

# Topiramaat – uus krambivastane ravim Ülevaade ja esimesed kogemused Eestis

Anneli Beilmann<sup>1</sup>, Valentin Sander<sup>2</sup>, Ain Pajos<sup>3</sup>, Tiina Talvik<sup>4</sup>, Sulev Haldre<sup>5</sup>, Triin Parik<sup>6</sup> – <sup>1</sup>TÜK närvikliinik ja lastekliinik, <sup>2</sup>Tallinna Lastehaigla, <sup>3</sup>Põhja-Eesti Regionaalhaigla, <sup>4</sup>TÜK lastekliinik, <sup>5</sup>TÜK närvikliinik, <sup>6</sup>Janssen-Cilag Eesti

## topiramaat, epilepsia ravi

**Topiramaat on uus kolmanda põlvkonna krambivastane ravim, mis on kasutusel alates 1995. aastast. Eestis on selle preparaadi kasutamise kogemus väike, kuid esialgsed kogemused kinnitavad, et see on tõhus ja hästi talutav ravim. Topiramaati kasutatakse epilepsia ravis nii kombinatsioonis teiste antiepileptiliste ravimitega kui ka monoteerapiana.**

Topiramaat (Topamax<sup>®</sup>, Topimax<sup>®</sup>, Topamac<sup>®</sup>, Epitepax<sup>™</sup>) (Janssen-Cilag) on uus kolmanda põlvkonna krambivastane preparaat, mis on kliinilises kasutuses 60 riigis üle maailma alates 1995. aastast. Topiramaati (TPM) kasutatakse epilepsiahaigetel alates 2. eluaastast lisaravimina teiste antiepileptiliste ravimite kõrval (AER) või ka monoteerapiana fokaalsete ja generaliseerunud krampide korral. TPM kui ravim on registreeriti Eestis 2000. aasta juunikuus.

**Füüsikalised ja keemilised omadused.** TPM on uue koostisega krambivastane aine – 2,3:3,4-Di-O-isopropüülideen-β-D-fruktopüraanoos-sulfamaat, vees lahustuv valge kristalliline pulber. TPMi molekuli struktuur on erinev enamiku teiste krambivastaste ainete struktuurist: see on loodusliku monosahhariidi D-fruktoosi derivaat ja sisaldab funktsionaalselt olulist üksust – O-sulfamaati (1). TPM sünteesiti 1980. aastal algselt eesmärgiga luua fruktoos-1,6-difosfaadi sünteetiline analoog, mis oleks võimeline inhibeerima fruktoos-1,6-bifosfataasi ja seega blokeerima glükoneogeneesi. Alles hilisema uurimistöö käigus avastati TPMi antikonvulsivsed omadused tema molekuli struktuuris oleva O-sulfamaadi rühma olemasolu tõttu (1). Sulfamaati sisaldavad veel mõned antikonvulsandid (nt atsetasolamiid, zonisamiid). TPM läbib hästi rakumembraane, sealhulgas hematoentsefaalset barjääri (2).

TPMi krambivastast toimetehhanismi on uuritud epilepsia erinevatel mudelitel, neuronite koekultuurides ning ajukoe lõikude preparaatidel (3–6). TPMil on neli krambivastast toimetehhanismi:

1. Voltaapist sõltuvate Na<sup>+</sup> kanalite blokeerimine, mille abil saavutatakse voltaapist ja ajast sõltuv neuronite aktsioonipotentsiaalide korduva tekke pidurdamine postsünaptilisel membraanil. TPM stabiliseerib neuronite membraane, vähendab erutavate virgatsainete vabanemist.

2. Gamma-aminovõihappe (GABA) toimel GABA<sub>A</sub> retseptorite suurem aktiveerimine ja selle abil klooriioonide sissevoolu tugevdamine neuronisse.

3. Mitte-NMDA-tüüpi (kainaat/AMPA) glutaamaadi retseptorite pidurdamine.

4. Kõrge voltaapi poolt aktiveeritavate L-tüüpi Ca<sup>2+</sup> kanalite mõõdukas, kuid püsiv pidurdamine. TPM vähendab virgatsainete vabanemist ja pidurdab Ca<sup>2+</sup> sõltuvat teiseste virgatsainete süsteemi neuronis.

