

# Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки

К.Ю. Мухин<sup>1, 2</sup>, О.А. Пылаева<sup>1, 2</sup>, М.Ю. Бобылова<sup>1, 2</sup>, Н.В. Фрейдкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

<sup>2</sup>ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

**Контакты:** Константин Юрьевич Мухин [center@epileptologist.ru](mailto:center@epileptologist.ru)

**Цель работы** – анализ эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в лечении различных форм эпилепсии, на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ/ИДВНЭ им. Свт. Луки). В статье проанализированы данные, полученные в течение 4-летнего наблюдения (с июня 2018 г. по август 2022 г.).

**Материалы и методы.** Представлены данные по эффективности и переносимости Сейзара у 104 пациентов (в возрасте от 3 до 37 лет; 87 детей и 17 взрослых пациентов 18 лет и старше (12 женщин и 5 мужчин); средний возраст – 9,7 года; 42 – мужского и 62 – женского пола) в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки.

Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ( $n = 44$ ); фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ( $n = 6$ ); генетические и предположительно генетические эпилепсии и эпилептические энцефалопатии ( $n = 43$ ); идиопатические формы эпилепсии ( $n = 11$ ).

Сейзар применялся в монотерапии у 38 пациентов и был добавлен к другим антиэпилептическим препаратам (АЭП) у 66 пациентов (сочетание Сейзара с 1 АЭП имело место у 48 пациентов, сочетание с 2 АЭП – у 18). У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром.

Доза Сейзара варьировала от 75 до 400 мг/сут. Большинство пациентов, в том числе все пациенты детского возраста, получали Сейзар в 2 приема. Три взрослые пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях – на ночь, в 1 случае – утром, в дозе 200 мг/сут. Период катамnestического наблюдения составил от 6 мес до >4 лет.

**Результаты и выводы.** Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 47 (45,2 %) из 104 пациентов. Уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 22 (21,2 %) случаях. Значимых случаев аггравации не зарегистрировано.

Только в 9 (8,6 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью, и еще в 8 (7,6 %) – в связи с утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения). В целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104. Принимая во внимание участие в наблюдении пациентов с тяжелыми формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок.

Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при всех синдромах идиопатической генерализованной эпилепсии.

Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 94 (90,4 %). Побочные эффекты, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь отмечена в 5 (4,8 %) случаях из 104 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Аллергические реакции составили 50 % среди всех побочных эффектов и были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости.

В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопецией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии. Одна пациентка родила здорового ребенка на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут.

У 8 пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения (в 1 случае на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у пациентки с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов). Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и их родителей, в ряде случаев – нейропсихолога).

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) пациента из 104 продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 69 (66,3 %) – более 12 мес. Период наблюдения варьирует от 6 мес до >4 лет.

Таким образом, наш анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара при длительной терапии в большой группе пациентов с различными формами эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический приступ, ламотриджин, Сейзар, эффективность, переносимость, у женщин репродуктивного возраста, у детей

**Для цитирования:** Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святого Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):8–36. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36

## Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy

K. Yu. Mukhin<sup>1, 2</sup>, O. A. Pylaeva<sup>1, 2</sup>, M. Yu. Bobylova<sup>1, 2</sup>, N. V. Freydkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

<sup>2</sup>Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

**Contacts:** Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

**Aim.** To assess the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar) for various forms of epilepsy, based on long-term experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. We analyzed the data obtained during 4 years (from June 2018 to August 2022).

**Materials and methods.** We evaluated the efficacy and tolerability of Sazar in 104 patients aged 3 to 37 years (87 children and 17 adults (12 women and 5 men)); their mean age was 9.7 years. The sample included 42 males and 62 females. All of them were treated at Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy.

The sample included patients with structural and presumably structural focal epilepsy ( $n = 44$ ), focal epilepsy of unknown etiology ( $n = 6$ ), genetic and presumably genetic epilepsy and epileptic encephalopathies ( $n = 43$ ), idiopathic epilepsy ( $n = 11$ ).

Sazar was used as a monotherapy in 38 patients, whereas 66 patients received it in combination with other antiepileptic drugs (AED) (Sazar + 1 AED in 48 patients; Sazar + 2 AED in 18 patients). Two patients initially receiving polytherapy were successfully transferred to Sazar monotherapy.

The dose of Sazar varied between 75 and 400 mg/day. In the majority of patients, including all children, Sazar daily dose was split into 2 portions. Three adult patients received Sazar once a day either in the evening ( $n = 2$ ) or in the morning ( $n = 1$ ) at a dose of 200 mg/day. The follow-up time was between 6 months and over 4 years.

**Results and conclusion.** Therapeutic remission was achieved in 47 out of 104 patients (45.2 %) receiving Sazar. As many as 35 patients (33.6 %) demonstrated an at least 50 % reduction in seizure frequency; 22 patients had no effect (21.2 %). None of the participants developed significant aggravation.

Only 9 patients (8.6 %) discontinued Sazar due to its initial low efficacy, while another 8 patients (7.6 %) stopped to receive Sazar because it became ineffective after 6–12 months of treatment. In general, good therapeutic effect (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 82 out of 104 patients (78.8 %). Given the fact that this study included patients with severe epilepsy, we can conclude that treatment was very effective.

Sazar was most effective in patients with focal epilepsy (including structural, presumably structural, structural-genetic, and that of unidentified etiology) and idiopathic generalized epilepsy.

The majority of the patients ( $n = 94$ ; 90.4 %) demonstrated good tolerability of Sazar. Sazar-associated side effects were registered in 10 patients (9.6 %). Allergic skin rash was observed in 5 cases (4.8 %) and developed during the first 2 months of therapy. Allergic reactions accounted for 50 % of all side effects and were the only reason for Sazar discontinuation due to poor tolerability.

