

# Приборкай енергію ХВИЛІ



## ТОПІРОМАКС

ТОПІРАМАТ

- Доведена ефективність у лікуванні резистентних форм епілепсії<sup>1-3</sup>
- Препарат першої лінії для профілактики мігрені<sup>4</sup>
- Один з найдоступніших за ціною топіраматів в Україні<sup>5</sup>

 **acino**  
Швейцарські стандарти якості

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ТОПІРОМАКС

**Діюча речовина.** Топірамат. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. **Фармакологічні властивості.** Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує викинення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполіризації мембрани нейрона; підвищує активність  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у деяких підтипів ГАМК-рецепторів, а також модулює активність самих ГАМК-рецепторів індукувати потік іонів хлору в нейрони, що свідчить про посилення топіраматом активності цього інгібіторного нейротрансмітера; перешкоджає активації канатом чутливості підтипу кайнат/АМПК ( $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіоніова кислота)-рецепторів до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспарату (NMDA) щодо підтипу NMDA-рецепторів. **Показання.** Монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно-генералізованих нападів та з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами. Додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно-генералізованих нападів, або з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами та лікування при нападах, асоційованих із синдромом Леннокса – Гасто. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Протипоказання.** Лікування мігрені у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тієї ж не застосовують ефективні методи контрацепції. **Побічні реакції.** Наявність анемії, пліччутливості, анорексії, зниження апетиту, депресія, брадикардія, безсоння, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, порушення спонтанного мовлення, зміни настрою, запаморочення, головний біль, парестезія, сонливість, амнезія, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги, гіпоглікемія, порушення координації, нистагм, дизартрія, диплопія, затуменіння зору, розлади зору, біль у вухах, вертиго, порушення слуху, диспное, ринорея, диспепсичні явища, діарея, нудота, дискомфорт у животі, парестезія слизової оболонки порожнини рота, гастрит, алопеція, свербіж, висипання, артралгія, спазми м'язів, м'язові посмикування, м'язова слабкість, біль у м'язах грудної клітки, дизурія, нефроліліаз, часте сечовипускання, втомлюваність, астения тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** № UA/9877/01/01, № UA/9877/01/02, Наказ МОЗ України № 537 від 01.08.2014 р. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт».

ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Stephen L., Sills G., Brodie M., Topiramate in refractory epilepsy; a prospective observational study, *Epilepsia*, 2000 Aug; 41(8): 977-80.

2. Pulman J. et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2, Art. No.: CD001417.3. Інструкція для медичного застосування препарату Топіромакс, Р. п. МОЗ України:

№ UA/9877/01/01, № UA/9877/01/02, Наказ МОЗ України № 537 від 01.08.2014 р. 4. Loder E. et al. *Headache* 2012; 52: 930-945. 5. Цітожиневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна

Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

# Епілепсія, мігрень, гіперкінези: механізм-індукована симптоматична терапія

Ю.В. Жарікова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

**Анотація.** Відповідно до сучасних уявлень епілепсію, мігрень та есенціальний тремор розглядають як коморбідні неврологічні захворювання зі схожою патофізіологією, в основі якої лежать зміни біоелектричної активності великих півкуль головного мозку. Внаслідок схожих патогенетичних механізмів у пацієнтів виникають спільні пароксизмальні порушення епілептичного та неепілептичного генезу. Клінічна картина мігрені, епілепсії та есенціального тремору представлена нападами головного болю, вегетативними розладами та психоневрологічними порушеннями. У статті досліджено поширеність, основні спільні патогенетичні фактори виникнення патологічних станів, особливості клінічної картини та їх зв'язок із патофізіологічними змінами в центральній нервовій системі. Окрема увага приділена механізм-індукованій терапії при комплексному лікуванні порушення біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з епілепсією, мігренню та гіперкінезами.

**Ключові слова:** епілепсія, мігрень, гіперкінез, тік, есенціальний тремор, топірамат.

## Мігрень

Мігрень — хронічне захворювання, особливістю якого є епізодичний характер інтенсивного головного болю (ГБ). Відповідно до сучасних уявлень мігрень вбачається як первинна нейрогенна дисфункція, яка проявляється нападами перехідних больових та не больових розладів, розділених безсимптомними інтервалами. Ключову роль у виникненні порушення відводять дисфункції тригеміноваскулярної системи, однак механізми, які запускають послідовний ланцюг та активують напад, залишаються незрозумілими. Поширеність мігрені в популяції становить 6–18%, переважно у жінок [1]. Незважаючи на різноманіття клінічних форм, виділяють мігрень з аурую та без аури. Фундаментальною характеристикою мігрені залишається фазовість перебігу, яка складається з продрому, аури, цефалгії, постдрому. На основі результатів експериментальних та клінічних досліджень висунуто гіпотезу існування «мігренозного генератора» як основного механізму реалізації багатофазового процесу мігренозного нападу.

### Патофізіологія мігрені

Неврологічні симптоми аури дослідники пов'язують з виникненням коркової депресії, яка реєструється на електроенцефалограмі (ЕЕГ) як хвиля деполяризації нейронів кори головного мозку (ГМ). Деполяризація нейронів та глії співпадає зі зниженням мозкового кровопостачання потиличної частки кори з поширенням на передні відділи кори. При цьому короточасний період гіперперфузії змінюється на коркову олігемію. Дисбаланс нейронально-гліального гомеостазу поглиблює коркову депресію та ініціює виникнення аури. Слід зазначити, що сенсорні порушення при мігрені, особливо гіперчутливість до світла, пов'язані зі зниженням порогу збудження потиличної кори порівняно з особами, у яких не відмічають мігрені.

