosłymi. Dodatkowe stosowanie induktorów enzymatycznych, np. karbamazepiny czy fenytoiny, jeszcze bardziej nasila to zjawisko. Contin i wsp. [6] informują o prawie dwukrotnym wzroście klirensu u takich pacjentów, co prowadziło do 40–50-procentowego zmniejszenia stężenia topiramatu w surowicy. Wymagało to potrzeby modyfikacji dawkowania, chociaż nie obserwowano zmiany okresu półtrwania.

Jeszcze większy wpływ induktorów wątroby na zwiększenie klirensu opisano u pacjentów wieku rozwojowego. Battino i wsp. [3] wykazali, że dzieci do 10. roku życia wymagają w samej monoterapii dawki dwukrotnie większej niż dorośli w przeliczeniu na kilogram masy ciała. W przypadku leczenia skojarzonego różnice te mogą być jeszcze większe. U pacjentów między 10. a 15. rokiem życia ustalono parametry farmakokinetyczne pośrednie między dziećmi młodszymi a osobami dorosłymi.

Interakcje

Wśród chorych na padaczkę 75% ma napady dobrze kontrolowane jednym lekiem. Pozostali należą do grupy odpornej na leczenie, to znaczy, że wymagają stosowania więcej niż jednego leku. W konsekwencji, w trakcie

wieloletniej kuracji należy uwzględnić wystąpienie interakcji z innymi lekami, w tym z antyepileptykami.

Interakcja to zjawisko, w czasie którego w organizmie dochodzi do wzajemnego oddziaływania podanych jednocześnie dwu lub więcej leków. Wynika to z ich właściwości fizyko chemicznych, a także oddziaływania na procesy biologiczne. Interakcja farmakokinetyczna wpływa na stężenie leków w tkankach i płynach ustrojowych. Zachodzi ona w trakcie wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania stosowanych preparatów, rzutując na ostateczne stężenie leków [12].

Mówiąc o TPM, można stwierdzić, że częściej inne leki wpływają na metabolizm tego leku niż odwrotnie. Problem dotyczy antyepileptyków będących induktorami enzymatycznymi. Należą do nich m.in. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina i primidon. Znane są informacje, że również TPM jest induktorem specyficznych form CYP oraz inhibitorem innych enzymów [16, 17].

Contin i wsp. [6] twierdzą, że w przypadku skojarzonego podania TPM z karbamazepiną lub fenytoiną niemal dwukrotnie wzrasta klirens tego leku, jak również zwiększa się jego metabolizm. Powoduje to 40–50-procentowe zmniejszenie stężenia TPM w surowicy, co może mieć znaczenie kliniczne. Uważają, że zjawisko to może wymagać modyfikacji dawkowania, chociaż nie rzutowało na zmianę okresu półtrwania i potrzebę skrócenia odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami.

Również inni autorzy stwierdzili specyficzną, odmienną farmakokinetykę TPM u pacjentów wieku rozwojowego w porównaniu z dorosłymi. Rosenfeld i wsp. [18] u pacjentów w wieku 4–17 lat wykazali liniijną kinetykę leku i o 50% wyższy klirens oraz 33% mniejsze stężenie leku w porównaniu z dorosłymi. Battino i wsp. [3], prowadząc badania porównawcze wśród pacjentów wieku rozwojowego i dorosłych, wykazali u tych pierwszych o 42% wyższy klirens TPM. Jednocześnie, podobnie jak wcześniej cytowani autorzy, opisali dwukrotnie wyższy klirens w przypadku politerapii z induktorami enzymatycznymi wątroby.

Z kolei znane są informacje, że sam TPM może zwiększać nawet o 1/4 stężenie fenytoiny, a także obniżać skuteczność (zwiększa klirens) litu, pioglitazonu i risperidonu. Nie wykazano natomiast istotnych interakcji z takimi lekami działającymi na OUN, jak propranolol, dihydroergotamina, sumatyp-tam, amitryptylina czy haloperidol [4].

Z punktu widzenia klinicznego istotną interakcją jest również zmniejszenie skuteczności składnika eteryloestradiolowego doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku podania TPM w dawkach wyższych niż 200 mg/dobę [9].

Przedstawione dane dotyczące mechanizmów działania, farmakokinetyki i interakcji TPM wskazują na specyficzne cechy tego leku. Należy pamiętać o nich, ustalając dawkowanie i leczenie, zarówno w mono ; jak i politerapii, szczególnie u pacjentów w wieku rozwojowym.

