

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАМОТРИДЖИНА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

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

EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF LAMOTRIGINE IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

О.А. Pylaeva, K.Yu. Mukhin, M.B. Mironov

Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Представлен обзор работ, посвященных эффективности, безопасности и переносимости ламотриджина в лечении эпилепсии. Отдельный акцент сделан на результатах сравнительных исследований, на таких аспектах лечения, как влияние препарата на когнитивные функции и качество жизни. Подробно освещаются преимущества применения ламотриджина у детей и подростков. Также рассматриваются показания к применению ламотриджина по данным международных стандартов лечения эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, ламотриджин, эффективность, безопасность, переносимость, у детей.

A review is devoted to the aspects of efficacy, safety and tolerability of lamotrigine in the treatment of epilepsy. Special emphasis is placed on the results of comparative studies, on such aspects of the treatment as the impact of the drug on cognitive function and quality of life. Especially the benefits of lamotrigine in children and adolescents are discussed in detail. Also indications for using lamotrigine according to the international standards for treatment of epilepsy are considered.

Key words: epilepsy, lamotrigine, efficacy, safety, tolerability, in children.

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 применения ламотриджина в лечении эпилепсии, и механизм действия препарата, его эффективность и переносимость достаточно хорошо изучены.

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

Эффективность ламотриджина в лечении эпилепсии (результаты сравнительных исследований)

Особенно показательными являются результаты исследования SANAD.

Целью наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD (*Standard and New Antiepileptic Drugs — «Сравнение стандартных и новых антиэпилептических препаратов»*) — открытого, рандомизированного, контролируемого сравнительного исследования — являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии. В исследовании SANAD был предложен методологический подход, направленный на решение вопроса о назначении «препарата первого выбора» у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией. Выбор первого АЭП наиболее важен в связи с тем, что у большинства пациентов возможно достижение ремиссии на инициальной терапии, и пациенты будут продолжать прием этого препарата на протяжении длительного времени, в некоторых случаях — на протяжении многих лет. Появление новых АЭП в последние годы значительно расширило возможности выбора врача-эпилептолога. Однако четкие рекомендации по выбору инициальной терапии (первого АЭП) для практического врача отсутствуют (Chadwick D., Marson T., 2007). Уникальность исследования SANAD состояла также и в изучении эффективности терапии во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. Оценка эффективности лечения включала анализ исходов длительного лечения, показателей качества жизни и экономических аспектов лечения. Исследование SANAD проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. 1721 пациент с парциальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата

«первого выбора») рассматривался карбамазепин, были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина, или топирамата. Первичные исходы (критерии оценки эффективности) включали промежуток времени от начала лечения до появления «неудачи лечения», а также время до достижения 12-месячной ремиссии; анализ проводился в зависимости от назначенного лечения (ITT-анализ) и в соответствии с протоколом исследования. Результаты исследования показали, что по показателю «время до неудачи лечения» ламотриджин имел достоверные преимущества перед карбамазепином (отношение рисков [HR] 0,78 [95% CI (доверительный интервал) 0,63-0,97]), габапентином (0,65 [0,52-0,80]), и топираматом (0,64 [0,52-0,79]), а также преимущества, не достигающие достоверных значений, по сравнению с окскарбазепином (1,15 [0,86-1,54]). По сравнению с пациентами, получавшими карбамазепин, «неудача лечения» зарегистрирована у меньшего процента пациентов, получавших ламотриджин, через 1 год (меньше на 12%) и через 2 года (меньше на 8%) после рандомизации.

Преимущество ламотриджина над карбамазепином было связано с его лучшей переносимостью; однако, результаты исследования показали, что ламотриджин также не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности: время до достижения 12-месячной ремиссии и время до «неудачи лечения» вследствие неадекватного контроля над приступами (вторичный критерий эффективности).

По показателю «время до достижения 12-месячной ремиссии» были выявлены преимущества карбамазепина перед габапентином, однако различия по сравнению с ламотриджином (а также топираматом и окскарбазепином) не достигали достоверных значений.

Между лечебными группами отсутствовали существенные различия по показателю качества жизни, хотя у пациентов, достигших 12-месячной ремиссии, к концу второго года после рандомизации, показатель качества жизни был выше, чем у пациентов, не

достигших ремиссии. В тех случаях, когда была зарегистрирована «неудача лечения», показатель качества жизни был ниже, чем у пациентов, продолжавших лечение, назначенное после рандомизации.

При проведении ITT-анализа наименьшее количество пациентов, сообщивших о побочных реакциях, было зарегистрировано на фоне терапии ламотриджином (45% — ITT-анализ, 37% — анализ в соответствии с протоколом) и наибольшее количество пациентов с побочными реакциями — на фоне приема топирамата (53% — ITT-анализ, 49% — анализ в соответствии с протоколом).