Two female patients of reproductive age started Sazar to reduce the valproate dose that caused severe menstrual disorders, weight gain, alopecia, and edema. Halving the dose of valproate (up to 750 mg/day) in combination with Sazar significantly improved treatment tolerance. One patient gave birth to a healthy baby when she was receiving monotherapy with Sazar at a dose of 350 mg/day.

Eight patients receiving Sazar reported a significant improvement in their mood and behavior (one patient that had earlier been diagnosed with depression discontinued antidepressants after Sazar initiation since she did not need them any longer). None of the patients reported any negative effects of Sazar on their memory, attention, mood, and behavior (as evaluated by patients and parents; in some cases, by a neuropsychologist).

Patients' adherence to treatment confirmed high Sazar efficacy and tolerability: 82 out of 104 patients (78.8 %) continued to receive the drug after 6 months of treatment and 69 patients (66.3 %) still continued it after 12 months of treatment. The follow-up period varied between 6 months and 4 years.

Thus, our findings suggest high efficacy and good tolerability of long-term therapy with Sazar in patients with different forms of epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, epileptic seizure, lamotrigine, Sazar, efficacy, tolerability, in women of reproductive age, in children

**For citation:** Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Freydkova N.V. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Sv. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):8–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36

## Введение

Ламотриджин был первым среди антиэпилептических препаратов (АЭП) последнего поколения зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г., стал использоваться значительно раньше других новых АЭП, и к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучены механизм действия, эффективность и переносимость [8, 10, 16, 22, 23].

Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО» (Республика Македония)) был зарегистрирован в РФ в 2009 г. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Преимущества ламотриджина в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии получили подтверждение во многих работах [27, 56–58, 66, 67, 77]. Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении [42], которые были продемонстрированы во многих исследованиях с разным дизайном, в том числе сравнительных [36, 51, 56–58, 65]; а также благоприятное влияние на настроение (F. Andersohn и соавт., 2010) [50, 62, 70], когнитивные функции, сексуальную активность [1–3, 5–7] и качество жизни, в том числе у детей [25, 59, 70].

Выделяют 2 основных механизма антиэпилептического действия Сейзара: стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов и ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов: глутамата и аспартата. Препарат имеет целый ряд фармакокинетических преимуществ: линейную фармакокинетику, достаточно длительный период полувыведения при монотерапии —

20–41 ч (в среднем 20–29 ч), средний процент связывания с белками плазмы (55 %); проходит метаболизм в печени, но не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому мало вступает в лекарственные взаимодействия. Однако другие АЭП могут влиять на метаболизм ламотриджина: индукторы ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин) способны ускорять метаболизм препарата, а вальпроат замедляет его выведение [39, 43].

Сейзар выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг ламотриджина. Преимуществом Сейзара перед другими препаратами из группы ламотриджина является наличие таблеток с дозой 200 мг, что очень удобно для взрослых пациентов. Благодаря длительному периоду полувыведения таблетки 200 мг Сейзара могут применяться однократно в сутки, что удобно и повышает качество жизни и комплаентность лечения [4].

Сейзар зарегистрирован в РФ для применения у детей с 3-летнего возраста. Применяется у детей старше 12 лет и взрослых в составе поли- или монотерапии для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические судорожные) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса–Гасто (СЛГ). Применяется у детей от 3 до 12 лет (в политерапии) для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при СЛГ [4]. При достижении контроля над приступами после этапа политерапии в этой возрастной группе возможен переход на монотерапию Сейзаром. Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов (у детей с 3 лет). Благодаря благоприятному влиянию на аффективную сферу, являясь стабилизатором настроения, Сейзар также применяется в лечении

биполярных расстройств у взрослых пациентов (18 лет и старше).

Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут у взрослых и 3–10 мг/кг/сут у детей. Важно отметить возможность однократного приема в сутки, в частности 1 таблетки 200 мг. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл.

Не следует забывать о необходимости медленной титрации, что позволяет улучшить переносимость терапии и во многих случаях избежать развития аллергических реакций, которые возможны при применении ламотриджина и требуют отмены. В соответствии с инструкцией по применению у детей с 12 лет и взрослых рекомендуется начинать лечение с дозы 25 мг/сут, а у детей младшего возраста — с 0,1 мг/кг/сут (при сопутствующем приеме вальпроата), 0,3 мг/кг/сут (без сопутствующих АЭП, оказывающих влияние на ферменты печени) и 0,6 мг/кг/сут (при сочетании с индукторами ферментов печени); начальную дозу рекомендуется принимать в течение 2 нед, с дальнейшим повышением на 25 мг (или аналогичную начальную дозу у детей) с интервалом 1–2 нед [4]. Мы рекомендуем начинать титрацию с 12,5 мг/сут, в том числе у взрослых, и проводить повышение дозы 1 раз в неделю: через неделю — 25 мг/сут (или 12,5 мг 2 раза в день), далее у детей титрация продолжается по 12,5 мг/нед, а у взрослых по 25 мг/нед. При достижении дозы 50 мг/сут, при хорошей переносимости, можно увеличить скорость титрации и повышать дозу у взрослых по 25–50 мг/нед, у детей — по 25 мг/нед.

Ламотриджин широко представлен во всех международных рекомендациях (прежде всего рекомендациях Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE)), национальных рекомендациях, рекомендациях отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии, которые являются ориентиром для выбора АЭП. Однако окончательный выбор АЭП всегда является прерогативой лечащего врача.

В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах [45] ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (класс C\*) и у детей (класс D), при абсансах у детей (рекомендации класса C) [45].

Эксперт в области эпилептологии С.Р. Panayiotou представил рекомендации (2007, 2010), демонстрирующие эффективность ламотриджина при

широком спектре эпилептических приступов, включая высокий эффект при фокальных приступах различных типов и билатеральных тонико-клонических приступах, изолированных генерализованных судорожных приступах (ГСП), изолированных абсансах, тонических приступах (в качестве препарата первого выбора); автор относит ламотриджин к группе препаратов 1-й линии при приступах указанного типа, однако подчеркивает возможность аггравации миоклонических приступов [66, 67].

