



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАМИТОРА (ЛАМОТРИДЖИН) В ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ФОКАЛЬНЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ В МОНОТЕРАПИИ ИЛИ В ПОЛИТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Б. Миронов*

*Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва*

Ламотриджин был впервые зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 году, и в настоящее время применяется более чем в 90 странах мира (Chadwick D., Marson T., 2007; Faught E., Matsuo F.U., 2004). Ламотриджин относится к новым антиэпилептическим препаратам (АЭП), однако, препарат стал применяться значительно раньше других АЭП последнего поколения, поэтому к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, а механизм действия препарата, его эффективность и переносимость достаточно хорошо изучены. Результаты многочисленных исследований показали эффективность и хорошую переносимость ламотриджина в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии (Barron T.F., и соавт., 2000; Marson A.G., и соавт., 2007; Panayiotopoulos C.P., 2007; Wallace S.J., 1990).

Ламитор (ламотриджин; Торрент Фармасьютикалс Лтд) был зарегистрирован в 2001 году. Противосудорожный эффект Ламитора обусловлен двумя основными механизмами: стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов, а также ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата. Ламитор имеет линейную фармакокинетику. Пик концентрации препарата

устанавливается спустя 1–3 ч после перорального приема. Период полувыведения при монотерапии составляет 24–41 ч; связываемость с белками плазмы не очень высока — 55%. Препарат метаболизируется в печени, однако, не стимулирует глюкуро-нилтрансферазную систему, поэтому при длительном приеме его концентрация в крови сохраняется на прежнем уровне. На метаболизм ламотриджина значительно влияют другие АЭП. При совместном применении с АЭП, вызывающими индукцию ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин), метаболизм препарата ускоряется, и период полувыведения может укорачиваться до 15 ч. Вальпроаты замедляют выведение препарата, и период полувыведения удлиняется до 60 ч (Frank L.M. и соавт., 1997, O. Dulac, 1994). Ламитор выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50 и 100 мг ламотриджина.

Результаты многочисленных исследований, в том числе сравнительных исследований АЭП, показали эффективность и хорошую переносимость ламотриджина и его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии. Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе, при длительном лечении (Faught E. и соавт., 2004), которая была продемонстрирована во многих исследованиях, в том числе,

сравнительных (Kaminow L. и соавт., 2003; Nieto-Barrera M. и соавт., 2001; Marson A.G. и соавт., 2007); а также благоприятное влияние на когнитивные функции пациентов и качество жизни (Besag F.M., 2004; Cramer J.A. и соавт., 2004).

**Целью нашего исследования** было изучение эффективности и переносимости ламитора в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотерапии или в политерапии у детей и подростков.

### *Пациенты и Методы*

В наше исследование были включены 25 пациентов в возрасте от 2х до 18 лет (средний возраст — 9,5 лет) с идиопатическими фокальными (n=10) и генерализованными (n=15) формами эпилепсии. Ламитор был назначен в монотерапии в качестве первого АЭП или при переводе с других АЭП в связи с низкой эффективностью и/или побочными эффектами от их применения (у 5 пациентов), или в качестве дополнительного препарата в составе политерапии в связи с недостаточной эффективностью (в 20 случаях). В исследовании участвовало 6 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет и 19 пациентов от 12 до 18 лет; в целом, участвовало 10 пациентов мужского пола и 15 пациентов женского пола. Детям от 2 до 11 лет ламитор назначался только как дополнительный препарат в политерапии (n=6). Пациентам от 12 до 18 лет ламитор был назначен в монотерапии (n=5) или в качестве дополнительного препарата при политерапии (n=14). В целом, 5 пациентов получали ламитор в монотерапии и 20 — как компонент политерапии.

Набор в исследование проводился в период с декабря 2011 года по май 2012 года; период наблюдения продолжался до марта 2013 года, варьировал от 10 до 15 месяцев, в среднем составил 12 месяцев).

**Критерии включения в исследование:** верифицированный диагноз идиопатической фокальной или генерализованной формы эпилепсии; возраст пациентов от 2х до 18 лет; регулярное посещение врача с проведением обследований; регулярный прием

АЭП (для пациентов, получавших лечение на момент включения в исследование).

Исследование проводилось на базе Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки.