### Діагностика

Встановлення діагнозу мігрені базується на анамнестичних даних та результатах клінічного та неврологічного дослідження. Лабораторні та інструментальні дослідження зазвичай спрямовані на виключення іншої патології ГМ. Після нападу мігрені відмічають високу частоту тривожно-депресивних розладів.

Міжнародне товариство головного болю (International Headache Society) рекомендує для застосування наступні діагностичні критерії мігрені.

А. Кількість нападів з ознаками B–D  $\geq 5$ .

В. Тривалість нападу ГБ 4–72 год (неліковані або неадекватно ліковані).

С. Наявні  $\geq 2$  характеристик ГБ:

- локалізація з одного боку;
- пульсуючий характер;
- інтенсивність від помірної до тяжкої;

- посилення при фізичному навантаженні.
- D. ГБ супроводжується  $\geq 1$  ознакою:
- нудота та/або блювання;
  - фото- та/або фонофобія.
- E. Не виявлено асоціації ГБ з іншими патологічними станами.
- Для мігрені з аурую притаманні наступні ознаки.
- A. Частота нападів ГБ тривалістю 4–72 год  $\geq 2$ .
- B. Мігренозна аура відповідає критеріям B і C.
- C. Симптоми аури не пов'язані з будь-яким іншим патологічним станом.

## Епілепсія

Клінічна актуальність епілепсії зумовлена поширеністю стану, що характеризується наявністю  $\geq 2$  судом, як ізольованого симптому. Частота виявлення епілепсії вища у немовлят та осіб віком  $\geq 60$  років. Хоча в більшості випадків причину епілепсії виявити не вдається, до факторів, які підвищують ризик виникнення епілепсії у дорослих пацієнтів, відносять артеріальну гіпертензію, нейродегенеративні захворювання нервової системи, деменцію та черепно-мозкову травму. Підвищена частота епілепсії виявлена у пацієнтів зі злоякісними гліомами та доброякісними пухлинами ГМ (астроцитомою, менингіомою, олігодендрогліомою) та пацієнтів, які перенесли інсульт.

### Сучасний погляд на патогенез епілепсії

У патогенезі епілептичного нападу приділяють увагу нейрональній нестабільності кори великих півкуль, яка призводить до виникнення на мембрані нейронів пароксизмального деполяризаційного зсуву. Підвищена схильність до деполяризації епілептогенних нейронів передусім пов'язана з ушкодженням мембрани або метаболічними порушеннями, які призводять до дисфункції  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -,  $\text{Ca}^{++}$ -потенціалзалежних каналів з послідовною дисрегуляцією позаклітинної концентрації іонів та трансмітерів, особливо ГАМК-ергічних. Дефіцит пригнічувального впливу на нейрональну мережу є основним чинником генерації епілептичних розрядів.

### Діагностика

Діагноз епілепсії встановлюють на підставі збору анамнезу та скарг пацієнта. Під час діагностики епілепсії настороженість сімейного лікаря має виникнути у разі скарг пацієнта на зміни свідомості, поведінки, що швидко минають, або виникнення стереотипних рухових розладів. Другим важливим фокусом є обставини нападу, особливо клінічна картина продромального періоду, який може характеризуватися роздратованістю, шлунково-кишковими, тривожно-депресивними симптомами, уповільненням рухової активності, нападом ГБ, ознаками аури. Відповідно до об'єднаних рекомендацій Американської академії

неврології та Американського товариства епілептологів (American Academy of Neurology/American Epilepsy Society — AAN/AES) особам з першим нападом рекомендовано провести ЕЕГ, комп'ютерну томографію чи магнітно-резонансну томографію ГМ. При цьому слід зазначити, що у 50% осіб епілептиформні патерни ЕЕГ типу піків та гострих хвиль можуть бути відсутніми при першому нападі. Шанси на виявлення епілептиформних змін електрофізіологічної активності ГМ підвищуються за умови депривації сну, проведення повторних ЕЕГ або при ЕЕГ-моніторингу. Розрізняють наступні фенотипи епілепсії:

- генералізована, тоніко-клонічна, тонічна, клонічна;
- мілоклонічна;
- абсанс;
- парціальна;
- вторинно-генералізована;
- недиференційована.

Генералізовані напади, зокрема абсанси, більш характерні для осіб молодого віку, тоді як у старших осіб відмічають вищу частоту парціальних нападів.