TPM pidurdab karboonanhüdraasi süsteemi. Ta pidurdab mõõdukalt kahte (CA-II ja CA-IV) kuuest karboonanhüdraasi isoensüümist (2). Selle toime tagab TPMi koosseisus olev O-sulfamaadi rühm. Karboonanhüdraas moduleerib pH muutmise abil voltaap- ja mediaator-sõltuvaid ionkanaleid. Missugune on karboonanhüdraasi isoensüümide pidurdamise krambivastane toime, ei ole veel

lõplikult selge, kuid on tõendeid, et karboonanhüdraas mõjutab ionide liikumist läbi aktiveerunud GABA<sub>A</sub> retseptori. Intratsellulaarne HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (bikarbonaataniooni) kontsentratsioon tõuseb suurenenud metaboolse aktiivsuse juures, mis põhjustab HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> väljavoolu rakust, viimane soodustab Cl<sup>-</sup> sissevoolu (2). Huvitav on märkida, et TPM põhjustab metaboolset atsidoosi. Selle toime kohta inimesel on veel väga vähe andmeid, kuid on leitud, et TPM põhjustab metaboolset atsidoosi sagedamini üle 3 aastastel ja ka neil, kes ei saa paralleelselt maksa ensüüme indutseerivaid preparaate (karbamasepiini (KBZ) ning fenütoiini (PHT)) (7). Põhjuseks on see, et TPMi kliirens väikelastel on kõrgem kui täiskasvanutel ning KBZ ja PHT suurendavad TPM kliirensit. Metaboolne atsidoos võib kergemini tekkida ka viirusinfektsiooni, süsteemset metabolismi häirivate ägedate haiguste nagu sepsise, dehüdratsiooni ja šoki korral. Samuti ketogeense dieedi ja TPMi samaaegsel rakendamisel peaks olema ettevaatlik ning jälgima pidevalt patsiendi veres HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> taset (7). Metaboolse atsidoosi tekkel esineb patsientidel tahhüpnöe ja epileptiline staatus. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> lisamine aitab peroraalselt sümptomeid lahendada (7). Uuringutes on kindlaks tehtud, et vere HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tase normaliseerub TPM-ravi lõpetamisel (7). Praegu ei ole veel ühtset kokkulepet, kas kõigil TPMiga ravitavatel haigetel tuleb regulaarselt jälgida vere HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> taset.

Ravimi karboonanhüdraasi inhibeeriv toime avaldub ka paresteesiatena, mis ilmnevad TPM-ravi ajal.

Lisaks antikonvulsivsele omadusele on TPMil on avastatud ka neuroprotektiivne toime. Neuroproteksiooni põhjuseks peetakse TPMi ainulaadset mitmesuunalist toimemehhanismi (8). TPMi omadust kaitsta neuroneid rakukahjustusel apoptoosi või nekroosi eest on tõestatud paljudes loomkatsetes (8–11). TPM vähendab neuronite hävinemist nii globaalse kui ka lokaalse ajuisheemia korral (9). Huvitav on märkida, et loomkatsetes on suudetud tõestada TPMi võime vähendada glutamaadi neurotoksilist mõju vastündinud roti

astrogliiale ja neuronitele (9). Väga oluline on rõhutada, et perinataalsest hüpoksiast tingitud epileptogeneesi saab TPMi abil vähendada (10). TPM vähendab neuronaalset kahjustust ka epileptilise staatuste ja febrilsete krampide korral (11). TPM suudab stimuleerida neuronite kasvu ja regeneratsiooni pärast närvikahjustust (8).

### **Farmakokineetika ja farmakodünaamika.**

TPM imendub kiiresti peaaegu täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2 (1,8–4,3) tunni jooksul, toit ei mõjuta oluliselt biosaadavust (12). TPMil on lineaarne farmakokineetika ning madal seostumine (9–17%) plasmavalkudega, mis vähendab ta vastastikust mõju teistele ravimitele. TPMil pole aktiivset metaboliiti ega ka autoinduktsiooni (12).