Анализ экономических показателей выявил преимущества ламотриджина перед карбамазепином по таким параметрам, как «стоимость одного предотвращенного приступа» и «стоимость приобретенных лет качественной (здоровой) жизни» (QALY). Таким образом, с высокой вероятностью можно утверждать, что по соотношению стоимость-эффективность ламотриджин представляет рациональную альтернативу карбамазепину.

Результаты исследования SANAD показали, что ламотриджин не уступает по эффективности карбамазепину в лечении парциальных приступов, имеет благоприятное соотношение стоимость-эффективность, может рассматриваться, как рациональная альтернатива карбамазепину, и назначаться в качестве препарата первого выбора для лечения пациентов с впервые диагностированными парциальными приступами. В то же время, вальпроат остается наиболее эффективным препаратом (и препаратом «первого выбора») для лечения генерализованной или неклассифицируемой эпилепсии (Chadwick D., Marson T., 2007; Marson A.G. и соавт., 2007).

Результаты исследования SANAD подтверждают данные более ранних исследований. Kaminow L., Schimschow J.R. и соавт. (2003) провели открытое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости ламотриджина в виде монотерапии, по сравнению с монотерапией традиционными АЭП, у пациентов, переходящих на монотерапию другим АЭП в свя-

зи неадекватным контролем над приступами или непереносимыми побочными эффектами предшествующей антиэпилептической терапии. Исследование проводилось на базе 26 неврологических клиник и центров по лечению эпилепсии в США и включало 115 пациентов с эпилепсией. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для проведения монотерапии ламотриджином или традиционными АЭП (карбамазепин, фенитоин, или вальпроат, в зависимости от выбора врача) на протяжении 24 недель. До начала исследования пациенты получали карбамазепин, фенитоин, или вальпроат. Во время 68-недельной фазы повышения/снижения дозы пациенты были переведены с предшествующей антиэпилептической терапии на ламотриджин посредством алгоритма дозирования, отраженного в протоколе, или на терапию другим традиционным АЭП с учетом стандартных рекомендаций по дозированию. После перехода на монотерапию (на прием АЭП в виде монотерапии в терапевтической дозе) пациенты продолжали терапию на протяжении 24 недель в поддерживающей фазе исследования. Результаты исследования показали, что процент пациентов, завершивших 24-недельную фазу поддерживающей терапии, был выше в группе, получавшей ламотриджин (65%), чем у пациентов, получавших терапию традиционными АЭП (57%) (первичная конечная точка исследования). Среднее время до выбывания из исследования составило 175 дней (SD= 83,1) для пациентов, получавших ламотриджин, по сравнению со 156 днями (SD= 80,7) — у пациентов, получавших терапию традиционными АЭП. Побочные реакции, явившиеся наиболее частой причиной преждевременного завершения фазы поддерживающей терапии (выбывания из исследования), встречались в 16% случаев преждевременного выбывания из исследования у пациентов, получавших ламотриджин, по сравнению с 26% случаев преждевременной отмены терапии традиционными АЭП. Средний процент редукции частоты приступов составил 53% (SD = 55,1) в группе пациентов, получавших ламотриджин, по сравнению с 32% (SD=149,9) — у па-

циентов, получавших терапию традиционными АЭП. Дополнительные критерии оценки эффективности, включающие общую оценку исследователя, самооценку пациента и показатель качества жизни (QOLIE-3), показали, что монотерапия ламотриджином, по оценке врачей и пациентов, имела преимущества над монотерапией традиционными АЭП. Таким образом, выявлены преимущества монотерапии ламотриджином перед монотерапией традиционными АЭП по таким показателям эффективности, как средняя редукция частоты приступов, и по таким показателям переносимости, как процент пациентов, завершивших фазу поддерживающей терапии, и среднее время до выбывания из исследования, а также по показателям оценки качества жизни. Авторы сделали заключение о том, что переход с монотерапии менее эффективными или плохо переносимыми традиционными АЭП на монотерапию ламотриджином ассоциирован с более благоприятными клиническими исходами и показателями качества жизни по сравнению с переходом на терапию альтернативным традиционным АЭП (Kaminow L., Schimschock J.R., 2003).

В других сравнительных исследованиях ламотриджина и карбамазепина также были выявлены преимущества ламотриджина по некоторым показателям эффективности и переносимости терапии.