Особенно важные объективные данные по эффективности ламотриджина продемонстрировали сравнительные исследования, среди которых наиболее масштабными и фундаментальными являются SANAD и SANAD II (SANAD — Standard and New Antiepileptic Drugs — сравнение стандартных и новых АЭП). Результаты первого исследования SANAD — открытого рандомизированного контролируемого сравнительного исследования класса III — были опубликованы в 2007 г. [56]. Целью работы являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии. Исследование проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста, в том числе у пациентов ( $n = 1721$ ) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин. Пациенты были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина или топирамата. Это исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости и неменьшую эффективность, а следовательно, и хорошие перспективы в лечении фокальных приступов. Ламотриджин не уступал карбамазепину по времени достижения 12-месячной ремиссии, а также превосходил карбамазепин, габапентин, окскарбазепин и топирамат по критерию времени без приступов, обладал лучшим профилем безопасности и переносимости, более длительным временем удержания на терапии.

В 2021 г. были опубликованы результаты 2-го исследования SANAD [57, 58]. Целью исследования была оценка клинической эффективности долговременной терапии и экономической эффективности (оценка эффективности затрат — cost-effectiveness)

\*Уровни доказательности: А — 1 или более исследований I класса либо 2 или более исследований II класса — эффективность данного АЭП при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; В — 1 исследование или метаанализ II класса — АЭП вероятно эффективен; С — 2 или более исследований III класса — АЭП возможно эффективен; D — 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей — АЭП потенциально эффективен.



леветирацетама и зонисамида по сравнению с ламотриджином при назначении этих АЭП в качестве препаратов первого выбора у пациентов с недавно диагностированной фокальной эпилепсией. SANAD II — рандомизированное открытое контролируемое исследование, проведенное в Великобритании с участием детей от 5 лет и взрослых. Всего в исследование было включено 990 участников; набор участников проводился в период с 2 мая 2013 г. по 20 июня 2017 г. Участники исследования находились под наблюдением в течение последующих 2 лет. Пациенты были рандомизированы (1:1:1) для приема ламотриджина ( $n = 330$ ), леветирацетама ( $n = 332$ ) и зонисамида ( $n = 328$ ). Слепой метод не применялся, участники и исследователи получали информацию о принимаемом препарате. Дизайн SANAD II позволял оценить неменьшую эффективность леветирацетама и зонисамида по сравнению с ламотриджином по первичному критерию эффективности — времени до достижения ремиссии длительностью 12 мес. Для пациентов старше 12 лет начальная терапевтическая доза АЭП составляла: для ламотриджина — 50 мг утром и 100 мг вечером (150 мг/сут), для леветирацетама — 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут), для зонисамида — 100 мг 2 раза в день. Для пациентов младше 12 лет начальная терапевтическая доза АЭП составляла: для ламотриджина — 1,5 мг/кг 2 раза в день, для леветирацетама — 20 мг/кг 2 раза в день, для зонисамида — 2,5 мг/кг 2 раза в день. Все участники были включены в ИТТ (intention-to-treat) анализ — анализ в зависимости от назначенного лечения. Анализ данных пациентов, завершивших лечение по протоколу (per-protocol, PP), исключал случаи нарушения протокола исследования, а также тех пациентов, у которых в дальнейшем был пересмотрен диагноз и эпилепсия была исключена. Таким образом, в анализ в зависимости от назначенного лечения было включено 990 пациентов. В анализ лечения по протоколу было включено 324 участника, рандомизированных для приема ламотриджина, 320 — леветирацетама и 315 — зонисамида. Анализ безопасности включал всех участников исследования, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата. Предел неменьшей эффективности соответствовал отношению рисков (ОР), равному 1,329, что соответствовало абсолютным различиям в 10 %. Значение  $ОР > 1$  указывало на преимущество ламотриджина [58]. Результаты исследования показали, что леветирацетам не отвечал критерию неменьшей эффективности по сравнению с ламотриджином, по данным ИТТ-анализа, по критерию времени до достижения 12-месячной ремиссии ( $ОР 1,18$ ; 97,5 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,47). Зонисамид отвечал критерию неменьшей эффективности по сравнению с ламотриджином по данным ИТТ-анализа ( $ОР 1,03$ ; 97,5 % ДИ 0,83–1,28). Анализ лечения по протоколу (PP-анализ) показал превосходство ламотриджина по показателю

12-месячной ремиссии как над леветирацетамом ( $ОР 1,32$ ; 97,5 % ДИ 1,05–1,66), так и над зонисамидом ( $ОР 1,37$ ; 97,5 % ДИ 1,08–1,73). Анализ времени от начала лечения до появления неудачи лечения, который объяснял неэффективность лечения, показал, что ламотриджин превосходит как леветирацетам, так и зонисамид [58].

Анализ безопасности показал, что побочные эффекты (ПЭ) были зарегистрированы у 108 (33 %) пациентов при приеме ламотриджина, у 144 (44 %) — леветирацетама и у 146 (45 %) — зонисамида. Ламотриджин почти в 2 раза превосходил зонисамид по показателю удержания на терапии и существенно превосходил леветирацетам благодаря преимуществу по лучшей переносимости. Начало лечения ламотриджином ассоциировалось с меньшим количеством ПЭ, чем при лечении леветирацетамом или зонисамидом (в группах пациентов, получающих эти препараты, было отмечено значительно больше психиатрических ПЭ, отмечались ПЭ у пациентов, страдающих депрессией, повышенной тревожностью). Также было отмечено лучшее качество жизни пациентов в группе получавших ламотриджин, нежели в группах, получающих леветирацетам и зонисамид [58].

Анализ экономической эффективности показал преимущество ламотриджина перед леветирацетамом и зонисамидом [58].

По результатам исследования был сделан вывод о том, что ламотриджин должен оставаться препаратом первого выбора при фокальной эпилепсии. Данных в поддержку применения леветирацетама и зонисамида в качестве препаратов первого выбора при фокальной эпилепсии в исследовании SANAD II получено не было [58].