### **Критерии исключения из группы:**

1. симптоматические формы эпилепсии, включая эпилепсию при наследственно-дегенеративных заболеваниях и пороках развития головного мозга, эпилепсию как последствие перинатального поражения ЦНС, инсульта, опухоли и травмы;

2. изменения на МРТ/КТ головного мозга, имеющие связь с эпилептическими приступами (эпилептогенные изменения, позволяющие диагностировать симптоматические формы эпилепсии);

3. прием препаратов ламотриджина в прошлом;

4. нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе, пропуск в приеме АЭП.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало в себя: подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций); продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) (Нейроскоп 5.4, Биола; ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03, модификация 11, Медиком, Россия). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб — гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3-40 Гц, пробы открывания-закрывания глаз, с включением ночного или/и дневного сна. Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (1,5 Тс, Signa Infinity, General Electric) и проводились по показаниям. Для исключения побочных эффектов терапии (ПЭ) проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, консульта-

цию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении ламитора в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии.

Эффективность ламитора оценивали по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (аггравация), отсутствие эффекта или слабая эффективность (редукция частоты приступов менее чем на 50%), улучшение (снижение частоты приступов на 50% и более), ремиссия (клиническая ремиссия — отсутствие приступов в течение периода наблюдения; электроклиническая ремиссия — отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на ЭЭГ).

## Результаты

Согласно классификации ILAE (1989), все пациенты, вошедшие в исследование, были классифицированы по формам эпилепсии.

- Идиопатические генерализованные формы эпилепсии — 15 пациентов, из них:
- Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — 6;
- Юношеская абсанс эпилепсия — 5;
- Эпилептический миоклонус век с абсансами — 3;
- Детская абсанс эпилепсия (ДАЭ) — 1.
- - Идиопатические фокальные эпилепсии — 10 пациентов, из них:
- Идиопатическая фокальная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия) — 4;
- Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ- ПГП) — 4;
- Доброкачественная затылочная эпилепсия — 2.

Ламитор применяли в структуре политерапии в целом у 20 пациентов. Из них 16 пациентов получали дуотерапию и 4 пациента — получали три АЭП. Наиболее распространенной комбинацией было сочетание ламитора и препаратов вальпроевой кислоты, которая применялась у 14 из 20 пациентов; в 3 случаях в дополнении с ламитором и вальпроатами пациенты получали сукцинимиды; 4 пациента получали комбинацию ламитора и сукцинимидов в дуотерапии; в 1 случае применялась комбинация: топирамат, сукцинимид, ламитор; и только в одном случае ламитор сочетали с препаратом из группы карбамазепина. Следует учитывать, что, несмотря на диагноз идиопатической формы эпилепсии, приступы были резистентны к лечению одним антиэпилептическим препаратом (в большинстве случаев — препараты вальпроевой кислоты), и положительного эффекта удалось достигнуть только при добавлении ламитора вторым (в 16 случаях) или третьим (в 4 случаях) препаратом.

В целом, терапевтическая ремиссия при добавлении ламитора (n=20) была достигнута у 16 (80%) пациентов; уменьшение числа приступов на 50% и более наблюдалось дополнительно у 3 (15%) пациентов; эффект от лечения отсутствовал только в одном случае (5%). Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов (табл. 1).

Эффект ламитора при монотерапии оценивался у пяти пациентов в возрасте от 12 до 18 лет. Ремиссия была достигнута в 2 случаях (40%). У этих пациентов ламитор был назначен в качестве первого АЭП. Еще у 2 пациентов терапевтический эффект был не полным, но более 50%. Из них одна пациентка была переведена с трилептала на ламитор.

В одном случае при переводе пациентки с депакина на ламитор с целью сведения к минимуму возможных побочных эффектов антиэпилептической терапии было отмечено ухудшение в виде появления эпилептиформной активности на ЭЭГ (пациентка находилась в длительной электроклинической ремиссии; до назначения ламитора эпилептиформная активность на ЭЭГ стойко

отсутствовала). Этот случай был расценен как ухудшение. Таким образом, ремиссия на монотерапии ламитором была достигнута у 40% пациентов, улучшение — у 40% пациентов, а ухудшение — в 20% случаев.