Monoteraapiana kasutatud TPM metaboliiseerub 20% ulatuses maksas, ülejäänud 80% väljub organismist muutmatusena neerude kaudu. Kui samal ajal manustatakse ka maksa ensüüme indutseerivaid ravimeid, siis suureneb TPMi kliirens kaks korda (40–50% TPMist metaboliiseeritakse) (12). Seda asjaolu on tähtis meeles pidada TPMi kliinilises rakenduses. TPMi elimineerumise poolväärtusaeg on 19–23 tundi, koos ensüüme indutseerivate ravimitega manustamisel väheneb see 12–15 tunnini. Pika poolestusaja tõttu soovitatakse TPMi manustada kaks korda päevas, olenemata lisaravimitest. Püsiv plasmasisaldus saavutatakse 4 päeva jooksul (12). Koostoimed teiste ravimitega on toodud tabelis 1.

Tabelist nähtub, et TPMi lisamine teistele krambivastastele ravimitele ei mõjutanud oluliselt nende plasmasisaldust, välja arvatud üksikud fenütoiini (PHT) saanud patsiendid, kellel PHT plasmasisaldus suurenes kuni märgatavate toksiliste kõrvalnähtude tekkeni (12). Seega on kliiniliselt oluline kontrollida PHT plasmasisaldust ravi kombineerimisel TPMiga. TPM suurendab digoksiini kliirensit 13% võrra. Sellest tulenevalt soovitatakse kliinilises praktikas jälgida digoksiini plasmakontsentratsiooni, et vältida kombineeritud ravist tekkida võivaid tüsistusi (12). TPMi mõju

**Tabel 1. Ravimite koostoime topiramaadiga**

Ravim koos TPMiga	Ravimi kontsentratsioon	TPM kontsentratsioon
Fenütoin	↔ või 25% ↑	48% ↓
Karbamasepiin	↔	40% ↓
KBZ epoksiid	↔	Pole uuritud
Valproehape	11% ↓	14% ↓
Fenobarbitaal	↔	Pole uuritud
Digoksiin	13% ↓	↔
Noretindool	↔	↔
Etindool östradioon	30% ↓	↔

↔ – ei muutu; ↑ – tõusnud, ↓ – langenud, KBZ – karbamasepiin

oraalsete kontratseptiivide kliirensile sõltub östrogeensete komponentide sisaldusest. TPMi kombineerimisel enam kui 35 Hg östrogeene sisaldavate preparaatidega tuleb viimaste doosi suurendada või kasutada lisaks veel teisi kontratseptiivseid vahendeid (12). Maksa ensüümide indutseerijad karbamasepiin (KBZ) ja PHT kahekordistavad TPMi kliirensit (12). Seetõttu tuleks nende lisamisel või ärajätmisel raviskeemis hoolikalt jälgida krampide sagedust, sest võib tekkida vajadus TPMi annuse suurendamiseks (vt tabel 1). Valproehappel ja TPMil on kliiniliselt väheoluline vastastikune mõju plasmakontsentratsioonile (12).

Lastel on TPMi kliirens kiirem kui täiskasvanutel. TPMi lagunemise kiirus on imikutel 50% (koosmõjus maksaensüüme indutseerivate ravimitega 100%), 3–4aastastel lastel 30% ning alles noorukieas (15–17 a) muutub see võrdseks täiskasvanute kliirensiga (12). Vanemaealistel TPMi lagunemise kiirus ei muutu. Neeru ja maksa häiritud funktsiooniga haigetel aeglustub TPM elimineerumine organismist, seega tuleb neil olenevalt neeru- või maksapuudulikkuse astmest TPMi annust vähendada kuni poole võrra (12).

### Topiramaadi kliiniline krambivastane efektiivsus.

Topiramaat vähendab fokaalsete ning sekundaarselt ja primaarselt generaliseerunud krampide sagedust lastel ja täiskasvanutel (13–16). Samuti toimib see ravim Lennox-Gastaut' sündroomi korral (19). Reife ja kaasautorite avaldatud

kokkuvõttes artiklis on analüüsitud kuue randomiseeritud platseeboga kontrollitud varasema uuringu tulemusi (13). Neis uuringutes osales 743 ravile raskesti alluva fokaalse epilepsiaga täiskasvanut, kelle eelnevale ravile lisati topiramaat. Topiramaadi lisamisel saavutati 70%-l haigetest hoogude sageduse vähenemine (kuni pooleni varasemast) ja hood lakkasid 5%-l uuritustest (13). Saavutatud krambivastane toime püsib ka TPMi pikemaajase kasutamisel. Abou-Khalil (14) on näidanud, et TPMi krambivastane efektiivsus ei vähenenud 3 ja 6 kuu pikkuse ravi jooksul. TPMi toime kohta laste refraktaarse fokaalse epilepsia ravis on vähem uuringuid, kuid needki tõestavad veenvalt krampide sageduse vähenemist (39%-l uuritustest vähenes krampide sagedus) (15, 16).