## Мігренозний та епілептичний напад: спільні ланки

Складний та багатофакторний механізм взаємозв'язку мігрені та епілепсії зумовив виникнення кількох односпрямованих гіпотез, зокрема ймовірного підвищення частоти захворюваності на мігреню до або після дебюту епілепсії. І хоча підтвердження гіпотези не знайшла, в обох патологічних станів наявні спільні фактори ризику. Зокрема, відмічена вища частота мігрені у пацієнтів із маніфестом епілепсії після черепно-мозкової травми, яка, у свою чергу, є фактором ризику мігрені. Крім того, ідіопатична та криптогенна епілепсія є ізольованим фактором ризику виникнення мігрені, особливо в осіб молодшого віку [2]. Клінічна картина епілепсії характеризується цілою низкою неврологічних симптомів, які виникають перед або водночас з ГБ, який відмічають у 59% пацієнтів. Головними відмінностями епілептичної аури від мігренозної є менша тривалість та більша вираженість вегетативних та психічних феноменів — висхідне епілептичне відчуття, нудота, страх, феномен «дежавю». Окремо в Міжнародній класифікації ГБ 2-ї редакції виділяють епілептичні напади, які виникають під впливом мігренозної аури. Епілептичний напад виникає впродовж 1 год після мігренозної аури з послідовним нападом мігрені, який відповідає діагностичним критеріям мігрені з аурую. Такий феномен отримав назву «мігралесія». Поширеність епілепсії в осіб з мігренню досягає 17% з медіаною частоти виявлення 5,9% проти 0,5% у популяції, а поширеність мігрені у пацієнтів з епілепсією сягає 8–15% [3].

## Гіперкінези (тіки)

Найбільша поширеність гіперкінезів виявлена в дитячій популяції з найвищою частотою виявлення у віці 7–11 років, переважно у хлопчиків. Проте клінічна актуальність тікових розладів (ТР) зумовлена залишковими симптомами ТР, які виявляють у 25% дорослих [4]. Тіки — нерегулярні моторні та вокальні гіперкінези, що проявляються уривчастими стереотипними діями, які дитина може контролювати. Тіки часто супроводжуються синдромом дефіциту уваги, тривожністю, труднощами навчання, змінами настрою та порушеннями сну. Хоча етіологія порушення залишається нез'ясованою, ймовірно, ТР виникають внаслідок втрати геномної стабільності під впливом несприятливих зовнішніх факторів або нейрогенного стресу на тлі резидуально-органічних ушкоджень екстрапірамідної нервової системи.

У сучасних поглядах на патогенез ТР особливу увагу приділяють епілептиформній активності ГМ, яка водночас вважається ізольованим фактором ризику виникнення епілепсії. На підставі збігу клінічних ознак гіперкінезу та чітких епілептиформних змін на ЕЕГ ТР віднесено до межових станів між невротичними розладами та вже відомими формами епілепсії, а епілептогенез визнаний основним механізмом формування ТР [5].

## Есенціальний тремор

У дорослих найбільш поширеним гіперкінезом залишається тремор, який поділяють на фізіологічний та патологічний. Слід зазначити, що фізіологічний тремор є часткою нормального механізму моторного контролю. До патологічних типів тремору відносять есенціальний, паркінсонічний, мозочковий, невропатичний, тремор Голмса, тремор піднебіння, психогенний та тремор внаслідок дистонії. За біомеханікою тремор являє собою регулярні стереотипні рухи певної частоти, які класифікуються за топографією та характером, — тремор покою та тремор дії. Тремор дії підрозділяють на тремор, який виникає при підтримці пози (постуральний), та тремор, який виникає при усвідомленому руху (кінетичний або інтенційний). З клінічної точки зору, тремор може бути ізольованим симптомом або доповнювати клінічну картину неврологічного захворювання. За патогенезом тремор буває периферичного та центрального походження. Центральні механізми пов'язані з синхронними розрядами групи нейронів — генераторами тремору або «водіїв ритму».

Поширеним типом патологічного тремору є есенціальний тремор (ЕТ), який проявляється постурально-кінетичним тремором рук (97%), комбінацією з тремором голови та шиї (48%), м'яких м'язів/нижньої щелепи, голосу (62%), язика, тулуба, верхніх кінцівок. Виявлено підвищення частоти виникнення ЕТ в осіб з позитивним сімейним анамнезом та аутосомно-домінантним типом наслідування (50%) [6]. ЕТ може бути ізольованим симптомом або супроводжувати інші захворювання центральної та периферичної нервової системи, у тому числі дистонію, хворобу Паркінсона, хронічну запальну демієлінізуючу поліневропатію, спадкову сенсорно-моторну поліневропатію I і II типів, синдром Гена — Барре, уремічну, алкогольну та інші поліневропатії. Середній вік виникнення ЕТ становить 35–45 років, що призводить до значного зниження якості життя пацієнтів внаслідок виникнення нейрональних, синаптичних, системних, органних та організмених змін [7]. Нейрофізіологічні та біологічні аспекти тремору проявляються клінічними характеристиками, які представлені в таблиці.

### Патофізіологія

Патофізіологія ЕТ може бути зведена до двох основних механізмів: периферичного та центрального. Периферичні механізми пов'язані з ритмічною активністю в периферичних дугах сенсомоторних рефлекторних дуг та забезпечують генерацію фізіологічного тремору завдяки нерівномірному напруженню м'язів кінцівок. Основним патологічним ланцюгом індукції патологічного тремору вважають виникнення сигналу певної частотності в нейронному контурі внаслідок хвилі деполяризації. У результаті в ГМ формується генератор тремору, або центрального осцилятора, який являє собою групу нейронів зі спонтанною ритмічною активністю. Розряди синхронізуються в нейронному контурі, який складається з кількох нейронних ядер та їх аксональних відростків. Таким чином, індукція тремору пов'язана з виникненням нейронних контурів, якими циркулює хвиля деполяризації з послідовним генеруванням сигналу певної частоти. Згідно з другою гіпотезою, яка отримала підтвердження при дослідженні на тваринах, синхронізацію ритмічної активності через міжнейрональні зв'язки спричиняє виникнення центрального осцилятора (водія ритму) в нижній олив'ї таламусу. Крім цього, центральний механізм генерації тремору пов'язують з розладами сигнальних шляхів, які проходять через мозочок.