В целом, при применении ламитора в качестве добавочного препарата или в монотерапии у детей с идиопатическими формами эпилепсии ремиссия была достигнута у 18 из 25 пациентов (72%), улучшение — у 5 из 25 (20%), эффект отсутствовал — 1 пациент (4%), ухудшение отмечено в 1 случае (4%).

В исследовании отмечена различная эффективность терапии в зависимости от формы эпилепсии. Наибольший эффект отмечен в группе больных с идиопатической генерализованной эпилепсией (n=15): терапевтическая ремиссия была достигнута у 12 (80%) пациентов, положительный эффект — дополнительно в 2 случаях (13%), эффект отсутствовал — у 1 (7%) пациентов, случаи аггравации отсутствовали.

Наибольшая частота достижения ремиссии была достигнута в группе больных юношеской миоклонической эпилепсией: у всех 6 пациентов, включенных в данную группу, была достигнута клиническая ремиссия (100%).

Показатель ремиссии достигал 100% также и в группе детской абсанс эпилепсии, однако, эта группа включала только одного пациента. Показатель ремиссии был ниже при юношеской абсанс эпилепсии (80%) и особенно низок — при эпилептическом миоклонусе век с абсансами (33%; группа включала 4 пациентов).

В группе идиопатической фокальной эпилепсии (n=10) терапевтическая ремиссия при применении ламитора наблюдалась у 4 (40%) пациентов, уменьшение частоты приступов на 50% и более — у 5 (50%) пациентов; зарегистрирован 1 случай аггравации (эпилептиформной активности на ЭЭГ) (10%).

При сравнении эффективности ламитора при разных формах идиопатической фокальной эпилепсии показатель ремиссии был наиболее высок при доброкачествен-

ной затылочной эпилепсии (2 из 2 пациентов — 100%). При идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ПГП) эффект ламитора также был высоким — ремиссия была достигнута в 75% случаев (у 3 из 4 пациентов).

Значительно ниже эффективность ламитора была при роландической эпилепсии — только в 25% случаев (у 1 из 4 пациентов) была достигнута ремиссия.

Отдельно оценивалось влияние терапии ламитором на результат электроэнцефалографии — индекс региональной и диффузной эпилептиформной активности (ЭЭГ). В группе больных с идиопатической генерализованной эпилепсией (n=15) из 12 (80%) пациентов с достигнутой терапевтической ремиссией: полная электроклиническая ремиссия была достигнута у 7 (46%) пациентов и клиническая ремиссия без изменения ЭЭГ или с небольшим улучшением ЭЭГ — в 5 (33%) случаях. У 2 пациентов (13%) было отмечено урежение приступов  $\geq 50\%$  без значимых изменений ЭЭГ, эффект в отношении приступов и ЭЭГ отсутствовал — у 1 (7%) пациента, случаи аггравации (приступов и эпилептиформных изменений на ЭЭГ) отсутствовали.

В группе идиопатической фокальной эпилепсии (n=10) терапевтическая ремиссия при применении ламитора наблюдалась у 4 (40%) пациентов: из них один случай (10%) полной электроклинической ремиссии и 3 случая клинической ремиссии без изменения ЭЭГ или с небольшим улучшением ЭЭГ (30%). Уменьшение частоты приступов на 50% и более было зарегистрировано у 5 (50%) пациентов; из них картина ЭЭГ улучшилась в 3 случаях (30%), и у 2 пациентов (20%) существенных изменений ЭЭГ не отмечено. Зарегистрирован 1 случай аггравации — появление эпилептиформной активности на ЭЭГ у пациентки с длительной электроклинической ремиссией после замены вальпроата на ламитор с целью сведения к минимуму побочных эффектов терапии (10%). Несмотря на аггравацию эпилептиформных изменений на ЭЭГ рецидива эпилептических приступов отмечено не было, и ламитор не был отменен.

При введении ламитора положительное влияние на поведение и настроение пациентов было отмечено при осмотре и по показаниям родителей у 10 из 25 пациентов (в 40% случаев). Наблюдалось субъективное улучшение самочувствия и уменьшение симптомов депрессии.