Topiramaat on tõhus ka primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste ja mittekonvulsivsete krampide (absentsid, atoonilised hood, müokloonid) ravis oma mitmesuunalise toime mehhanismi tõttu (17, 18). Lennox-Gastaut' sündroomiga haigetel vähendab TPM märgatavalt atooniliste, generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude sagedust ning efekt püsib ka pikemaajase kasutamise jooksul (uuringutes jälgiti haigeid 3 aastat) (19, 20). Ka Westi sündroomiga haigetel vähenevad infantiilsed spasmid kuni 82% juhtudest (21). Progresseeruvate müokloonusepilepsiate korral on TPMi kasutatud vaid üksikutel juhtudel, selle tarvitamise tulemused on erinevad (22). Topiramaat on tõhus ravim aeglase une ajal esineva bioelektrilise epileptilise staatuse sündroomi (*continuous spike wave activity during slow sleep*) korral. Viimase esinemisel on laste kognitiivse arengu prognoos halb (22).

TPMil on ravitoime ka teiste haigusseisundite korral nagu bipolaarsed häired, neuropaatiline valu, migreen, kobarpeavalu (23, 24). Marcotti kirjeldatud 58-l bipolaarsete häiretega patsiendil saavutati topiramaadi lisamisel 36%-l vähenemine ja 52%-l märgatav paranemine (23). Topiramaadi anti-allodüünilist (neuropaatilise valu variant) toimet on kirjeldatud loomkatsetes (24). Potter ja Edward uurisid 14 neuropaatilise valuga patsienti ja leidsid,

**Tabel 2. Andmed topiramaadiga ravitud patsientide kohta**

Tunnus	Arv	(%)
Uuritute üldarv	56	(100)
Mehed/Naised	28/28	
Vanus (aastad): keskmine $\pm$ SD	16,3 $\pm$ 9,5	
Vanusepiirid (aastad)	3 – 41	
$\leq$ 18 a	36	(64,3)
$>$ 18 a	20	(35,7)
Kehakaal (kg): keskmine $\pm$ SD	56 $\pm$ 28	
Epilepsia kestus (aastad): keskmine $\pm$ SD	10,8 $\pm$ 8	
Epilepsia kestuse piirid (aastad)	2 – 36	
Krambitüübid		
Lihtsad fokaalsed	8	
Komplekssed fokaalsed	35	
Sekundaarselt generaliseerunud	25	
Primaarselt generaliseerunud	22	
Rohkem kui üks krambitüüp	29	(51,7)
Epileptilised sündroomid		
Idiopaatilised generaliseerunud	4	(7,1)
Krüptogeensed fokaalsed	28	(50,0)
Krüptogeensed gener. (Lennox-Gastaut' sündroom)	7	(12,5)
Sümptomaatilised fokaalsed	16	(28,5)
Klassifitseerimata	1	(1,8)
Krambihoogude sagedus enne ravi topiramaadiga		
1/kuus	10	(17,8)
1/nädalas	23	(41,1)
1/päevas ja $>$ 1/päevas	23	(41,1)
AER* enne topiramaati		
Ühe preparaadiga	2	(3,5)
Kahe preparaadiga	29	(51,7)
$>$ kahe preparaadiga	25	(44,6)
Ravi kestus topiramaadiga (kuudes): keskmine $\pm$ SD	5,5 $\pm$ 2,5	
Minimaalne-maksimaalne kestus	1 – 10	

\*AER – antiepileptiline ravi

et topiramaadi toimet saavutati valu vähenemine kõigil haigetel (25). Kliinilised kogemused kinnitavad ka topiramaadi toimet migreeni ning kobarpeavalu ravis ja profülaktikas (26).