На рис. 1 зображені патоморфологічні зміни, виявлені в неокортексі мозочку у пацієнтів із ЕТ.

### Клінічні симптоми

Для ЕТ притаманний моносимптомний дебют з виникненням помірного асиметричного кінетичного тремору верхніх кінцівок (95%) з початковою частотою 4–12 Гц [8]. Маніфест ЕТ не залежить від віку, однак у віковій категорії >65 років виявлено поширення ЕТ до 5%, а частота його виявлення в осіб віком ≥95 років досягає 20% [9]. Іншими клінічними ознаками ЕТ є виражена атака та хиткість ходи, більша за вікові порушення [10]. У 16,3% пацієнтів з ЕТ відмічали порушення узгодженості рухів очей в одному напрямку ( $p < 0,001$ ) [11]. Хоча прогресування ЕТ

Таблиця Клінічні характеристики типів тремору

Тремор	Частота, Гц	Особливості	Тип тремору	Додаткові симптоми
Посилений фізіологічний	6–13	Верхні кінцівки; білатеральний; симетрично	Постуральний, кінетичний	Відсутні
Есенціальний	4–11	Верхні кінцівки/голова, шия/язик/голос/тулуб; білатеральний; симетричний або асиметричний	Постуральний, кінетичний, інтенційний	На пізніх стадіях супроводжується дисфункцією мозочка легкого ступеня
При хворобі Паркінсона	4–7	Верхні та нижні кінцівки/обличчя/тулуб; уні- або білатеральний; асиметричний	У стані спокою, постуральний, кінетичний лише зрідка	Гіпокінезія, ригідність, хиткість пози
Дистонічний	5–10	Верхні та нижні кінцівки/голова; унілатеральний; з ураженням кількох нейрональних мереж (мономелічний)	Постуральний, кінетичний	Патологічна поза
Первинний ортостатичний	13–18	Нижні кінцівки, рідше тулуб та верхні кінцівки	Вертикальне положення	Хитка поза
Тремор піднебіння:				
• первинний	2–5	Піднебіння	У стані спокою	Ритмічний, що клацає; звук у вухах
• симптоматичний	2–7	Піднебіння/обличчя/верхні кінцівки	У стані спокою	Стовбурова/мозочкова симптоматика
Тремор Голмса (рубральний/середньомозковий)	3–6	Верхні кінцівка/нижня кінцівка; унілатеральний	У стані спокою, постуральний, інтенційний	Гіпокінезія, ригідність, хиткість пози, атаксія, стовбурова симптоматика
Мозочковий	3–5	Верхня кінцівка/нижня кінцівка/тулуб/голова	Постуральний, кінетичний, інтенційний	Атаксія, дисметрія, адіадохокінез

асоційоване зі зменшенням амплітуди тремору, на пізніх стадіях приєднується кінетичний компонент під час виконання цілеспрямованих моторних актів внаслідок поглиблення дисфункції мозочка. Зокрема, лікарю слід звернути увагу на порушення тандемної ходи та скарги пацієнта на хиткість. Під час неврологічного огляду привертає увагу розбіжність амплітуди рухів. Амплітуда рухів у пацієнтів з ЕТ найбільша в зап'ясткових суглобах зі зниженням у дистальних (ліктьових та суглобах плеча) та проксимальних (п'ястно-фалангових та фалангових) суглобах. Результати досліджень свідчать про приєднання інтенційного компонента тремору у 50% пацієнтів з ЕТ [12]. У 20% пацієнтів виявлено ЕТ покою, але, на відміну від хвороби Паркінсона, це пізня ознака [13]. Нейродегенеративний характер ЕТ підвищує ризик виникнення когнітивного дефіциту та хвороби Паркінсона.