В многоцентровом открытом исследовании Nieto-Barrera M. и соавт. (2001) сравнивали эффективность монотерапии ламотриджином и карбамазепином у пациентов с недавно диагностированной парциальной эпилепсией. В исследование были включены пациенты в возрасте старше 2 лет. В целом, 417 пациентов были рандомизированы для лечения ламотриджином, и 201 пациент получали карбамазепин. После завершения периода наращивания дозы продолжительностью 6 нед. пациенты приняли участие в фазе поддерживающей терапии (продолжавшейся с 7-й по 24-ю нед. исследования). Выявлены близкие показатели эффективности в двух лечебных группах (65% — в группе ламотриджина, 73% — в группе карбамазепина, $p = 0,085$). Эффективность оценива-

лась по пропорции пациентов, у которых приступы отсутствовали на протяжении 16 последних недель лечения; все пациенты, продолжавшие участие в исследовании в течение, по крайней мере, 18 недель после визита на 4-й неделе, были включены в анализ. Процент пациентов, завершивших исследование, был выше в группе ламотриджина (81%) по сравнению с группой карбамазепина (77%). Эти различия были обусловлены, главным образом, отменой терапии в результате появления побочных реакций, которые были зарегистрированы у 34 (8%) пациентов, получавших ламотриджин, и у 26 (13%) пациентов, получавших карбамазепин. Пропорция пациентов, у которых возникали побочные реакции, была ниже в группе пациентов, получавших ламотриджин (218 пациентов, 52%), по сравнению с группой карбамазепина (120 пациентов, 60%). Пропорция пациентов с побочными реакциями, расцененными, как связанные с приемом исследуемого препарата, также была ниже в группе ламотриджина (32%), по сравнению с группой карбамазепина (41%). Сонливость — единственная побочная реакция, зарегистрированная с частотой выше 5%, и различия по частоте появления данной побочной реакции между лечебными группами превышали 5% (4% пациентов, получавших ламотриджин, 11% — карбамазепин). Результаты, полученные в небольшой подгруппе пожилых пациентов (в возрасте 65 лет или старше), и у пациентов детского возраста (в возрасте 2-12 лет), также продемонстрировали лучшую переносимость ламотриджина, по сравнению с карбамазепином. Таким образом, монотерапия ламотриджином не менее эффективна, чем лечение карбамазепином у пациентов с недавно диагностированными парциальными приступами. В то же время ламотриджин имеет преимущества перед карбамазепином по переносимости, в связи с чем процент пациентов, остающихся на терапии в течение длительного времени, более высок для ламотриджина, по сравнению с карбамазепином (Nieto-Barrera M. и соавт., 2001).

Преимущество ламотриджина перед карбамазепином по переносимости терапии

было выявлено и в более ранних масштабных сравнительных исследованиях. В рандомизированном открытом многоцентровом сравнительном исследовании Reunanen M. и соавт. (1996) сравнивали эффективность и переносимость ламотриджина и карбамазепина у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией. Пациенты получали терапию ламотриджином в дозе 100 мг (группа ламотриджина 100, n=115) или в дозе 200 мг (группа ламотриджина 200, n=111), или карбамазепином в дозе 600 мг (группа карбамазепина 600, n = 117). Показатели эффективности терапии были сопоставимыми в трех лечебных группах, хотя более высокая доза ламотриджина (200 мг/сут) была ассоциирована с наибольшей эффективностью терапии: в 60,4% случаев был достигнут полный контроль над приступами, по сравнению с 51,3% (ламотриджин 100) и 54,7% (карбамазепин 600). Отмечена лучшая переносимость двух режимов дозирования ламотриджина по сравнению с карбамазепином. Больше пациентов в группе карбамазепина 600 отметили побочные реакции: 66%, по сравнению с 53% (ламотриджин 100) и 58% (ламотриджин 200). Аналогично, у большей части пациентов из группы карбамазепина 600 потребовалось изменение дозы: 47% (карбамазепин 600), по сравнению с 20% (ламотриджин 100) и 17% (ламотриджин 200), или препарат был отменен в связи с побочными реакциями: 10,3% (карбамазепин 600), по сравнению с 4,3% (ламотриджин 100) и 4,5% (ламотриджин 200). Наиболее распространенные побочные реакции, приводящие к отмене терапии, включали сыпь, которая приблизительно в 2 раза чаще встречалась у пациентов, получавших карбамазепин 600 (5,1%), по сравнению с ламотриджином (1,7% на ламотриджине 100 и 2,7% — на ламотриджине 200). В целом, отмечена равноценная эффективность и лучшая переносимость ламотриджина, по сравнению с карбамазепином (Reunanen M. и соавт., 1996).

Переносимость ламотриджина и влияние на когнитивные функции и качество жизни

Многие исследования подчеркивают хо-

рошую переносимость ламотриджина, в том числе, при длительном лечении, и благоприятное влияние на когнитивные функции пациентов и качество жизни.

По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности, однако показал превосходство над карбамазепином по переносимости. Хорошая переносимость и высокая эффективность ламотриджина была продемонстрирована и в других, более ранних сравнительных исследованиях (Kaminow L. и соавт., 2003; Nieto-Barrera M. и соавт., 2001; Marson A.G. и соавт., 2007). 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, а при приеме топирамата частота побочных реакций была наиболее высока. Важно, что ламотриджин относится к АЭП, не влияющим на вес тела, что позволяет избежать многих осложнений терапии и повышает комплаентность лечения (Panayiotopoulos C.P., 2007).