Sagedasimad kliinilistes uuringutes kirjeldatud topiramaadist tingitud kõrvalnähud olid unisus (17% juhtudest), isutus (12%), peavalu (11%), sagedad ülemiste hingamisteede infektsioonid (25%), väsimus (16%), närvilisus (10%), paresteesiad (9%), pearinglus (7%), mälu- ja kontsentratsioonihäired (12%), neerukivid (1,5%) (13–20). Kõrvalnähtude ilmumine on annuse tõstmise kiiruse ja annuse suurusega võrdelises seoses.

Toetudes mahukale kliinilistes uuringutes osalenud patsientide informatsioonile ja kogemusele, on esitatud TPMi ordineerimise alljärgnevad soovitusel (13, 27).

Topiramaadi annustamisel täiskasvanutele soovitatakse alustada 25–50 mg (lastel 0,5–1,0 mg/kg) ööpäevas. Seejärel tuleb doosi suurendada aeglaselt 25–50 mg võrra päevas (lastel 0,5–1,0 mg/kg) 1–2 nädala vältel, vajadusel aeglasemalt. Keskmine raviannus võiks olla 200–400 mg/pro die (lastel 6–9 mg/kg/pro die), efekti puudumisel võib doosi suurendada. Kui efekti ei ole saavutatud 1000 mg/pro die (lastel 15 mg/kg/pro die) annuse juures, pole edasine doosi suurendamine põhjendatud (13, 27).

Järgnevalt on esitatud esimesed kogemused Eestis topiramaadi toimest epilepsia ravis.

**Meetodid.** Uuringusse võeti haiged, kellel oli diagnoositud epilepsia ja kes olid üle 2 aasta vanad ning varem saanud vähemalt ühte antiepileptilist ravimit. Uuringusse ei võetud

**Tabel 3. Topiramaadiravi tõhusus**

Krambihoogude sageduse vähenemine	Vanus*		Hoo tüüp*		Kõik uuritud N = 56 (%)
	<18 a N = 36 (%)	>18 a N = 20 (%)	Fokaalsed N = 43 (%)	Generaliseerunud N = 13 (%)	
100%	9 (25,0)	4 (20,0)	10 (23,2)	3 (23,0)	13 (23,2)
>75%	1 (2,8)	4 (20,0)	5 (11,6)	0	5 (8,9)
>50%	12 (33,3)	4 (20,0)	12 (27,9)	4 (30,7)	16 (28,5)
Efektiivne	12 (33,3)	7 (35,0)	14 (32,5)	5 (38,4)	19 (33,9)

\*Gruppidevahelist statistilist erinevust Fischeri Exact-testi järgi ei ilmnunud ( $p > 0,05$ ).

ägedate sümptomaatiliste krampidega, kesknärvisüsteemi progresseeruva haigusega, rasedaid, rinnaga toitvaid emasid ega neid, kel ilmsed olulised kõrvalekalded laboratoorses analüüsides või kel oli diagnoositud neerukivitõbi. Topiramaat lisati seni kasutatud krambivastasele ravile. Topiramaadi dooside suurendamisel ja ravidooside suuruse määramisel juhinduti varem välja töötatud soovitusdest (13, 27). Uuringu käigus ravi muutmine (TPMi annuse suurendamine, vähendamine, eelneva ravi muutmine/lõpetamine) oli raviarsti otsustada vastavalt ravimi efektiivsusele ja taluvusele. Uuringurühmi arvati isikud augustist 2000 kuni aprillini 2001. Kõik andmed patsientide kohta koguti protokolliga. Krampide sageduse kohta pidasid patsiendid päevikut. Uurijatena osalesid 11 neuroloogi Tartu ja Tallinna haiglatest.

Andemete statistiliseks analüüsiks kasutati arvutiprogramme Statistika for Windows 4,5 ja S-Plus 4,5. Gruppe võrreldi Fischeri Exact-programmiga, erinevus oli statistiliselt oluline kui  $p < 0,05$ .

**Tulemused.** Uuringus osales 56 haiget: 36 last ja 20 täiskasvanut. Uuringuluste üldisloomustus on toodud tabelis 2. Rohkem kui kolmveerandil

uuritustest oli fokaalne epilepsia. Kõigil oli ravile raskesti alluv epilepsia (hoogude sagedus kord kuus ja enam), peaaegu kõigil oli kasutatud eelnevalt rohkem kui ühte antiepileptilist ravimit.