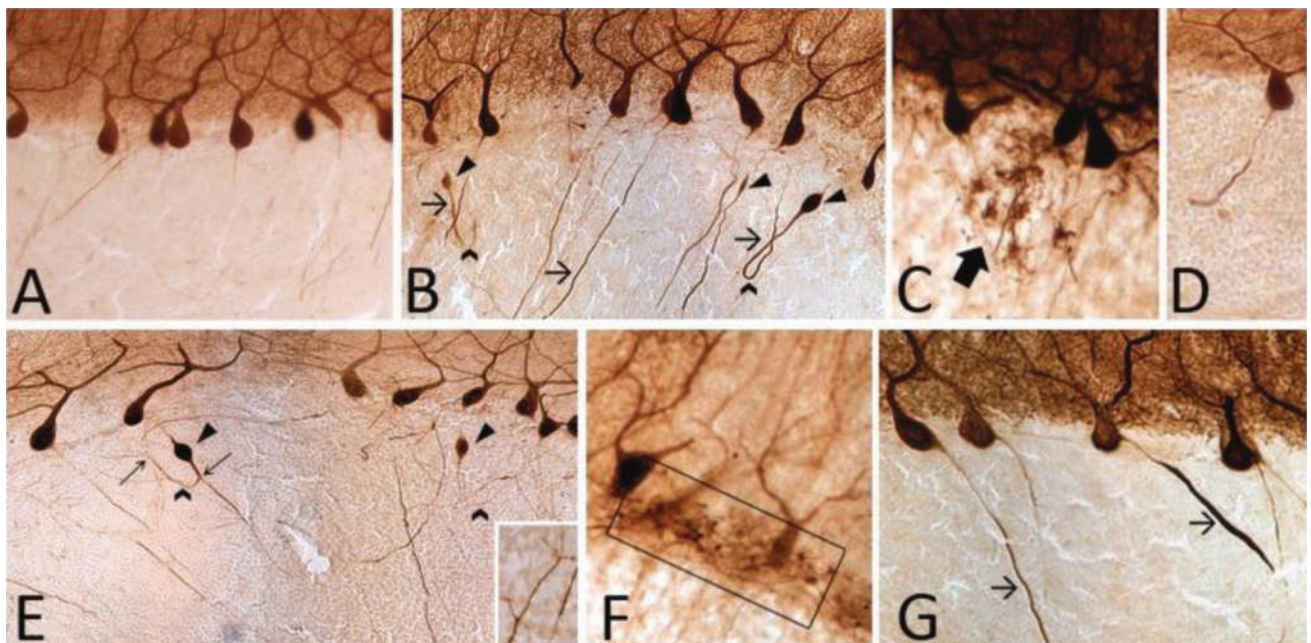
#### Діагностика

Соціально-медична проблематика ЕТ зумовлена прогресивним погіршенням якості життя пацієнтів. Крім того, ЕТ може виступати предиктором розвитку інших неврологічних порушень. Зокрема, ризик виникнення хвороби Паркінсона у пацієнтів з ЕТ підвищується у 4 рази [14]. Прогресуючий характер ЕТ та збільшення амплітуди рухів так чи інакше обмежують працездатність

у 15–25% пацієнтів, у зв'язку з чим дослідники піддали сумніву доцільність терміну «доброякісний тремор» [15]. Згідно з результатами дослідження тремор рук погіршується на 2–5% кожного року з послідовним поширенням на шию та голову, при цьому ризик виникнення тремору шиї, голосу та нижньої щелепи у жінок вищий порівняно з чоловіками [16]. Враховуючи відсутність специфічних та чутливих лабораторних та візуалізуючих ознак, діагноз ЕТ встановлюють на підставі клінічного оцінювання за наступними основними критеріями.

1. Частота виникнення тремору кінцівок та/або голови становить <1 разу на тиждень.
2. Виникнення тремору при підтримці пози або під час вчинення дії.
3. Виключення неврологічних захворювань.
4. Виключення виникнення тремору як побічного ефекту від застосування фармакотерапії з приводу будь-якого захворювання (вальпроат натрію, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, симпатоміметики, препарати літію).
5. Особливості сімейного анамнезу.
6. Можливий вплив токсичних речовин (ртуть, свинець, марганець).

Рисунок 1 Патоморфологічні зміни в неокортексі мозочка у пацієнтів з есенціальним тремором



Збільшені у 100 разів результати гістоімунологічного дослідження кальбідину — протеїну з сімейства цитоплазматичних білків, що зв'язують цитоплазматичний  $\text{Ca}^{2+}$ , експресується в певних класах нейронів мозку ссавців, особливо в дендритах і перикарії клітин Пуркін'є мозочка, але також міститься в багатьох ГАМК-ергічних інтернейронах кори. А — варіант нормальної візуалізації тонких аксонів; В — три торпеди (головки стріли), дві з яких знаходяться на колатералах; С — потовщення аксонів (короткі стріли); D — дугоподібні потовщені аксони; E — стріли з повторювальними колатералами та аксональними розгалуженнями; F — візуалізація частки колатерального сплетіння в шарі клітин Пуркін'є; G — потовщення аксонів [18].

Останнім часом дослідники приділяють увагу нерухомим порушенням у пацієнтів з ЕТ. Сенсорні зміни полягають у вищій частоті виявлення погіршення слуху порівняно з контрольною групою відповідного віку [17]. Рідше відмічають ольфакторні розлади, тривожно-депресивний розлад, а також когнітивні розлади — від помірного порушення виконавчої функції до деменції [7].

Лабораторний діагностичний маршрут пацієнта з підозрою на ЕТ містить рутинне дослідження гормонів щитоподібної залози та електролітного балансу крові, функціональної здатності печінки та нирок. Оцінка неврологічного статусу передбачає визначення топічного розподілу тремору та стану активації стереотипних рухів (тремор покою, інтенційний), оцінку частоти тремору та виявлення системних ознак неврологічних захворювань. З метою оцінки клінічного стану пацієнта з ЕТ та ефективності терапії рекомендовано застосування шкали оцінки ЕТ (The Essential Tremor Rating Assessment Scale — TETRAS). Результати поверхневої електроміографії та акселерометрії характеризують активацію м'язів, ритмічність та частоту м'язових скорочень. Методи нейровізуалізації застосовують для виявлення патоморфологічних змін мозочка. Зокрема, відмічено зменшення кількості клітин ГАМК-ергічних гальмівних нейронів кори мозочка (клітин Пуркін'є) та виникнення тілець Леві, що свідчить на користь нейродегенеративного походження ЕТ [18]. Однак діагностичні підходи залишаються нестандартизованими, а перехрест з клінічними ознаками інших уражень нервової системи нейродегенеративного та судинного генезу веде до зміни діагнозу у 30–50% пацієнтів з ЕТ впродовж 1 року [13].