Piśmiennictwo

1. Angehagen M, Ben-Menachem E, Shank R i wsp. Topiramate modulation of kainite-induced calcium currents is inversely related to channel phosphorylation level. *J Neurochem* 2004; 88: 320-325.
2. Artemowicz B, Sobaniec W. Neuroprotektoryjne właściwości topiramatu w doświadczalnych modelach chorób układu nerwowego. *Przegląd Neurologiczny* 2002; 4: 1-3.
3. Battino D, Croci D, Rossini A i wsp. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 407-416.
4. Bialer M, Dose DR, Murthy B i wsp. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 763-780.
5. Borowicz KK, Łuszczki JJ, Duda AM i wsp. Effect of topiramate on the anticonvulsant activity of conventional anti-epileptic drugs in two models of experimental epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 640-646.
6. Contin M, Riva R, Albani F i wsp. Topiramate therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant anti-epileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 332-337.
7. Dose DR, Scott VV, Margul BL i wsp. Multiple-dose pharmacokinetics of topiramate in healthy male subjects (abstract). *Epilepsia* 1988; 29: 662.
8. Dose DR, Walker SA, Baldassarre J. The effect of food on the oral bioavailability of topiramate from an investigational pediatric sprinkle formulation. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 3): 147.
9. Dose DR, Wang SS, Padmanabhan M i wsp. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44: 540-549.
10. Easterling DE, Zakszewski T, Moyer MD i wsp. Plasma pharmacokinetics in topiramate, a new anticonvulsant, in humans (abstract). *Epilepsia* 1988; 29: 662.
11. Gryder DS, Rogawski MA. Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 7069-7074.
12. Kułak W, Sobaniec W. Interakcje między lekami przeciwpadaczkowymi. *Neurologia* 1998; 5: 920-924.
13. Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S i wsp. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998; 51: 627-629.
14. Maryanoff BE, Nortey SO, Gardocki JF i wsp. Anticonvulsant alkyl sulfamates. 2,3, 4,5-bis-O (l-methylethylidene)- β -D-fructopyranose sulfamate and related compounds. *J Med Chem* 1987; 30: 880-887.
15. Nakamura J, Tamura S, Kanda T i wsp. Inhibition by topiramate of seizures in spontaneously epileptic rats and DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 1994; 254: 83-89.
16. Rembeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 309-324.
17. Riva R, Albani F, Contin M i wsp. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 470-493.
18. Rosenfeld WE, Dose DR, Walker SA i wsp. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy – pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 339-344.
19. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997; 19: 1294-1308.
20. Sendrowski K, Sobaniec W. New antiepileptic drugs – an overview. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* 2005; 50 (Suppl 1): 96-98.

21. Sendrowski K, Sobaniec W, Sobaniec-Łotowska ME i wsp. Topiramate as a neuroprotectant in the experimental model of febrile seizures. *Adv Med Sci* 2007; 52 Suppl 1: 161-165.
22. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Exp Rev Neurother* 2003; 3: 761-771.
23. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. *Cephalalgia* 2004; 24: 1049-1056.
24. von Passel L, Arif H, Hirsch LJ. Topiramate w leczeniu padaczki i innych chorób układu nerwowego. *Expert Rev Neurother* 2007; 2: 21-34.
25. White AS, Brown SD, Woodhead JH i wsp. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): 17-20.
26. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997; 231: 123-126.

Monografia omawia stosunkowo nowy, bo wprowadzony w ostatniej dekadzie XX wieku, lek przeciwpadaczkowy. Stanowi próbę uporządkowania i syntezy dotychczasowej wiedzy na ten temat, odpowiadającej najnowszym doniesieniom naukowym, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów w wieku rozwojowym.

O skuteczności topiramatu w leczeniu padaczki decyduje jego wielokierunkowy mechanizm działania, obejmujący różne układy receptorowe i neuroprzebieżnikowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Opisano najnowsze badania na temat skuteczności leczenia padaczki w kontekście dylematów praktyki klinicznej: wskazań w różnych rodzajach napadów, dawkowania, mono- i politerapii oraz działań niepożądanych. Przedstawiono ponadto koncepcje neuroprotektoryjnego i analgetycznego działania topiramatu, które otwierają możliwości zastosowania tego leku także w innych schorzeniach, np. migrenowych bólach głowy.

Monografia przeznaczona jest dla lekarzy neurologów oraz lekarzy innych specjalności, dla których wiedza na temat zastosowania topiramatu może mieć istotne znaczenie praktyczne.

Autorzy