В нашем исследовании отмечена также хорошая переносимость ламитора. Побочные эффекты при добавлении ламитора отмечены у 5 пациентов, что составило 20%. Среди побочных эффектов отмечались транзиторные нарушения со стороны ЦНС (сонливость) (3 пациента, 12%). Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены в 2 случаях, 8% (снижение аппетита, тошнота). Ни в одном случае ламитор не был отменен в связи с появлением ПЭ. Случаев появления кожной сыпи, которая считается наиболее частым побочным эффектом ламитора, и требует отмены препарата, в нашем исследовании не встречалось. Не отмечено влияния ламитора на эндокринную систему, не выявлено статистически значимого изменения массы тела и развития нейроэндокринных нарушений; препарат не оказывал негативного влияния на формирование репродуктивной функции в подростковом периоде.

На момент написания статьи все пациенты, включенные в исследование, продолжают прием ламитора. Период катамнестического наблюдения варьирует от 10 до 15 месяцев, в среднем составляя 12 месяцев.

### *Обсуждение*

В нашем исследовании эффективность ламитора различалась в зависимости от формы эпилепсии. Наибольший эффект отмечен в группе больных с идиопатической генерализованной эпилепсией (n=15): терапевтическая ремиссия была достигнута у 12 (80%) пациентов, положительный эффект — дополнительно в 2 случаях (13%), эффект отсутствовал — у 1 (7%) пациентов, случаи аггравации отсутствовали.

Интересно, что наибольшая частота достижения ремиссии была достигнута в группе

больных юношеской миоклонической эпилепсией: у всех 6 пациентов, включенных в данную группу, была достигнута клиническая ремиссия (100%).

Между тем, в зарубежной литературе мнения по поводу эффективности ламотриджина при миоклонических приступах противоречивы. O. Dulac (1994) сообщает о низкой эффективности ламотриджина при эпилепсии с миоклоническими приступами (форма не уточнена) и указывает на возможность аггравации миоклонических пароксизмов на фоне терапии (12,7% пациентов). A. Arzimanoglou (2002) указывает на возможность учащения миоклонических приступов вследствие назначения ламотриджина при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдром Драве), что согласуется с данными P. Genton (2000). E. Ben-Menachem (2003) предполагает возможность учащения миоклонических приступов при ЮМЭ при назначении ламотриджина. Однако Panayiotopoulos С.Р. (2007) отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов, а также эффективность препарата в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами. В исследовании Bodenstern-Sachar H. и соавт. (2011) доля респондеров среди пациентов с ЮМЭ, принимавших ламотриджин, составила 56%; эффективность ламотриджина была выше у пациентов без генерализованных тонико-клонических приступов ( $p = 0,04$ ). Повышали вероятность эффективности ламотриджина такие факторы, как «неудача лечения» препаратами вальпроевой кислоты в связи с побочными эффектами по сравнению с неэффективностью вальпроевой кислоты ( $p = 0,069$ ), а также промедление с установлением диагноза ( $p = 0,07$ ). Результаты наших исследований также демонстрируют высокую эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами (синдром Доозе) (К.Ю. Мухин, 2000).

Показатель ремиссии достигал 100% также и в группе детской абсанс эпилепсии, однако, эта группа включала только одного пациента. Показатель ремиссии был ниже при юношеской абсанс эпилепсии (80%) и особенно низок — при эпилептическом миоклонусе век с абсансами (33%; группа включала 4 пациентов).

Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана в зарубежных исследованиях. O. Dulac (1994) продемонстрировал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах. При детской абсанс эпилепсии ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73% случаев. F. Vesag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов. Препарат оказывал выраженный клинический эффект и вызывал редукцию генерализованной пик-волновой активности на электроэнцефалограмме. Интересно исследование L. Frank и соавт. (1997), которые сообщили о высокой эффективности ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов. Эффективность ламотриджина составила 64% (полная ремиссия), а при применении плацебо — 21% ( $p=0,015$ ). В исследовании S. Wallace (1990) при назначении ламотриджина отмечено значительное снижение частоты миоклонических абсансов у 18 детей в возрасте 5–11 лет. A. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатами для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатами или при непереносимости терапевтических доз вальпроатов.