#### Патофізіологічний зв'язок між клінічними станами з пароксизмальною активністю

У сучасних поглядах на патогенез клінічних станів з пароксизмальною активністю приділяють увагу спонтанній мембранній нестабільності нейронів кори великих півкуль. Настання раптової тривалої деполяризації нейронів призводить до виникнення на клітинній мембрані пароксизмального деполяризаційного зсуву з послідовними структурними та функціональними змінами в нейронних мережах зі стійкою схильністю до синхронізованої гіперзбудливості й судом. Водночас метаболічний дисбаланс та порушення регуляції концентрації екстраклітинних іонів та/або трансмітерів призводить до накопичення іонів в екстраклітинному просторі та посилює збудливість нейрональних мереж. У результаті виникає передумова для епілептизації ГМ, яка призводить до надмірної діяльності нейронних мембран, синаптичних змін та дисфункції сигнальних шляхів.

#### Механізм-індукований підхід до лікування пароксизмальних станів

Тривалий перебіг неврологічних розладів впливає на звичайну поведінку та знижує якість життя пацієнтів. Тому сучасний підхід до лікування епілептогенних станів базується на вчасному виявленні потенційної неврологічної коморбідності та адекватному лікуванні з наданням переваги механізм-індукованій симптоматичній терапії.

Топірамат є одним з препаратів 1-ї лінії, які рекомендовані при лікуванні станів із пароксизмальною активністю. Механізм дії топірамату полягає у ферментозалежному блокуванні потенціал-залежних  $\text{Na}^+$ -каналів, що забезпечує деполяризацію мембрани нейронів та тривало обмежує виникнення повторних потенціалів. Молекула топірамату впливає на нейротрансмітерну активність ГАМК-рецепторів внаслідок пригнічення глутаматних ініотропних рецепторів і, таким чином, модулює проведення сигналів у хімічних синапсах. Найбільша доказова база накопичена щодо протисудомної ефективності топірамату при лікуванні епілепсії як у монотерапії, так і в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами. Так, результати контрольованого дослідження з випадковою вибіркою засвідчили, що за умов застосування топірамату в дозі 125 мг/добу частота нападів в інтервенційній групі знизилася на 36% впродовж 28 днів ( $p=0,004$ ) [19].

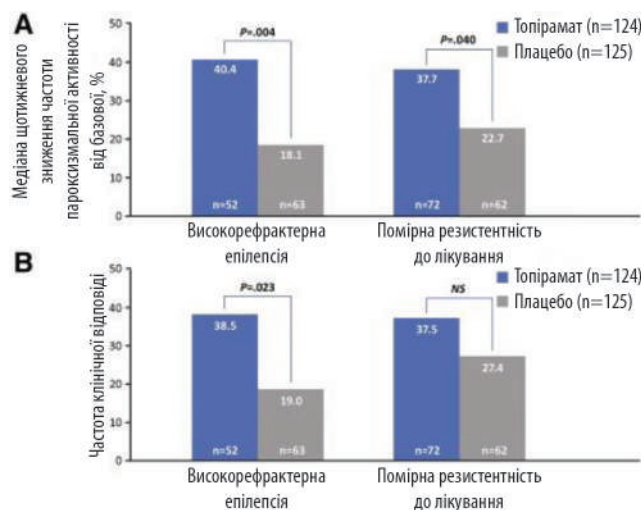
Дозу топірамату визначають емпіричним шляхом, починаючи з 25–50 мг/добу у дорослих пацієнтів з подальшим титруванням

за 1–2 тиж до 200–400 мг/добу з метою отримання бажаного клінічного ефекту [20]. Дослідження терапевтичних ефектів топірамату надало результати щодо підвищення частоти отримання клінічної відповіді у пацієнтів із рефрактерною епілепсією. Адекватна терапія топіраматом модифікованого вивільнення в дозі 200 мг/добу знижує частоту судом у пацієнтів з підгрупи фармакорезистентної епілепсії майже у 2 рази порівняно з плацебо (на 38,5% в інтервенційній групі проти 19% у контрольній;  $p=0,023$ ). У результаті проведеного аналізу дослідники дійшли висновку, що за умов титрування дози топірамату на 50 мг/тиж частота епілептичних нападів у підгрупі з вираженою фармакорезистентною епілепсією становила <40,4%; у підгрупі пацієнтів з епілепсією з помірною резистентністю застосування топірамату знижувало частоту нападів на <18% від базового рівня ( $p=0,004$ ). Виявлене в підгрупі фармакорезистентної епілепсії покращення самопочуття за шкалою оцінювання самопочуття вказувало на підвищення якості життя пацієнтів та можливість повернення до рутинної діяльності. На рис. 2 зображено ефективність застосування адекватної терапії топіраматом у пацієнтів із фармакорезистентною епілепсією [21].