По результатам метаанализа стартовой монотерапии АЭП при различных формах эпилепсии, включавшего данные 12 391 пациента из 36 исследований и опиравшегося на рекомендации британского руководства Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), с высокой достоверностью было установлено, что препарат выбора стартовой монотерапии при генерализованных формах эпилепсии — вальпроат, а ламотриджин и леветирацетам — альтернатива (особенно у женщин с «детородным потенциалом»), а при фокальных формах эпилепсии препаратами выбора стартовой монотерапии являются карбамазепин и ламотриджин, а леветирацетам — альтернатива [63].

После публикации результатов SANAD II в мае 2021 г. NICE обновил положение ламотриджина в рекомендациях в разделе лечения недавно диагностированной фокальной эпилепсии, с добавлением к рекомендации по назначению ламотриджина в качестве первого АЭП женщинам детородного возраста

и девушкам следующий пункт в формулировке: «Предлагайте ламотриджин или карбамазепин мальчикам, мужчинам и женщинам, не имеющим детородного потенциала» [64]. Добавление данного пункта указывает на расширение показаний к применению ламотриджина в связи с новыми полученными данными по эффективности и безопасности препарата.

26 июня 2021 г. состоялось заседание экспертов Российской противоэpileптической лиги (РПЭЛ), посвященное вопросам эффективности, безопасности и оценки результатов лекарственной терапии у пациентов с эpileпсией. В заседании приняли участие проф. В.А. Карлов (Москва), проф. Н.А. Ермоленко (Воронеж), проф. К.Ю. Мухин (Москва), проф. Е.Д. Белоусова (Москва), проф. М.Я. Киссин (Санкт-Петербург), проф. П.Н. Власов (Москва), проф. А.В. Лебедева (Москва), проф. С.Г. Бурд (Москва), проф. И.А. Жидкова (Москва), проф. Л.В. Липатова (Санкт-Петербург), проф. Е.П. Михайловска-Карлова (Москва). Экспертами было принято решение о том, что ламотриджин является «золотым стандартом» терапии фокальной эpileпсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эpileпсией (ИГЭ), оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат [17]. Совет экспертов РПЭЛ призывает активнее внедрять ламотриджин в широкую практику, следуя рекомендациям 2019 г. [24], а также основываясь на новых доказательствах эффективности препарата, приведенных в принятой экспертами Резолюции 26 июня 2021 г. [17].

Результаты отечественных исследований, опубликованных после анализа SANAD II, также подтверждают выводы об эффективности Сейзара при различных формах эpileпсии. Так, авторы из НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева А.М. Пивоварова и З.К. Горьханова (2021) опубликовали анализ данных 78 пациентов с различными формами эpileпсии (13 — мужского и 65 — женского пола, от 4 до 21 лет, средний возраст — 9 лет), получавших Сейзар; длительность наблюдения на фоне терапии Сейзаром составляла от 10 мес до 2 лет [20]. Пациенты были распределены по следующим формам эpileпсии: ИГЭ ( $n = 32$ ), идиопатическая фокальная эpileпсия (ИФЭ) ( $n = 9$ ), фокальная эpileпсия неустановленной этиологии ( $n = 6$ ), структурная и предположительно структурная фокальная эpileпсия (СФЭ) ( $n = 20$ ), генетические и предположительно генетические эpileптические энцефалопатии ( $n = 11$ ). Сейзар применялся в инициальной монотерапии в 12 случаях, 20 пациентов были переведены на Сейзар с других АЭП. 46 пациентов принимали Сейзар в политерапии. В качестве сопутствующей терапии применялись: вальпроат — у 13 пациентов, топирамат — у 14, клобазам — у 6, лакосамид — у 4,

леветирацетам — у 16, этосуксимид — у 3, зонисамид — у 4, вигабатрин — у 5. Терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 51 пациента (в 65,4 % случаев). Ремиссия достигнута у 27 пациентов, из них в 16 случаях — на фоне монотерапии (в этой группе преобладали пациенты с фокальной эpileпсией) [20].

Результаты недавно проведенного многоцентрового исследования (М.В. Бархатов, 2021), оценивающего эффективность и переносимость Сейзара у 54 пациентов женского пола (девочек, девушек и женщин детородного возраста; от 4 до 40 лет, средний возраст — 19,3 года) с ИГЭ, также продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость терапии [1]. Ламотриджин назначался в качестве стартовой монотерапии ИГЭ или был добавлен 2-м препаратом (при недостаточной эффективности или плохой переносимости первого АЭП с возможностью дальнейшего перехода на вторую монотерапию). При стартовой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Ламотриджин также эффективно подавлял эpileптическую активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ): у 8 (50 %) больных из 16 наступила электроэнцефалографическая ремиссия. При назначении ламотриджина в качестве 2-й монотерапии ремиссия наступила у 87,5 % пациенток [1].

**Целью нашей работы** был анализ эффективности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эpileпсии на основании длительного опыта применения препарата в нашем Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эpileпсии им. Святителя Луки (Институт детской неврологии и эpileпсии (ИДНЭ) им. Свт. Луки/Институт детской и взрослой неврологии и эpileпсии (ИДВНЭ) им. Свт. Луки). В статье проанализированы данные пациентов, которые находились под наблюдением в нашем Объединении и получали Сейзар в период с июня 2018 г. по август 2022 г., включая и тех, кто начал принимать Сейзар в любое время до июня 2018 г. и продолжал принимать препарат после июня 2018 г.

### Материалы и методы

**Характеристики анализируемой группы. Возраст и пол.** Проанализированы результаты применения Сейзара у 104 пациентов в возрасте от 3 до 37 лет (средний возраст — 9,7 года), проходивших обследование и лечение в ИДНЭ/ИДВНЭ им. Свт. Луки. Всего в анализе участвовало 17 взрослых пациентов (12 женщин и 5 мужчин) и 87 детей (до 18 лет). Пациенты детского возраста составили 83,6 % от общего числа наблюдений.