Авторы подчеркивают хорошую переносимость ламотриджина и у пациентов детского возраста (E.Ben-Menachem, 2003; A.Arzi-manoglou, 2002).

Хорошая переносимость ламотриджина сохраняется при длительной терапии. Результаты исследования Faught E. и соавт. (2004) продемонстрировали хорошую переносимость длительной терапии ламотриджином. Это открытое, 6-летнее продолженное исследование явилось продолжением нескольких кратковременных клинических исследований и было проведено с целью оценки переносимости и эффективности длительной терапии ламотриджином при назначении препарата в качестве дополнительной терапии или в монотерапии парциальных приступов у взрослых пациентов (≥ 16 лет) с эпилепсией. Регулярные визиты проводились каждые 24 нед. на протяжении исследования. Из 527 пациентов, включенных в длительное продолженное исследова-

ние, 508 получали ламотриджин в общей сложности не менее 6 мес, и 248 пациентов получали ламотриджин не менее 5 лет. Из 527 пациентов 75 получали инициальную терапию ламотриджином в рамках данного исследования. По оценке исследователей, общий клинический статус в конце исследования или на этапе отмены терапии (в зависимости от того, какое из событий произошло быстрее) улучшился умеренно или значительно, по сравнению с клиническим статусом до начала терапии ламотриджином, у 36% пациентов. Наиболее распространенные, связанные с лечением побочные реакции (независимо от предполагаемой причины) включали головокружение, диплопию и головную боль. Единственной серьезной связанной с лечением побочной реакцией, встречающейся с частотой более 2%, явилась случайная травма (2,7% пациентов). Побочные реакции стали причиной преждевременного выбывания из исследования у 28 пациентов. Наиболее распространенные побочные реакции, приводящие к отмене терапии, включали головокружение (1,3%), головную боль (0,8%), сыпь (0,8%), и сонливость (0,6%). Отмечено обратное развитие всех побочных реакций без неблагоприятных последствий. Таким образом, применение ламотриджина в монотерапии или в дополнительной терапии во время 6-летнего открытого продолженного исследования было ассоциировано с низкой частотой побочных реакций у взрослых пациентов с эпилепсией (Faught E., Matsuo F.U., 2004).

Известно, что ламотриджин оказывает благоприятное влияние на высшие психические функции и аффективную сферу.

Исследователи относят ламотриджин к антиэпилептическим препаратам, оказывающим положительное влияние на когнитивные функции и поведение, прежде всего, ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин. В работе Mula M., Sander J.W. (2007) указывается, что ламотриджин, а также фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия и прегаблин, относятся к препаратам с наименьшим риском развития депрессии (<1%) у больных эпилепсией. Напротив, наиболь-

шая частота развития депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом, достигая 10%, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. Промежуточное положение занимают зонисамид, тиагабин, леветирацетам и фелбамат.

По данным Schubert и соавт. (2005), большинство АЭП не оказывает негативное влияние на внимание и поведение в терапевтических дозах, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут оказывать положительное влияние на внимание и поведение (Schubert R., 2005). Следовательно, именно эти АЭП должны в первую очередь назначаться пациентам с эпилепсией в сочетании с коморбидными расстройствами (включая психические, поведенческие нарушения, расстройства настроения), а также детям и подросткам.

Многочисленные современные и более ранние исследования показывают благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции детей и подростков.

J. Gibbs и соавт. (1992) показали, что при назначении ламотриджина наблюдается улучшение концентрации внимания и школьной успеваемости. Данный эффект не зависит от противоэпилептической эффективности препарата и особенно важен при лечении пациентов, страдающих криптогенной генерализованной и симптоматической фокальной эпилепсией и эпилептическими энцефалопатиями, так как расстройство когнитивных функций — почти обязательный клинический признак этих синдромов. По данным E. Hirsch и соавт. (2003), даже у пациентов с резистентными формами эпилепсии при добавлении к терапии ламотриджина отмечено улучшение внимания, активности, выравнивание настроения. Положительное влияние ламотриджина на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение также крайне важно в лечении пациентов подросткового возраста, у которых существует наиболее высокий риск появления поведенческих расстройств, эмоци-

ональной лабильности, аффективных нарушений, небрежности в приеме АЭП (что часто служит основным фактором, определяющим неэффективность антиэпилептической терапии в этой возрастной группе).

Кроме основных механизмов противоэпилептического действия, ламотриджин оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью. Предполагается, что это может объяснять механизм благоприятного влияния ламотриджина на аффективную сферу и терапевтический эффект при депрессиях. Позитивное действие ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных с эпилепсией доказано во многих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (Hamilton и соавт., 1993, Meador и соавт., 2000, Aldenkamp и соавт., 2001, Smith и соавт., 1993).