Krampide sageduse dünaamika TPMi toimel on esitatud tabelis 3. Tabelist nähtub, et krambihoogude sageduse vähenemine saavutati 66,1%-l patsientidest. Krampid lakkasid peaaegu neljandikul uuritustest, krampide sageduse vähenemine üle 75% ilmses vähem kui kümnendikul ja üle 50% kolmandikul uuritustest. Veerandil haigetest hoogude sagedus ei muutunud. Efektiivsed kasutatud doosid täiskasvanutel olid 100–300 mg, lastel 2–4 mg/kg ööpäevas. Patsientide vanus, hoo tüüp ja epilepsia põhjus hoogude sagedust statistiliselt oluliselt ei mõjutanud.

TPMist tingitud kõrvalnähte esines pooltel uuritustest (vt tabel 4). Sagedasemad olid unisus ja kaalulangus, mõlemad peaaegu kolmandikul uuritustest. Kõige suurem kaalulangus – 11 kg – oli ühel haigel, 10 kg kaotas viis patsienti. Peale tabelis 4 loetletud kõrvalnähtude esines veel peavalu, depressioon, paresteesiad, düsartria, enurees, iiveldus, kõik ühel juhul. Kõrvalnähtud ilmsid kõige sagedamini, kui TPMi ööpäevane doos oli 100 mg.

TPM-ravi katkestas 19 (33,9%) ravi alustanud. Ravi katkestamise põhjus oli enamikul juhtudest toime puudumine krampide sagedusele; kahel haigel saavutati küll krampide sageduse vähenemine, kuid olulise kaalulanguse tõttu tuli ravi siiski katkestada.

**Arutelu.** Topiramaadi kasutamise varasemad kogemused Eestis puuduvad. Käesolev uuring oli taotluslikult lihtsa meetodikaga: haigetel kaasamisega

**Tabel 4. Topiramaadist tingitud kõrvalnähtud**

Kõrvalnähtud	Arv (%)
Kõrvalnähtud esinesid	28 (50,0)
Üks kõrvalnäht	17 (30,3)
Kaks, kolm kõrvalnähtu	11 (19,6)
Unisus	12 (32,4)
Kaalulangus	10 (27,0)
Isulangus	8 (21,6)
Närvilisus	4 (10,8)
Ebamäärane düskomfort	3 (8,1)
Mälu halvenemine (subjektiivselt)	2 (5,4)
TPM doos (mg/die) kõrvalnähtude tekkel: keskmine ± SD	108,7 ± 67,8
Minimaalne ja maksimaalne (mg/die)	25 – 200

kriteeriumid olid laiad, raviarstid otsustasid nii topiramaadi kui ka eelneva ravi muudatused ise vastavalt patsientide krampide sagedusele ja ravi taluvusele. Uuringu peamine eesmärk oligi saada esimesi kogemusi ravi tõhususest ja taluvusest tingitud ilmingutest epilepsiahaigetel Eestis. Kõik uuringus osalenud haiged olid ravile raskesti alluva epilepsiaga. Topiramaat lisati seni kasutatud raviskeemile. Neli viiendikku haigetest olid fokaalse epilepsiaga, vaid 19,6% uuritustest olid generaliseerunud epileptiliste sündroomidega (4 idiopaatilist ja 7 Lennox-Gastaut' sündroomi). Ka varasemates TPMi kliinilise tõhususe uuringutes on olnud rohkem fokaalse kui generaliseerunud epilepsiaga haigeid (14–16). Selle põhjus on ilmne, enamik uuringuid on korraldatud täiskasvanutel, kelle hulgas on fokaalse epilepsia esinemine sagedam. Topiramaadi tõhusust lastel on vähem uuritud. Paljude lapsea nn katastroofiliste epileptiliste sündroomide ravi kohta võib leida vaid üksikute haigusjuhtude kirjeldusi (22). Selle põhjus on nende sündroomide väike levimusmäär.