Распределение по полу: 42 пациента мужского пола, 62 — женского пола (50 девочек и 12 женщин).

**Распределение по форме и этиологии эпилепсии.** Все пациенты, вошедшие в наблюдение, были классифицированы по формам эпилепсии.

Идиопатические формы эпилепсии ( $n = 11$ ), из них ИГЭ — 10 пациентов; ИФЭ — 1 пациент. Среди пациентов с ИГЭ: юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — 2 случая; эпилепсия с изолированными ГСП (ЭГСП) — 2; юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) — 2; детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) — 4. В эту же группу был включен 1 пациент с возрастзависимой фокальной эпилепсией детства с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия).

Структурная и предположительно СФЭ ( $n = 44$ ), из них:

- последствия перинатальной энцефалопатии — 23 пациента: фокальная эпилепсия детства с доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) — 14, СФЭ — 9 пациентов;
- последствие герпетического энцефалита — 2;
- фокальные кортикальные дисплазии — 4;
- дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭТ) (состояние после оперативного лечения) — 1;
- гамартома гипоталамуса (состояние после оперативного лечения) — 1;
- структурно-генетические эпилепсии — 7: нодулярная гетеротопия (мутация *FLNA*) — 1; пахикирия (мутация *DOCK7* — 1); диффузная пахикирия (генетическая этиология не установлена) — 1; полимикрокирия (генетическая этиология не установлена) — 4;
- предположительно структурные эпилепсии с неустановленной этиологией — 6 пациентов.

Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии — 6 пациентов. Эти 6 случаев были объединены с группой структурной и предположительно СФЭ ( $n = 44$ ), и общая анализируемая группа насчитывала 50 пациентов.

Генетические и предположительно генетические эпилепсии и энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) ( $n = 43$ ). Из них:

- генетическая и предположительно генетическая генерализованная эпилепсия (ГГЭ) — 8 пациентов (включая абсансную форму с мутацией *CACNA1H* — 1);
- генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (мутация *SCN9A*) — 1;
- эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе) (мутация *KIAA2022*) — 1;
- синдром Ретта — 2; синдром Ангельмана — 1; синдром Патау — 1;
- хромосомопатии: микроделеции и дупликации — 7;

— генетические и предположительно генетические ЭРЭ ( $n = 22$ ), включая мутации в генах: *SCN1A* — 3, *ANKRD1* — 2, *PCDH-19* — 1, *TSEN* — 1, *ATP6VA* — 1, *TBC1D24* — 1 (СЛГ) и др. — всего 21 пациент. Синдром Ландау—Клеффнера — 1 пациент.

Таким образом, распределение пациентов на группы по форме эпилепсии и этиологии было следующим: структурная и предположительно СФЭ ( $n = 44$ ) и фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ( $n = 6$ ) объединены в общую группу, включающую 50 пациентов; генетические и предположительно генетические эпилепсии и эпилептические энцефалопатии ( $n = 43$ ); идиопатические формы эпилепсии ( $n = 11$ ).

**Режим дозирования.** Сейзар применялся в монотерапии в качестве первого АЭП или при переводе с других АЭП в связи с низкой эффективностью и/или ПЭ предшествующей терапии у 38 пациентов. Сейзар был добавлен в качестве дополнительного препарата в связи с недостаточной эффективностью основного препарата к другим АЭП в 66 случаях (сочетание Сейзара с 1 АЭП — 48 пациентов, сочетание с 2 АЭП — 18 пациентов).

Наиболее часто применялись комбинации Сейзара с вальпроатом ( $n = 21$ ), леветирацетамом ( $n = 6$ ), клобазамом ( $n = 5$ ); с вальпроатом и леветирацетамом ( $n = 6$ ), с вальпроатом и клобазамом ( $n = 5$ ).

У 2 пациентов с диагнозом СФЭ с высокой эффективностью Сейзара стал возможным успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Сейзар был введен как компонент политерапии, в дальнейшем после длительной ремиссии сопутствующие препараты были постепенно отменены. В настоящее время эти пациенты принимают Сейзар в монотерапии.

Доза Сейзара варьировала от 75 до 400 мг/сут в 2 приема; в 3 случаях — 1 прием. Большинство пациентов ( $n = 76$ ) получали препарат в средней дозе 3 мг/кг/сут (главным образом с вальпроатом). Доза Сейзара 5 мг/кг/сут — 19 пациентов, ниже 3 мг/кг/сут — 9 пациентов.

В 2 случаях у женщин репродуктивного возраста с диагнозом ЮМЭ Сейзар был добавлен 2-м препаратом к вальпроату, что позволило уменьшить дозу вальпроата в 2 раза (с 1500 до 750 мг/сут) и улучшить переносимость лечения.

Три пациента (все старше 18 лет) получали Сейзар однократно в сутки в дозе 200 мг: в 2 случаях — на ночь, в 1 случае — утром. Возможность однократного приема очень удобна для пациентов.

Период катамнестического наблюдения составил от 6 мес до >4 лет. В статье проанализированы данные пациентов, которые находились под наблюдением в нашем Объединении им. Святителя Луки и получали Сейзар в период с июня 2018 г. по август 2022 г., включая и тех, кто начал принимать Сейзар в любое время до июня 2018 г. и продолжал принимать препарат после июня 2018 г.

**Критерии включения.** В анализ были включены пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии, включая различные формы эпилепсии и типы приступов, в возрасте от 3 лет, регулярно посещавшие врача с проведением обследований, регулярно принимающие АЭП и выполняющие рекомендации врача (для пациентов, получавших лечение на момент включения в наблюдение).