Исследователи подчеркивают положительное влияние ламотриджина на настроение больных эпилепсией и значительное повышение качества жизни пациентов (Cramer J.A. и соавт., 2004). Следует учесть, что аффективные расстройства часто встречаются при фокальной эпилепсии (депрессия выявляется более чем у 50% пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, особенно височной доли (Elger C.E., Schmidt D., 2008)). У больных эпилепсией с психическими нарушениями, особенно с аффективными расстройствами, целесообразно назначение вальпроата, карбамазепина или ламотриджина как стабилизаторов настроения. Ламотриджин, как стабилизатор настроения, эффективен в лечении биполярного расстройства, в том числе, выявлены «антисуицидальные свойства» препарата у пациентов с этой патологией. Эффективность ламотриджина в отношении профилактики риска суицидального поведения у пациентов с биполярным расстройством сопоставима с эффективностью препаратов лития, а по данным некоторых исследований, ламотриджин может быть даже более эффективен, чем соли лития (Johannessen S.I., Ben-Menachem E., 2006).

В исследовании Cramer J.A. и соавт.

(2004) оценивалось влияние терапии ламотриджином на настроение и качество жизни пациентов с эпилепсией. В исследовании использовалось два современных диагностических инструмента — профиль настроения (POMS = The Profile of Mood States) и 31-пунктовый опросник для оценки качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31). Пациенты заполняли опросники до начала терапии ламотриджином (n=196), после введения ламотриджина в качестве дополнительного препарата (n=155), а также после отмены других АЭП и перехода на монотерапию ламотриджином (n=51). Отмечена высокая корреляция показателя опросника POMS и показателя по подшкале «Эмоциональное благополучие» опросника QOLIE-31 (хорошо известный критерий оценки настроения). Отмечено достоверное улучшение показателей по всем подшкалам POMS (для показателей по всем подшкалам $p < 0,0001$) в конце фазы дополнительной терапии ламотриджином. Достоверное улучшение показателей POMS, по сравнению с исходным уровнем, сохранялось и после перехода пациентов на монотерапию (во всех случаях $p < 0,003$). Эти данные показали, что ламотриджин улучшает настроение пациентов до клинически значимой степени, даже при политерапии. Данное улучшение настроения, по всей вероятности, не является результатом синергического действия нескольких АЭП, а обусловлено только благоприятным эффектом ламотриджина, так как сохраняется на стабильном уровне после отмены других АЭП (Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P., 2004).

Применение ламотриджина при лечении эпилепсии у детей и подростков

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования доказывают эффективность и хорошую переносимость ламотриджина в лечении детей и подростков с эпилепсией; однако, эффективность различается при разных типах приступов.

Существует множество клинических исследований, подтверждающих антиабсансную активность ламотриджина. Исследование O. Dulac (1994) показало, что препарат

особенно эффективен при атипичных (в рамках синдрома Леннокса–Гасто) и типичных абсансах. При детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73% случаев, а генерализованных судорожных приступов (ГСП) — лишь в 30%. F. Besag 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. L. Frank и соавт. (1997) сообщили о высокой эффективности ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов. Препарат применяли в дозе 5–15 мг/кг/сут. При применении двойного слепого метода 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) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроевой кислотой и ламотриджином в монотерапии у 128 пациентов (42 — мальчики и 83 — девочки) с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией. Доля пациентов с ремиссией приступов составила 84%, 62% и 53% при приеме этосуксимида, вальпроата и ламотриджина через 3 месяца лечения; через 6 мес. доля пациентов с ремиссией была также выше при приеме этосуксимида по сравнению с другими препаратами; однако, через 9 мес. и через 12 мес. достоверные различия по частоте достижения ремиссии в трех группах пациентов отсутствовали. Также отсутствовали достоверные различия по

доле пациентов с нормализацией ЭЭГ через 12 мес. (77%, 83% и 64% в группах этосуксимида, вальпроата и ламотриджина соответственно), по показателю «удержание на терапии» за весь период лечения, и по частоте побочных эффектов, которая была ниже в группе ламотриджина (25%, 29% и 14% в группах этосуксимида, вальпроата и ламотриджина соответственно). Таким образом, исследование показало равноценную эффективность трех препаратов у детей с недавно диагностированной абсансной эпилепсией при длительной терапии. И хотя начало терапевтического эффекта наступало быстрее в группе этосуксимида, эффективность и переносимость терапии существенно не различались в трех группах, однако, выявлены некоторые преимущества ламотриджина по переносимости у детей

Напротив, нужно соблюдать осторожность в применении ламотриджина при миоклонических приступах, так как возможна их аггравация; однако, мнения авторов различаются. O. Dulac (1994) сообщает о низкой эффективности ламотриджина при эпилепсии с миоклоническими приступами (форма не уточнена) и указывает на возможность эксацербации 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 (а также карбамазепина, окскарбазепина, габапентина, фенитоина, тиагабина и вигабатрина). Тем не менее, Panayiotopoulos C.P. (2007) отмечает возможность применения ламотриджина при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) для лечения резистентных к терапии абсансов, а также эффективность препарата в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами. В исследовании Bodenstein-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).