В недавно проведенном исследовании Hwang H. и соавт. (2012), оценивающим эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроевой кислотой и ламотриджином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной детской абсанс эпилепсией, доказана

равноценная эффективность трех препаратов; эффективность и переносимость терапии достоверно не различались в трех группах, однако, выявлены некоторые преимущества ламотриджина по переносимости у детей.

В группе идиопатической фокальной эпилепсии в нашем исследовании ( $n=10$ ) терапевтическая ремиссия при применении ламитора наблюдалась у 4 (40%) пациентов, уменьшение частоты приступов на 50% и более — у 5 (50%) пациентов; зарегистрирован 1 случай аггравации (10%).

При сравнении эффективности ламитора при разных формах идиопатической фокальной эпилепсии показатель ремиссии был наиболее высок при доброкачественной затылочной эпилепсии (2 из 2 пациентов — 100%).

Интерес представляет группа пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ПГП). Эта форма эпилепсии проявляется сочетанием признаков: электроклинические симптомы идиопатической фокальной эпилепсии, отсутствие когнитивных нарушений и наличие приступов по типу псевдогенерализованных. Характерно наличие псевдогенерализованных приступов, возникающих в результате феномена вторичной билатеральной синхронизации (атипичные абсансы, атонические, эпилептический миоклонус век) в сочетании с фокальными моторными приступами и/или «роландической» активностью на ЭЭГ (Мухин К.Ю., 2009). При ИФЭ-ПГП эффект ламитора в нашем исследовании также был высоким — ремиссия была достигнута в 75% случаев (у 3 из 4 пациентов).

Значительно ниже эффективность ламитора была при роландической эпилепсии — только в 25% случаев (у 1 из 4 пациентов) была достигнута ремиссия.

Зарубежные исследования также демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях у детей. M. Brodie и соавт. (1996) сравнивали эффективность и переносимость ламо-

триджина и карбамазепина при различных видах эпилептических приступов. Эффективность обоих препаратов в купировании фокальных приступов, а также первично- и вторично-генерализованных пароксизмов достоверно не различалась; однако ламотриджин имел преимущества по переносимости. В исследовании E. Schlumberger и соавт. (1992) положительный эффект при применении ламотриджина (редукция приступов на 50% и более) был достигнут у 1/3 детей с фокальной эпилепсией. Ламотриджин эффективен у детей и подростков как при политерапии, так и в монотерапии. E. Solowiej и соавт. (2000) отметили высокую эффективность монотерапии ламотриджином в лечении фокальных приступов у детей: уменьшение частоты приступов на 50% и более или наступление ремиссии, а блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ зарегистрировано в 61% случаев (в исследовании участвовало небольшое число пациентов — 19 детей и подростков с фокальными формами эпилепсии). В исследовании T. Barron (2000) монотерапия ламотриджином проведена 83 пациентам (43 — с фокальными, 32 — с генерализованными и 8 пациентов — с неклассифицируемыми формами эпилепсии). Ремиссия была достигнута в 45% случаев (из них 44% — фокальные эпилепсии и 36% — генерализованные формы эпилепсии). Тем не менее, в зарубежной литературе описаны отдельные случаи аггравации у пациентов с ИФЭ при назначении ламотриджина. Gelisse P. и соавт. (2012) описали выраженную аггравацию негативного миоклонуса (единственного типа приступов) у 5-летнего мальчика с диагностированной доброкачественной эпилепсией с центро-темпоральными спайками при добавлении ламотриджина к препарату вальпроевой кислоты. Изолированные случаи аггравации приступов у пациентов с ИФЭ при назначении ламотриджина описаны и в более ранних исследованиях (Serminara S. и соавт., 2004). В нашем исследовании подобных случаев аггравации при ИФЭ не отмечено.

При введении ламитора положительное влияние на поведение и настроение пациентов было отмечено при осмотре и по показаниям родителей у 10 из 25 пациентов (в 40% случаев). Наблюдалось субъективное улучшение самочувствия и симптомов депрессии.

Исследователи относят ламотриджин к АЭП с положительным влиянием на когнитивные функции и поведение, низким риском развития депрессии и суицидов (Mula M., Sander J.W., 2007; Schubert R., 2005). Хорошая переносимость и благоприятное влияние на настроение, когнитивные функции и качество жизни делают этот препарат особенно перспективным для применения у детей, подростков и молодых взрослых (Cramer J.A. и соавт., 2004). Многочисленные современные и более ранние исследования показывают благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции детей и подростков (J. Gibbs и соавт., 1992; E. Hirsch и соавт., 2003).