Käesolevas uuringus ilmnis krampidesageduse vähenemisi rohkem kui pooltel (66,1%) patsientidest. Üldine krampide sageduse vähenemine varasemate uuringute andmeil on 42–67% (13–15, 17, 18). Topiramaat oli ühtemoodi efektiivne nii lastel kui täiskasvanutel. Varasemates uuringutes ei ole topiramaadi toimet erinevates vanuserühmades võrreldud, küll aga on tehtud erinevaid uuringuid lastel ja täiskasvanutel. Ilmselt ei ole selline võrdlus ka otstarbekohane märgatavate erinevuste tõttu laste ja täiskasvanute epilepsia vahel. Tuleb rõhutada topiramaadi mitmesuunalisi toime mehhanisme tema efektiivsuse seletamisel erinevates vanuserühmades. Topiramaat vähendas krampide sagedust üsna sarnaselt nii fokaalse kui generaliseerunud epilepsiaga (23% haigetest krambivabad, 30% hoogude vähenemine poole võrra, vt tabel 3). Varasemates uuringutes on registreeritud 100%-line krampide lakkamine vähestel haigetel, samas üle 50% vähem krampe on olnud enamikul (50–66%) haigetest (13, 14, 18).

Selline krampide sageduse vähenemise proportsioonide erinevus on seletatav uuringu erineva meetodikaga, eriti aga patsiendigrupi heterogeensusega.

Käesolevas uuringus ei vähendanud topiramaat krampide sagedust 33% patsientidest. Kirjanduse andmetel on see näitaja 12–20% (13, 14, 18, 19). Selle põhjuseks võivad olla väga raskesti ravile alluvate juhtude suur osakaal ja väiksemate ravidosiside kasutamine käesolevas uuringus. Eelnevates uurimistöodes on kasutatud maksimaalse ravidosisina täiskasvanutel kuni 1000 mg ja lastel kuni 29 mg/kg ööpäevas (13, 20). Käesolevas töös olid maksimaalsed annused kuni viis korda väiksemad, selle tõenäoline põhjus on meie vähene kogemus topiramaadi kasutamisel.

Kõrvalnähud esinesid pooltel patsientidest. Varasemates töodes on kirjeldatud kõrvalnähte 30–41% haigetest (15–17). Suurem kõrvalnähtude esinemissagedus käesolevas uuringus on seletatav laste suurema osakaaluga (lastel on kirjeldatud rohkem kõrvalnähte) ning sellega, et arvesse on võetud ka lühiajalisi ja ravi algul esinenud sümptomeid. Mitmed kõrvalnähud leevenesid või kadusid doosi muutmisega. Sagedasemad topiramaadist tingitud kõrvalnähud olid KNSi pidurdus, kaalulangus ja närvilisus. Kõige suurem kaalulangus oli 11 kg ühel patsiendil seitsme ravikuu jooksul. Üksikute kõrvalnähtude esinemissagedus oli sarnane varem kirjeldatud uuringutega (15–17). Meeldetuletamist väärrib, et topiramaadi kasutamisel suureneb neerukivide esinemissagedus võrreldes tavalise populatsiooniga (13). Selles uuringus jälgitud haigetel neerukive ei diagnoositud.

**Kokkuvõte.** Esimesed kogemused Eestis näitavad, et topiramaat on tõhus ja hästi talutav krambivastane ravim. Ta on efektiivne erinevate krambihogude ja epileptiliste sündroomide korral oma mitmesuunalise toimespektri tõttu. Oluline on alustada ravi väikeste annustega, mida seejärel aeglaselt suurendada. Mitmed kõrvalnähud on doosi suurusest ja tõstmise kiirusest sõltuvad ning mööduvad optimaalse doosi saavutamisel.

**Tänu.** Autorid ja patsiendid tänavad farmaatsiafirmat Janssen-Cilag võimaluse eest kasutada Eestis äsja registreeritud ja soodusravimite nimekirja veel mittekuuluvat epilepsiaavastast ravimit topiramaati. Samuti tänavad autorid Janssen-Cilag'i abi eest esmaste andmete kogumisel ning kõige värskema kirjanduse kättesaamise lihtsustamisel artikli kirjutamisel. Täname analüütikut Heti Pisarevi abi eest andmete statistilisel töötlemisel.

**Topiramaadi uurijate gruppi kuuluvad** TÜK lastekliinikust Anneli Beilmann, Malle Hämarik, Mare Kinkar, Reet Rein, Anu Sööt, Inga Talvik ja Tiina Talvik; TÜ närvikliinikust Sulev Haldre, Andre Õun; Põhja-Eesti Regionaalhaiglast Ain Pajos; Tallinna Lastehaiglast Valentin Sander.