Ламотриджин может быть эффективен при тяжелых эпилептических энцефалопатиях у детей в комбинированной терапии. А. Arzimanoglou (2002) рекомендует назначение ламотриджина в комбинации с вальпроатами при синдроме Леннокса–Гасто и подчеркивает, что это наиболее рациональная комбинация при данном заболевании.

Ламотриджин эффективен при фокальных приступах разных типов у детей. М. Brodie и соавт. (1996) провели двойное слепое исследование эффективности и переносимости ламотриджина и карбамазепина при различных видах эпилептических приступов. Эффективность обоих препаратов в купировании фокальных приступов, а также первично- и вторично-генерализованных пароксизмов достоверно не различалась. Вместе с тем, переносимость ламотриджина была лучше, в частности, кожная сыпь возникала достоверно чаще при применении карбамазепина. Кроме того, у некоторых больных при приеме карбамазепина наблюдались симптомы угнетения центральной нервной системы (ЦНС) (сонливость, вялость, снижение концентрации внимания), которых лишен ламотриджин. 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 под-

ростков 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 участвовали 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). В исследовании G. Coppola и соавт. (2004) подтверждается эффективность ламотриджина в лечении абсансных форм эпилепсии в виде монотерапии. Из 20 пациентов детского возраста у 11 (55%) была достигнута ремиссия, у 4 (20%) — урежение приступов более чем на 75% и еще у 5 (25%) — снижение частоты приступов более чем на 50%.

Eun S.H. и соавт. (2012) провели многоцентровое, рандомизированное, открытое, параллельногрупповое сравнительное исследование когнитивных и поведенческих эффектов ламотриджина и карбамазепина в монотерапии у 67 детей с парциальными приступами, ранее не получавших лечения. Исследование включало период титрования продолжительностью 8 нед. и период поддерживающей терапии длительностью 24 недель. Эффективность в отношении приступов достоверно не различалась в группах ламотриджина и карбамазепина (53,5% и 56,1% соответственно; $p=0,81$). Также отсутствовали статистически значимые различия по изменению когнитивных функций между группами в процессе лечения. Таким образом, не получено достоверных различий по эффективности ламотриджина и карбамазепина и их влиянию на когнитивные функции.

А в исследовании Hwang H. и соавт. (2012), оценивающим эффективность и пе-

реносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроевой кислотой и ламотриджином в монотерапии у 128 пациентов (42 — мальчики и 83 — девочки) с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией, через 9 мес. и через 12 мес. терапии, достоверные различия по частоте достижения ремиссии в трех группах пациентов отсутствовали; выявлены некоторые преимущества ламотриджина по переносимости у детей.

При проведении антиэпилептической терапии у детей очень важно влияние АЭП на когнитивные функции, поведение и отсутствие седативного эффекта препаратов. Поскольку ламотриджин обладает этими свойствами, он имеет особые преимущества в лечении эпилепсии в данной возрастной группе.

Наряду с высокой клинической эффективностью, существуют объективные данные о нормализации ЭЭГ на фоне терапии ламотриджином при эпилепсии. С. Akman, G.Holmes (2003) отметили при назначении ламотриджина у детей и подростков с различными формами эпилепсии, резистентной к антиэпилептической терапии, улучшение основной активности фонового ритма (21,9%), уменьшение выраженности интериктальной пароксизмальной активности (37,8%) и эпилептиформных изменений на ЭЭГ (41,1%) наряду с клиническим улучшением.

Международные рекомендации по применению ламотриджина в лечении эпилепсии

По мнению экспертов и в соответствии с международными рекомендациями по лечению эпилепсии, ламотриджин одобрен для применения в качестве эффективного и безопасного препарата при многих типах приступов и формах эпилепсии.