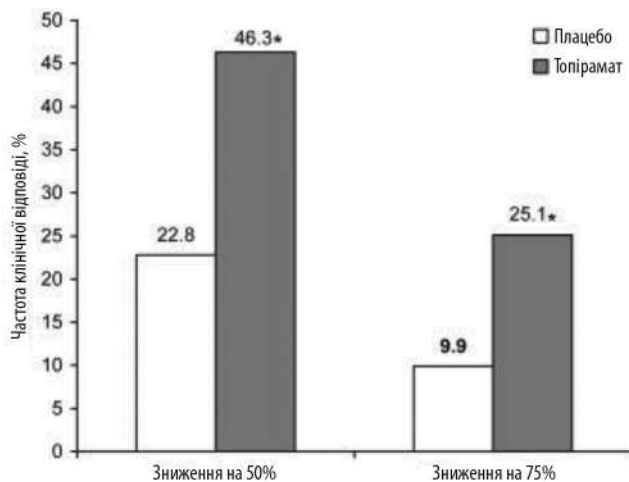
Найбільш дослідженим неепілептичним ефектом від застосування топірамату наразі є профілактика мігрені. Топірамат негайного вивільнення залишається препаратом 1-ї лінії для профілактики та лікування мігрені. Огляд результатів 4 досліджень свідчить про хороший терапевтичний ефект від застосування підтримувальної дози топірамату 50–200 мг/добу у пацієнтів із мігренню [22]. Доведено знижувалася частота нападів мігрені у двох інтервенційних підгрупах топірамату в дозі 100 та 200 мг/добу порівняно з контрольною ( $p<0,001$ ). У 46,3% пацієнтів вдалося досягти зниження частоти щомісячних нападів мігрені на 50%, а кожний 4-й пацієнт заявляв про зниження частоти нападів мігрені на 75% [23]. На рис. 3 продемонстровано ефективність топірамату при лікуванні мігрені порівняно з плацебо.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (пропранолол), барбітурати (примідон) та топірамат є препаратами 1-ї лінії при лікуванні ЕТ. Хоча клінічної відповіді на терапію пропранололом та примідоном вдається досягти у 50–70% пацієнтів, застосування цих препаратів істотно обмежене поганою переносимістю та високою частотою побічних ефектів, особливо у пацієнтів із серцево-судинною та респіраторною коморбідністю. Масштабне багатоцентрове контрольоване з випадковою вибіркою дослідження продемонструвало позитивний терапевтичний ефект від монотерапії топіраматом у пацієнтів із ЕТ. За допомогою шкального методу виявлено покращення клінічного стану на 29% у пацієнтів інтервенційної групи порівняно з контрольною ( $p<0,001$ ). Отриманий від застосування топірамату терапевтичний ефект асоційований з покращенням рухових функцій та якості життя ( $p=0,001$ ). Виявлено високу переносимість препарату. Серед небажаних побічних ефектів найвища частота виявлена для парестезій (5%) та погіршення апетиту (5%) [24]. Аналіз результатів систематичного огляду трьох контрольованих досліджень

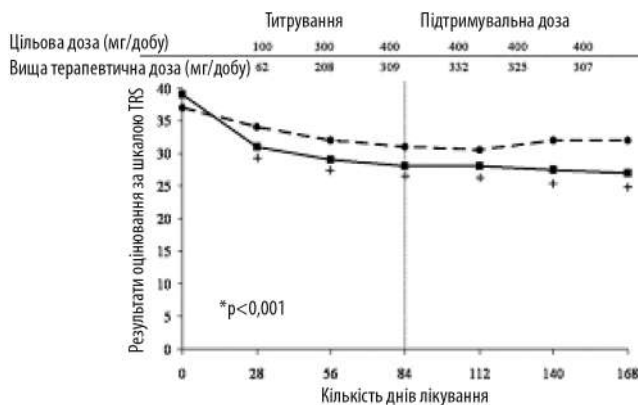
**Рисунок 2** Аналіз ефективності додаткового застосування топірамату у пацієнтів із помірною та вираженою фармакорезистентною епілепсією



**Рисунок 3** Ефективність топірамату при лікуванні мігрені порівняно з плацебо



**Рисунок 4** Ефективність застосування топірамату у пацієнтів з есенціальним тремором



Суцільна лінія — інтервенційна група топірамату, пунктирна лінія — група плацебо. Титування почалося з нульового дня. Найбільші відмінності оцінки вираженості тремору в інтервенційній та контрольній групі відмічали під час 1-го відвідування (28-й день) при застосуванні топірамату в дозі 100 мг/добу.

ваних з подвійним засліпленням досліджень з випадковою вибіркою у пацієнтів віком  $\geq 18$  років з тяжкими проявами ЕТ свідчить, що застосування топірамату в дозі 400 мг/добу клінічно значуще зменшує вираженість симптомів ЕТ за шкалою оцінювання тремору (Fahn-Tolosa-Marin tremor rating scale — TRS) порівняно з контрольною групою ( $p < 0,0001$ ). Дослідники дійшли висновку, що завдяки зменшенню вираженості симптомів тремору застосування топірамату покращує функціональну спроможність пацієнтів з помірними та тяжкими ознаками ЕТ [25]. На рис. 4 продемонстровано ефективність лікування топіраматом пацієнтів з ЕТ.