### Kirjandus

1. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of Topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1): S3-S9.
2. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isozymes. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1): S35-S39.
3. McLean MJ, Bukhari AA, Wamil AW. Effects of Topiramate on sodium-dependent action potential firing by mouse spinal cord neurons in cell culture. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1): S21-S24.
4. Gordey M, DeLorey TM, Olsen RW. Differential sensitivity of recombinant GABA<sub>A</sub> receptors expressed in *Xenopus* oocytes to modulation by Topiramate. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S25-S29.
5. Zhang X-I, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by Topiramate. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1): S52-S60.
6. Gibbs III JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of Topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1): S10-S16.
7. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois BF, Helters SL, Duffy FH, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:387-92.
8. Smith-Swintosky VL, Zhao B, Shank R, Plata-Salaman CR. Topiramate promotes neurite outgrowth and recovery of function after nerve injury. *Neuroreport* 2001;12;5:1031-4.
9. Angebauen M, Hansson E, Ronnback L, Ben-Menachem E. Does Topiramate have protective effects on astroglia cells and neurons in primary cortical cultures? *Epilepsia* 1998;39(suppl 6):44.
10. Koh S, Jensen FE. Topiramate blocks acute and chronic epileptogenesis in a rat model of perinatal hypoxic encephalopathy. *Epilepsia* 1999;40(suppl 7):5.
11. Niebauer M, Gruenthal M. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Res* 1999;837:263-9.
12. Garnett WR. Clinical Pharmacology of Topiramate: A review. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S61-S65.
13. Reife R, Pledger G, Wu S-C. Topiramate as add-on therapy: pooled analyses of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S66-S71.
14. Abou-Khalil B and the Topiramate YOL Study Group. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S72-S76.
15. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E. A double-blind randomized trial for topiramate as adjunctive therapy for partial onset seizures in children. *Neuro* 1999;52:1338-42.
16. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E and the Topiramate YOL Study Group. Effectiveness, tolerability, and safety of Topiramate in children with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S82-S85.
17. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, Pledger G and the Topiramate YTC Study Group. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neuro* 1999;52:1330-7.
18. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE, and the Topiramate YTC/YTCE Study Group. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S77-S81.
19. Sachedo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neuro* 1999;52:1882-7.
20. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachedo RC and the Topiramate YOL Study Group. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S86-S90.
21. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to Topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S91-S94.
22. Glauser TA. Topiramate in the catastrophic epilepsies of childhood. *J Child Neurol* 2000;15(suppl 1):S14-S21.

23. Marcotte D, Use of topiramate, a new antiepileptic, as a mood stabilizer. *J Affective Disorders* 1998;50:245–251.
24. Wild KD, Yagel SK, Shank RP. The anticonvulsant topiramate is anti-allodynic in a rat model of neuropathic pain. *Society of Neuroscience Abstracts* 1997;23:2358.
25. Potter D, Edwards KR. Potential role of topiramate in relief of neuropathic pain. *Neurol* 1998;50(suppl 4):A255.
26. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports* 2001;5:83–91.
27. Holland KD, Wyllie E. Use of topiramate in localization-related epilepsy in children. *J Child Neurol* 2000;15(suppl 1):S7–S13.

## Summary

### **Topiramate – a new anticonvulsant. A review and the first experience in Estonia**

Topiramate is a new third generation anticonvulsant. It has several mechanisms of action, which makes it possible to use it for treatment of focal and generalized seizures as well as allodynia, bipolar disorders, migraine and cluster headache. Topiramate has linear pharmacokinetics, poor binding to plasma proteins, few interactions with other drugs, no active metabolite, and is mostly eliminated by the kidneys. A large number worldwide of patients are treated with topiramate worldwide. Fifty-six patients with intractable focal and generalized epilepsy were treated with topiramate from August 2000 to April 2001 in Estonia. Seizures were

reduced in 66.1% of patients (100% seizure reduction in 23%, >75% in 5%, >50% in 28%). No effect on seizure frequency was noted in 33% of patients. Drowsiness, anorexia, weight loss and nervousness were the most frequent adverse events observed in 50% of patients. Ten kg weight loss was observed in 5 patients. Maximal daily doses used were 300 mg for adults and 4 mg/kg for children. Topiramate has been effective and well tolerated in the treatment of intractable epilepsy in Estonia. Larger doses should be used in future.

anneli.beilmann@kliinikum.ee