В нашем исследовании отмечена также хорошая переносимость ламитора. Побочные эффекты при добавлении ламитора отмечены у 5 пациентов, что составило 20%. Среди побочных эффектов отмечались транзиторные нарушения со стороны ЦНС (сонливость) (3 пациента, 12%). Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены в 2 случаях, 8% (снижение аппетита, тошнота). Ни в одном из случаев ламитор не был отменен в связи с появлением ПЭ. Интересно, что появление кожной сыпи, которая считается наиболее частым побочным эффектом ламитора, встречается в 5-20% случаев по данным разных авторов (Glauser T.A., 2000; Yalcin B., Karaduman A., 2000) и требует отмены препарата, в нашем исследовании не встречалось.

На момент написания статьи все пациенты, включенные в исследование, продолжали прием ламитора (период катамнестического наблюдения варьирует от 10 до 15 месяцев, в среднем составляя 12 месяцев), что подтверждает высокую эффективность и хорошую переносимость препарата.



**Таблица 1. Терапевтическая эффективность ламитора при различных формах эпилепсии в качестве дополнительной терапии и в монотерапии**

Формы эпилепсии	Число больных n	Полное прекращение приступов n (%)	Уменьшение числа приступов n (%)	Отсутствие эффекта n (%)	Учащение приступов
ИГЭ	15	12 (80%)	2 (13%)	1 (7%)	0
Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)	6 1-монотерапия 5 - политерапия	6 (100%) 1 (100%) - монотерапия 5 (100%) - политерапия	0	0	0
Детская абсанс эпилепсия (ДАЭ)	1	1 (100%)	0	0	0
Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ)	5	4 (80%)	1 (20%)	0	0
Эпилептический миоклонус век с абсансами	3	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	0
ИФЭ	10	4 (40%)	5 (50%)	0	1 (10%)
Доброкачественная затылочная эпилепсия	2	2 (100%)	0	0	0
Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центральновисочными пиками (роландическая эпилепсия)	4 1 – политерапия 3 - монотерапия	1 (25%) 1 – политерапия (100%)	2 (50%) 2 – монотерапия (70%)	0	1 (25%) 1 – монотерапия (30%)
Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ ПГП)	4 1 – монотерапия 3 – политерапия	3 (75%) 1(100%) - монотерапия 2(70%) политерапия	1 (25%) политерапия	0	0
Монотерапия ламитором	5	2 (40%)	2 (40%)	0	1 (20%)
Политерапия ламитором	20	16 (80%)	3 (15%)	1 (5%)	0
Всего	25	18 (72%)	5 (20%)	1 (4%)	1 (4%)

*ИГЭ — идиопатическая генерализованная эпилепсия*

*ИФЭ — идиопатическая фокальная эпилепсия*

Многие авторы также подчеркивают хорошую переносимость ламотриджина у пациентов детского возраста (А.С. Петрухин и соавт., 2004; O.Dulac, 1994; E.Ben-Menachem, 2003; A.Arzimanoglou, 2002).

В нашем исследовании при применении Ламитора не отмечено влияния на эндокринную систему, не выявлено статистически значимого изменения массы тела и развития нейроэндокринных нарушений; препарат не оказывал негативного влияния на формирование репродуктивной функции в подростковом периоде. Это является важным преимуществом ламитора в лечении

эпилепсии у женщин и девочек подросткового возраста. Важно, что ламотриджин относится к АЭП, не влияющим на вес тела, и не приводящим к развитию косметических побочных эффектов, что позволяет избежать многих осложнений терапии и значительно повышает комплаентность лечения, особенно у девочек-подростков и молодых женщин (Panayiotopoulos C.P., 2007).

Преимущества ламотриджина по переносимости отмечены во многих сравнительных исследованиях. В исследовании Johannessen S.I., Ben-Menachem E. (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин,

габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин находился на втором месте после леветирацетама по наилучшей переносимости. По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности, однако показал превосходство над карбамазепином по переносимости (Johannessen S.I., Ben-Menachem E., 2006).