В обзоре Panayiotopoulos C.P. (2007) указывается, что ламотриджин эффективен при генерализованных тонико-клонических приступах, тонических приступах и абсансах, при фокальных приступах (простых и сложных, вторично-генерализованных тонико-клонических), однако, может аггравировать миоклонические приступы. Таким

образом, наряду с вальпроатом, топирамамом, леветирацетамом и зонисамидом, ламотриджин относится к АЭП широкого спектра, которые эффективны при широком спектре фокальных и генерализованных приступов. Ламотриджин может рассматриваться как АЭП первого выбора при широком спектре эпилептических синдромов, включая все формы фокальной эпилепсии, детскую абсансную эпилепсию, юношескую абсансную эпилепсию, синдром Леннокса-Гасто и другие эпилептические энцефалопатии (кроме миоклонических форм эпилепсии). Однако и у этой категории пациентов ламотриджин нередко эффективен как компонент политерапии. Например, ламотриджин не должен применяться в монотерапии при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ); однако, при этой форме эпилепсии терапевтический эффект препарата проявляется преимущественно в комбинации с вальпроатом. При этом ламотриджин имеет достаточно благоприятный фармакокинетический профиль, наряду с топирамамом, этосуксимидом, и окскарбазепином,

Elger C.E., Schmidt D. (2008) рекомендуют при недавно диагностированной фокальной эпилепсии применение ламотриджина, наряду с карбамазепином, габапентином, леветирацетамом, окскарбазепином, топирамамом и вальпроатом (такие АЭП как прегабалин, зонисамид, клобазам рекомендуются назначать только в фармакорезистентных случаях).

В соответствии с международными стандартами лечения эпилепсии, предложенными Международной противосудорожной лигой (ILAE), ламотриджин рассматривается как препарат первого выбора при лечении фокальных приступов. Ламотриджин относится к препаратам уровня С (АЭП возможно эффективен в инициальной монотерапии) при лечении фокальных приступов у взрослых (Рекомендации ILAE по лечению фокальных приступов у взрослых разработаны на основании данных 33 рандомизированных клинических исследований и 5 мета-анализов исследований инициальной терапии у взрослых с фокальными приступами). При лечении фокальных приступов у

детей ламотриджин рассматривается как препарат уровня D (АЭП потенциально эффективен в инициальной монотерапии) (Рекомендации ILAE по лечению фокальных приступов у детей разработаны на основании данных 25 рандомизированных клинических исследований и 1 мета-анализа исследований инициальной терапии у детей с фокальными приступами). А при фокальных приступах у пожилых ламотриджин достигает наиболее высокого уровня А (Установленная (доказанная) эффективность АЭП в инициальной монотерапии) (Рекомендации ILAE по лечению фокальных приступов у пожилых разработаны на основании данных 30 рандомизированных клинических исследований инициальной терапии у пожилых с фокальными приступами). Ламотриджин достигает уровня С при лечении генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и абсансов у детей. При юношеской миоклонической эпилепсии ламотриджин достигает уровня D, однако, может аггравировать миоклонические приступы (Glauser T., Ben-Menachem E., и соавт., 2006).

В отчете ILAE подчеркивалось, что окончательный выбор АЭП для пациента с недавно диагностированной или нелеченой эпилепсией в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом силы терапевтического действия и общей эффективности лечения каждым АЭП вместе с другими факторами, такими как безопасность и переносимость АЭП, фармакокинетические свойства, лекарственные формы и стоимость лечения (Glauser T., Ben-Menachem E., и соавт., 2006).

Национальные рекомендации по лечению эпилепсии Американской Академии Неврологии (AAN — *American Academy of Neurology's*) «Эффективность и переносимость новых АЭП» представлены для семи новых АЭП — габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, тиагабин, топирамат и зонисамид — для детей и взрослых с недавно диагностированной фокальной и первично-генерализованной эпилепсией (часть I) и резистентной эпилепсией (часть II) (French J.A. и соавт., 2004). В соответствии с рекомендациями AAN «Лечение

недавно диагностированной эпилепсии», лечение эпилепсии может начинаться с назначения стандартных АЭП или новых АЭП (ламотриджин, габапентин, окскарбазепин или топирамат). В соответствии с рекомендациями AAN «Лечение резистентной эпилепсии»: все новые АЭП (ламотриджин, габапентин, тиагабин, топирамат, окскарбазепин, леветирацетам и зонисамид) могут применяться в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов у взрослых (уровень А); габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат эффективны при фокальных приступах у детей. В дополнительной терапии резистентных фокальных приступов у взрослых рекомендованы: габапентин (600–1.800 мг), ламотриджин (300–500 мг в комбинации с АЭП — индукторами ферментов печени и 150 мг/сут — в комбинации с индукторами ферментов и вальпроевой кислотой), леветирацетам (1.000–3.000 мг), окскарбазепин (600–2.400 мг), тиагабин (16–56 мг), топирамат (300–1.000 мг), зонисамид (100–400 мг).

В соответствии с Рекомендациями Национального Института Здоровья и Качества Клинической Помощи Великобритании (NICE — *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) «Диагностика и лечение эпилепсий у взрослых и детей в первичном и вторичном звене здравоохранения (2004 г.)», ламотриджин одобрен для применения как препарат первого выбора при фокальных приступах с вторичной генерализацией или без нее: при фокальной симптоматической эпилепсии, при роландической эпилепсии и при доброкачественной затылочной эпилепсии.