## Висновок

Таким чином, на підставі накопичених знань про організацію нервової системи закладені основи для розуміння нейропатологічних механізмів виникнення і розвитку дисфункції ГМ. Важливість проблеми пароксизмальних станів зумовлена значущим зниженням якості життя та підвищенням ризику інвалідизації пацієнтів. Однак на практиці прийняття раціонального клінічного рішення становить певні труднощі, які зумовлені поліваріантністю клінічних характеристик пацієнтів з епілептогенними станами. Одним з ефективних та безпечних методів підтримання постійного «потенціалу спокою» та зниження частоти пароксизмальних епізодів є механізм-індукована симптоматична терапія, яка наразі залишається компромісом між клінічною ефективністю та побічними ефектами.



UA-TOPI-PUB-122021-012

## Список використаної літератури

- Silberstein S.D. (2015) Preventive migraine treatment. Continuum (Minneapolis, Minn.), 21: 973–989. doi: 10.1212/CON.0000000000000199.
- Kasteleijn-Nolst Trenité D., Parisi P. (2012) Migraine in the borderline of epilepsy: «migralepsy» an overlapping syndrome of children and adults? Epilepsia, 7: 20–25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03711.x.
- Kossoff E.H., Andermann F. (2010) Migraine and epilepsy. Semin. Pediatr. Neurol., 17(2): 117–122. doi: 10.1016/j.spen.2010.04.005.
- Fernandez-Alvarez E., Arzimanoglou A., Toloza E. (2005) Prevalence of paediatric movement disorders. Paediatric Movement Disorders, 1–17. doi: 10.1002/mdc3.12399.
- Gedye A. (1991) Tourette's syndrome attributed to frontal lobe dysfunction: numerous etiologies involved. J. Clin. Psychol., 47: 233–252. doi: 10.1002/1097-4679(199103)47:2<233::aid-jclp2270470209>3.0.co;2-n.
- Whaley N.R., Putzke J.D., Baba Y. et al. (2007) Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. Parkinsonism Relat. Disord., 13(6): 333–339. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.004.
- Louis E.D., Bromley S.M., Jurewicz E.C. et al. (2002) Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. Neurology, 59 (10): 1631–1633. doi: 10.1212/01.wnl.0000033798.85208.f2.
- Louis E.D., Frucht S.J., Rios E. et al. (2009) Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. Mov. Disord., 24(4): 626–627. doi: 10.1002/mds.22370.
- Louis E.D., Ferreira J.J. (2010) How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov. Disord., 25(5): 534–541. doi: 10.5334/tohm.632.
- Earhart G.M., Clark B.R., Tabbal S.D. et al. (2009) Gait and balance in essential tremor: variable effects of bilateral thalamic stimulation. Mov. Disord., 24(3): 386–391. doi: 10.1002/mds.22356.
- Gitchev G.T., Wetzel P.A., Baron M.S. (2013) Slowed saccades and increased square wave jerks in essential tremor. Tremor Other Hyperkines. Mov. (N Y), 3: tre-03-178-4116-2. doi: 10.7916/D8251GXN. eCollection 2013.
- Louis E.D., Gerbin M., Galecki M. (2013) Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. Eur. J. Neurol., 20 (6): 949–954. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4.
- Cohen O., Pullman S., Jurewicz E. et al. (2003) Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. Arch. Neurol., 60(3): 405–410. doi: 10.1001/archneur.60.3.405.
- Benito-León J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F. (2009) Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry, 80(4): 423–425. doi: 10.1136/jnnp.2008.147223.
- Busenbark K.L., Nash J., Nash S. et al. (1991) Is essential tremor benign? Neurology, 41(12): 1982–1983. doi: 10.1212/wnl.41.12.1982.
- Hardesty D.E., Maraganore D.M., Matsumoto J.Y. et al. (2004) Increased risk of head tremor in women with essential tremor: longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. Mov. Disord., 19(5): 529–533. doi: 10.1002/mds.20096.
- Ondo W.G., Sutton L., DatVuong K. et al. (2003) Hearing impairment in essential tremor. Neurology, 61(8): 1093–1097. doi: 10.1212/01.wnl.0000086376.40750.a.
- Babji R., Lee M., Cortés E. et al. (2013) Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. Brain, 136 (Pt. 10): 3051–3061. doi: 10.1093/brain/awt238.
- Storey J.R., Calder S.C., Hart D.E. et al. (2001) Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. Headache, 41(10): 968–975. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.01190.x.
- Gilliam F.G., Veloso F., Bomhof M.A. (2003) A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology, 60: 196–202. doi: 10.1212/01.wnl.0000048200.12663.bc.
- Hogan E.R., Blatt I., Lawson B. et al. (2014) Efficacy of Once-day extended topiramate (USL255): subgroup analysis based on the level of treatment resistance. Epilepsy & Behavior. doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.061.
- Hepp Z., Bloudek L.M., Varon S.F. (2014) Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. J. Manag. Care Pharm., 20: 22–33. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.1.22.
- D'Amico D., Grazi L., Bussone G. (2006) Topiramate in the prevention of migraine: a review of its efficacy, tolerability, and acceptability. Neuropsychiatr. Dis. Treat., 2(3): 261–267. doi: 10.2147/ndt.2006.2.3.261.
- Ondo W.G., Jankovich J., Connor G. et al. (2006) Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 66(5): 672–677. doi: 10.1212/01.wnl.0000200779.03748.0f.
- Chang K.-H., Wang Sh.-H., Chi Ch.-Ch. (2015) Efficacy and Safety of Topiramate for Essential Tremor. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore), 94(43): e1809. doi: 10.1097/MD.0000000000001809.