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость ламитора в качестве добавочного препарата и в монотерапии в лечении идиопатических эпилепсий у детей и подростков.

## Литература:

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. — М: Бином, 2007. — 275 с.
2. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе) // В книге под ред. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин / Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М.: Арт-Бизнес-Центр. — 2000. — С.150-157.
3. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами — особая форма эпилепсии в детском возрасте // Рус. жур. дет. невро. — 2009. — т. IV(2). — С. 3–19.
4. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии // Психиатрия и психофармакотерапия, приложение No 1 Эпилепсия: диагностика и лечение. — 2004. — С. 20–25.
5. Петрухин А.С., Бурд Г.С., Мухин К.Ю., Медведев М.И., Калинина Л.В. Ламиктал в лечении эпилепсии у детей // Социальная и клиническая психиатрия — 1996. — Т. 6. — N.3. — С. 121-124.
6. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes // *Epileptic disorders* 2002. — V. 3. — P. 217–225.
7. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2004. — V. 5(5). — P. 702-7.
8. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children // *Pediatr Neurol.* — 2000. — V. 23(2). — P. 160-3.
9. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update // *Expert Opin Drug Saf.* — 2004. — 3(1). — P.1-8.
10. Bodenstein-Sachar H., Gandelman-Marton R., Ben-Zeev B., Chapman J., Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy // *Acta Neurol Scand.* — 2011. — V. 124(1). — P. 22-7.
11. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group // *Lancet.* — 1995. — V. 345(8948). — P. 476-9.
12. Cerminara C., Montanaro M.L., Curatolo P., Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy // *Neurology.* — 2004. — V. 27;63(2). — P. 373-5.
13. Chadwick D., Marson T. Choosing a First Drug Treatment for Epilepsy after SANAD: Randomized Controlled Trials, Systematic Reviews, Guidelines and Treating Patients // *Epilepsia.* — 2007. — V. 48(7) — P. 1259–1263.
14. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2004 — V. 5(5) — P. 702-7.
15. Dulac O. The use of Lamotrigine in children // *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1994. — V.5. — P. 133-139.
16. Faught E., Matsuo F.U., Schachter S., Messenheimer J., Womble G.P. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study // *Epilepsy Behav.* — 2004. — V. 5(1) — P. 1-6.
17. Frank L.M., Casale E., Womble G, Manasco P. — Lamictal is effective for the treatment of newly-diagnosed typical absence seizures in children and adolescents. // *Ann of Neurol.* — 1997. — V.42, N.3. - P.489.
19. Gibbs J., Appleton R.E., Rosenbloom L., Yuen W.C. Lamotrigine for intractable childhood epilepsy: a preliminary communication // *Dev Med Child Neurol.* — 1992. — V. 34. — P. 368-71.
20. Hwang H., Kim H., Kim S.H., Kim S.H., Lim B.C., Chae J.H., Choi J.E., Kim K.J., Hwang Y.S. Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy // *Brain Dev.* — 2012. — V. 34(5). — P. 344-8.
21. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment // *Drugs.* — 2006. — V. 66 (13). — P. 1701–1725.
22. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2003 . — V. 4(6). — P. 659-66.
23. Marson A.G., Al-Kharusi A.M, Alwaidh M. et al The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial // *Lancet.* — 2007. — V. 369(9566). — P. 1000-15.
24. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. // *Drug Saf.* — 2007. — V. 30(7). — P. 555-67.
25. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G., Christe W., Pedersen B., Kane K., O'Neill F., Lamictal vs. Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2001. — V. 46(2). — P. 145-55.
26. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies // In: Panayiotopoulos C.P. *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.* — Springer, 2007. — P. 155–184.
27. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study 18. Gelisse P., Genton P., Velizarova R., Serafini A., Crespel A. Worsening of negative myoclonus by lamotrigine in a case of idiopathic focal epilepsy of children with long-term follow-up // *Brain Dev.* — 2012. — V. 34(3). — P. 248-50. with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. // *Seizure.* — 1992. — V. 1. (Suppl. 3). — P. 9-21.
28. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy // *Pediatr Neurol.* — 2005. — V. 32(1). — P. 1-10.
29. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures // *Brain Devel.* — 1990. — 12. — P. 739.