В соответствии с Рекомендациями Шотландской межуниверситетской сети руководств (SIGN — *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) «Диагностика и лечение эпилепсии у взрослых (2003)»:

При инициальной монотерапии эпилепсии:

- Сравнительные рандомизированные двойные слепые исследования у пациентов с фокальной эпилепсией предполагают сходную эффективность фенитоина, карбамазепина, вальпроата, ламотриджина и окскарбазепина. Новые АЭП ла-

Таблица 1. Применение АЭП в лечении резистентных фокальных приступов
(рекомендации AAN уровня А и В)

АЭП	Фокальные приступы у взрослых (в дополнительной терапии)	Фокальные приступы (в монотерапии)	Фокальные приступы у детей
Габапентин	Да	Нет	Да
Ламотриджин	Да	Да	Да
Топирамат	Да	Да	Да
Тиагабин	Да	Нет	Нет
Оскарбазепин	Да	Да	Да
Леветирацетам	Да	Нет	Нет
Зонисамид	Да	Нет	Нет

мотриджин и окскарбазепин хорошо переносятся и вызывают меньше неблагоприятных лекарственных взаимодействий при длительном приеме. Ламотриджин имеет преимущества у подростков, молодых женщин и пожилых в связи с хорошей переносимостью, благоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, отсутствием влияния на метаболизм гормональных контрацептивов и на вес тела.

- Карбамазепин, вальпроат, ламотриджин и окскарбазепин — препараты первого выбора в лечении фокальных и вторично-генерализованных приступов.
- Вальпроат и ламотриджин могут назначаться при неопределенных типах приступов.

При резистентной к терапии фокальной эпилепсии:

- В последнее десятилетие в Великобритании было лицензировано семь новых АЭП (в хронологическом порядке: вигабатрин, ламотриджин, габапентин, топирамат, тиагабин, окскарбазепин и леветирацетам). Систематические обзоры подтвердили эффективность и хорошую переносимость всех этих новых АЭП в

дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии.

- В связи с возникновением дефектов полей зрения клиническое применение вигабатрина значительно ограничено.

Таким образом, результаты целого ряда исследований продемонстрировали, что препараты ламотриджина сравнимы по эффективности с терапией «традиционными» АЭП и имеют преимущества в отношении переносимости терапии, а также позитивного влияния препарата на когнитивные функции, настроение и качество жизни пациентов с эпилепсией. К таким препаратам относится и ламитор. Очевидно преимущество ламотриджина перед вальпроатами и карбамазепином у женщин детородного возраста. Ламотриджин может назначаться в качестве препарата «первого выбора» в лечении парциальных приступов и представляет рациональную альтернативу карбамазепину по показателю «стоимость-эффективность». Ламотриджин может применяться у пациентов разных возрастных групп, в том числе у детей и подростков, что особенно важно с учетом благоприятного влияния препарата на когнитивные функции.

Библиография

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. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии // Психиатрия и психофармакотерапия, приложение № 1 Эпилепсия: диагностика и лечение. — 2004. — С. 20–25.
4. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes // *Epileptic disorders*. — 2002. — V. 3. — P. 217-25.
5. 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.
6. Besag F.M., Dulac O., Alving J., Mullens E.L. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy // *Seizure*. — 1997. — V. 6 (1). — P. 51-6.
7. 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.
8. 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.
9. Coppola G., Licciardi F., Sciscio N. et al. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study // *Brain Dev*. — 2004. — V. 26 (1). — P. 26-9.
10. 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.
11. Dulac O. The use of Lamotrigine in children // *Rev Contemp Pharmacother*. — 1994. — V. 5. — P. 133-9.
12. Eun S.H., Eun B.L., Lee J.S., Hwang Y.S., Kim K.J., Lee Y.M., Lee I.G., Lee M., Ko T.S., Kim J.T., Eom S., Kim H.D. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy // *Brain Dev*. — 2012. — V. 34(10). — P. 818-23
13. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach // *Epilepsy & Behavior*. — 2008. — V. 12. — P. 501–539.
14. 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.
15. 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 (3). — P. 489.
16. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. — 2004. — V. 62. — P. 1252–126.
17. 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.
18. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47. — P. 1094–120.
19. 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.
20. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment // *Drugs*. — 2006. — V. 66 (13). — P. 1701–1725.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
 26. Reunanen M., Dam M., Yuen A.W.C. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy // *Epilepsy Research* — 1996. — Volume 23. — P.149-155.
 27. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study 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. Solowiej E., Sobaniec W., Kozik A., Ujma-Czapska B. The use of lamotrigine monotherapy in children with newly diagnosed partial epilepsy // *Neurol Neurochir Pol.* — 2000. — V. 33 (Suppl. 1). — P. 129-41.
 30. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures // *Brain Devel.* — 1990. — 12. — P. 739.