**Критерии исключения.** Недостаток данных для установления диагноза эпилепсии, нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе, нерегулярный прием АЭП были критериями исключения в нашем наблюдении.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) (энцефалограф-регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26», основная модификация («Медиком МТД», Россия)) в ИДНЭ/ИДВНЭ им. Св. Луки (Москва). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, активирующих проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высокоразрешающей МРТ (ВР-МРТ) (3 Т по эпилептологической программе) по показаниям (закрытый томограф General Electric Discovery 750 W, 3 Т, сверхвысокопольный).

Для исключения ПЭ терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. Так как Сейзар имеет линейную кинетику, необходимость определения концентрации ламотриджина в крови возникает только в отдельных случаях (когда необходимо убедиться, что пациент принимает препарат в достаточной дозе).

Эффективность Сейзара оценивали по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (агравация), 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; клинико-электроэнцефалографическая ремиссия — отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на ЭЭГ).

## Результаты

### Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

В целом терапевтическая клиническая ремиссия при приеме Сейзара ( $n = 104$ ) была достигнута у 47 (45,2 %) пациентов. Из них клинико-электроэнцефалографическая ремиссия отмечена у 14 (13,5 %), в 1/3 случаев (29,8 %) всех пациентов, достигших ремиссии; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 22 (21,2 %) случаях. Значимых случаев аггравации не зарегистрировано (табл. 1).

Только в 9 (8,6 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью, и еще в 8 (7,6 %) — в связи с утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения).

Таким образом, в целом, терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов более чем на 50 %) достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104.

**Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии.** Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в нашем наблюдении обобщена в табл. 2.

**Идиопатические формы эпилепсии.** В нашем наблюдении Сейзар получали 10 пациентов с ИГЭ (ЮМЭ — 2; ЭГСП — 2; ЮАЭ — 2; ДАЭ — 4) и 1 пациент с ИФЭ (возрастзависимая фокальная эпилепсия детского возраста) — всего 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии.

У 6 пациентов регистрировался 1 тип приступов: ГСП при ЭГСП (2 пациента), абсансы при ДАЭ (4 пациента). У 5 пациентов сочеталось несколько типов приступов: ГСП + абсансы + миоклонические (2 пациента с ЮМЭ), абсансы и ГСП (2 пациента с ЮАЭ), фокальные моторные + БСП (1 пациент с возрастзависимой фокальной эпилепсией).

При идиопатических формах эпилепсии положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был получен у 8 (72,7 %) пациентов из 11, в том числе ремиссия достигнута у 7 (63,6 %) пациентов из 11; включая 3 случая из 4 пациентов с детской абсансной эпилепсией, из них 1 — на фоне монотерапии Сейзаром. Клинико-электроэнцефалографическая ремиссия была достигнута в 4 случаях из 7. Сейзар был эффективен в отношении абсансов в 7 случаях из 8; в отношении ГСП и БСП — в 5 случаях из 7, в отношении миоклонических приступов — в 1 случае из 2.

Основная комбинация АЭП в этой группе представлена сочетанием Сейзара и вальпроата или этосуксимида.



Таблица 1. Эффективность Сейзара у наблюдаемых нами пациентов ( $n = 104$ )

Table 1. Efficacy of Sazar in patients followed up in this study ( $n = 104$ )

Показатель Parameter	Клиническая ремиссия Clinical remission	Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % More than 50 % reduction in seizure frequency	Без эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % No effect or less than 50 % reduction in seizure frequency	Ухудшение (агgravация) Aggravation
Число пациентов Number of patients	47 (45,2 %), клинко-электроэнцефалографическая ремиссия – 14 (13,5 %, у 1/3 (29,8 %) всех пациентов, достигших ремиссии) 47 (45.2 %), clinical electroencephalographic remission – 14 (13.5 %, in 1/3 of cases (29.8 %) of all patients who achieved remission)	35 (33,6 %)	22 (21,2 %)	0

Таблица 2. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии

Table 2. Efficacy of Sazar in patients with different forms of epilepsy

Показатель Parameter	Общая группа/формы эпилепсии ( $n = 104$ ) All patients/forms of epilepsy ( $n = 104$ )	Идиопатические эпилепсии ( $n = 11$ ) Idiopathic epilepsy ( $n = 11$ )	Структурные фокальные эпилепсии ( $n = 50$ ) Structural focal epilepsy ( $n = 50$ )	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические) ( $n = 43$ ) Genetic epilepsy (+ developmental and epileptic encephalopathies) ( $n = 43$ )
Ремиссия приступов Remission of seizures	47, из них 14 – клинко-электроэнцефалографическая ремиссия 47; of them, 14 with clinical electroencephalographic remission	7 (64 %), из них 5 – клинко-электроэнцефалографическая ремиссия 7 (64 %); of them, 5 with clinical electroencephalographic remission	32 (64 %), из них 9 – клинко-электроэнцефалографическая ремиссия 32 (64 %); of them, 9 with clinical electroencephalographic remission	8 (19 %)
Урежение приступов на 50 % и более More than 50 % reduction in seizure frequency	35	1 (9 %)	8 (16 %)	26 (60 %)
Без значимого эффекта No significant effect	22	3 (27 %)	10 (20 %)	9 (21 %)

Выраженное снижение индекса эпилептиформной активности отмечено у 10 (91 %) из 11 пациентов, включая 2 пациентов, у которых отсутствовал эффект на приступы. Эффект на приступы отсутствовал в 3 (27,3 %) случаях: при ДАЭ – 1, при ЭГСП – 1, при ЮМЭ – 1. У всех этих пациентов Сейзар применялся в монотерапии.

В 2 случаях у женщин репродуктивного возраста с диагнозом ЮМЭ Сейзар был добавлен 2-м препаратом к вальпроату, что позволило уменьшить дозу вальпроата в 2 раза и улучшить переносимость лечения. В обоих этих случаях проводилась попытка замены вальпроата на Сейзар с учетом как репродуктивного возраста пациентки, так и выраженных побочных эффектов

вальпроата (нарушения менструального цикла, повышение массы тела, алопеция, отеки). Однако полный переход на монотерапию Сейзаром в этих случаях оказался невозможным: в 1-м случае (пациентка М., 1982 г.р., диагноз ЮМЭ) — в связи с недостаточной эффективностью монотерапии, во 2-м случае (пациентка М., 2006 г.р., диагноз ЮМЭ) — в связи с появлением побочных эффектов (двоение) при попытке увеличить дозу Сейзара. В обоих случаях введение Сейзара позволило уменьшить дозу вальпроата с 1500 до 750 мг/сут, что очень важно с учетом плохой переносимости вальпроата в этих случаях и детородного возраста пациенток.

**Генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭРЭ.** В группе генетических эпилепсий и ЭРЭ ( $n = 43$ ) эффект Сейзара был несколько ниже, однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим АЭП. Клиническая ремиссия была достигнута у 8 (19 %) пациентов. Случаев клинко-электроэнцефалографической ремиссии в этой группе получено не было. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % достигнуто еще в 26 (60 %) случаях. У половины из них (13 пациентов) эффект был временным. Таким образом, в генетической группе была ниже частота ремиссии (19 %). Однако терапевтический эффект в целом составил 79 %.

Наибольший эффект получен при генетических эпилепсиях с фокальными приступами, в том числе при мутациях в гене *ANKRD1* (клиническая ремиссия); при СЛГ (при мутации *TBC1D24* — значительное улучшение) и при ГГЭ (включая случай с мутацией *SACNA1H* — клиническая ремиссия). 2 пациентки с ГГЭ находятся в состоянии ремиссии и получают Сейзар в монотерапии (1 пациентка — 200 мг однократно утром). Отсутствие существенного эффекта отмечено у 9 (21 %) пациентов, в том числе особенно при каналопатиях, обусловленных мутациями в генах, связанных с фебрильными приступами: *SCN1A*, *SCN9A* и *PCDH19*. Наименее эффективна терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ (за исключением миоклонически-атонических приступов при миоклонически-атонической эпилепсии, вызванной мутацией в гене *KIAA2022*).

**Структурная и предположительно структурная фокальная ( $n = 44$ ) и фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ( $n = 6$ )** были объединены в одну группу ( $n = 50$ ). В группе пациентов со структурной, структурно-генетической, предположительно структурной фокальной и фокальной эпилепсией неустановленной этиологии ( $n = 50$ ) клиническая ремиссия была достигнута у 32 (64 %) пациентов, из них клинко-электроэнцефалографическая ремиссия — в 9 случаях. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % — еще у 8 (16 %) пациентов. У 10 (20 %) пациентов не полу-

чено значимого эффекта на частоту приступов. В целом отчетливый терапевтический эффект отмечался у 40 (80 %) пациентов из 50. У всех пациентов данной группы наблюдались билатеральные судорожные приступы (БСП) — изолированно (37 случаев) или в сочетании с фокальными приступами с сохранением сознания (13 пациентов). Наибольший эффект получен при фокальных приступах с сохраненным сознанием и БСП при СФЭ, а также при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии.

У 2 пациентов (оба пациента с диагнозом СФЭ) был осуществлен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Один пациент изначально получал комбинацию из 2 АЭП, другой — из 3 АЭП. В 1 из этих случаев (пациент Р., 2005 г.р., диагноз: СФЭ, дисэмбриопластическая доброкачественная опухоль, состояние после операции) Сейзар был введен в политерапии в сочетании с вальпроатом и лакосамидом. После введения Сейзара была достигнута ремиссия, с последующей постепенной последовательной отменой сначала вальпроата, затем лакосамида. И в настоящее время пациент получает Сейзар в монотерапии, ремиссия приступов сохраняется. Вторым пациентом (Е., 1993 г.р., диагноз: гамартома гипоталамуса, СФЭ) достиг ремиссии после хирургического лечения на фоне приема Сейзара и клобазама; в дальнейшем клобазам был отменен, пациент получает ламотриджин в монотерапии; ремиссия сохраняется, побочные эффекты отсутствуют.

**Переносимость терапии.** Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов — 94 (90,4 %). ПЭ, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь отмечена в 5 (4,8 %) случаях из 104 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Аллергические реакции составили 50 % среди всех ПЭ и были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости. Транзиторные нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) отмечены у 5 пациентов: головные боли, головокружение, нистагм, диплопия, нарушение сна. Из них у 1 пациента головные боли, головокружение, двоение появились при введении ламотриджина в дозе 200 мг/сут в сочетании с лакосамидом, прошли при снижении дозы ламотриджина до 125 мг/сут и в дальнейшем при повышении дозы вновь до 200 мг/сут отсутствовали. У 1 пациента транзиторная диплопия отмечалась при приеме ламотриджина в сочетании с карбамазепином. У 1 пациентки диплопия являлась дозозависимым побочным эффектом и появилась при попытке замены вальпроата на Сейзар при увеличении дозы Сейзара выше 100 мг/сут. Предпринималось несколько попыток очень медленного повышения дозы, которые каждый раз сопровождались появлением двоения. Учитывая данную индивидуальную реакцию, больная продолжает принимать Сейзар в дозе 100 мг/сут (при применении данной дозы двоение отсутствует).

в комбинации с вальпроатом при снижении дозы последнего в 2 раза (с 1500 до 750 мг/сут). Транзиторные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, потеря аппетита — выявлены у 2 пациентов, которые также имели и нарушения со стороны ЦНС. Эти пациенты принимали Сейзар в сочетании с вальпроатом, и транзиторное снижение аппетита, тошнота появились в период титрации ламотриджина в сочетании с вальпроатом и в дальнейшем отсутствовали. Транзиторные нарушения со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта не потребовали отмены терапии.

В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопецией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (с 1500 до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии.

Одна пациентка родила здорового ребенка на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут.

У 8 пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения. В 1 случае на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослой пациентки с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Симптомы депрессии появились на фоне приема топирамата и значительно снижали качество жизни больной, в том числе послужили причиной прекращения обучения в магистратуре. При переходе с топирамата на альтернативную монотерапию Сейзаром значительно улучшились психическое состояние и социальная адаптация больной, прием антидепрессантов был постепенно прекращен.

Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов, родителей детей и в некоторых случаях — нейропсихологов).

Сейзар в общей группе пациентов был отменен в 22 (21 %) случаях. В 5 (4,8 %) случаях причиной отмены была аллергическая реакция (кожная сыпь).

Препарат был отменен в связи с отсутствием эффекта в 9 (8,6 %) случаях, из них 6 пациентов с ЭРЭ, 2 — ИГЭ, 1 — с СФЭ. Отмена препарата в связи с утратой временного эффекта проведена у 8 (7,7 %) пациентов (все пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями). В целом в связи с проблемами эффективности препарат отменен у 17 (16,3 %) пациентов.

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) пациента из 104 продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 69 (66,3 %) — более 12 мес. Период наблюдения варьирует от 6 мес до >4 лет.

Таким образом, наш анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара при

длительной терапии в большой группе пациентов с различными формами эпилепсии.

## Обсуждение

### Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

Терапевтическая клиническая ремиссия при приеме Сейзара ( $n = 104$ ) в нашем наблюдении была достигнута у 47 (45,2 %) пациентов; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов более чем на 50 %) достигнут у 82 (78,8 %) из 104 пациентов. При этом более чем половину случаев хорошего эффекта составила клиническая ремиссия (45,2 %). Получен очень хороший результат, несмотря на участие в наблюдении и больных с тяжелыми формами эпилепсии. Эффект от лечения отсутствовал в 22 (21,2 %) случаях. При этом значимых случаев аггравации не зарегистрировано. Только в 9 (8,6 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью и еще в 8 случаях (7,6 %) — в связи с утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения). Таким образом, отмена препарата в связи с низкой эффективностью или потерей эффекта была необходимой лишь у 17 (16,2 %) из 104 пациентов.

В близком по структуре к нашему наблюдению анализе А.М. Пивоваровой и З.К. Горчхановой (2021) с участием 78 пациентов с различными формами эпилепсии от 4 до 21 лет (средний возраст — 9 лет) терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 65,4 % пациентов (78,8 % в нашем наблюдении), а клиническая ремиссия — у 34,5 % (45,2 % в нашем наблюдении).

В наблюдении И.В. Лариной (2021), в котором участвовали только женщины, включавшем 142 взрослых пациенток с фокальными формами эпилепсии, при инициальной монотерапии Сейзаром ремиссия была достигнута у 39 (65 %) пациенток; в 13 (21,7 %) случаях количество приступов сократилось до 75 %, у 6 (10 %) пациенток — до 50 %, у 2 (3,3 %) пациенток не удалось сократить количество приступов на фоне монотерапии в терапевтической дозе 400 мг/сут. Таким образом, общий показатель высокого терапевтического эффекта составил 96 %, что значительно превышает данные, полученные в других исследованиях. Однако нужно иметь в виду особенности включенной в наблюдение группы: взрослые женщины с инициальной терапией ламотриджином. Пациенты с установленной фармакорезистентностью не входили в эту группу.

**Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии.** Наибольшая эффективность Сейзара отмечена при СФЭ, предположительно структурных,

структурно-генетических и неустановленной этиологии, а также при всех синдромах ИГЭ (см. табл. 2).

При генетических эпилепсиях эффективность Сейзара была несколько ниже, и у некоторых пациентов со временем отмечался феномен «ускользания эффективности» (см. табл. 2).

**Идиопатические формы эпилепсии.** Эффективность Сейзара была высокой в данной группе. Из 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии (10 — ИГЭ и 1 — возрастзависимая фокальная эпилепсия детского возраста) положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был достигнут у 8 (72,7 %) пациентов из 11, в том числе ремиссия достигнута у 7 (63,6 %) пациентов из 11, включая 3 случая из 4 пациентов с детской абсансной эпилепсией, из них 1 — на фоне монотерапии Сейзаром. Основная комбинация АЭП в этой группе представлена сочетанием Сейзара и вальпроата или этосуксимида. Выраженное снижение индекса эпилептиформной активности отмечено у 10 (91 %) из 11 пациентов, включая 2 пациентов, у которых отсутствовал эффект на приступы.

Эффект на приступы отсутствовал в 3 (27,3 %) случаях: при ДАЭ — 1, при ЭГСП — 1, при ЮМЭ — 1. У всех этих пациентов Сейзар применялся в монотерапии.

По данным многоцентрового исследования (М.В. Бархатов, 2021), оценивающего эффективность и переносимость Сейзара у 54 пациентов женского пола (от 4 до 40 лет) с ИГЭ, также отмечены эффективность и хорошая переносимость терапии. При стартовой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Ламотриджин также эффективно подавлял эпилептиформную активность на электроэнцефалограмме: у 8 (50 %) больных из 16 наступила электроэнцефалографическая ремиссия. При назначении ламотриджина в качестве 2-й монотерапии ремиссия наступила у 87,5 % пациенток [1]. В нашем наблюдении высокий терапевтический эффект был достигнут у 72,7 % пациентов с ИГЭ.

Сложность выбора препарата у пациенток с ИГЭ обусловлена высокой эффективностью вальпроата (препарата, не рекомендованного у женщин в связи с неблагоприятным влиянием на репродуктивную функцию и высоким тератогенным потенциалом), с одной стороны, и (в большинстве случаев) перспективой длительного лечения и достаточно высокой вероятностью рецидива при отмене АЭП — с другой. Исключение составляет ДАЭ, при которой предполагается хороший прогноз в отношении купирования приступов на фоне монотерапии у большинства пациентов.

Хотя при данных формах в большинстве случаев высокоэффективен вальпроат и ремиссия приступов с высокой вероятностью будет достигнута на фоне терапии этим препаратом, при попытке отмены

терапии даже после длительной ремиссии нередко возникает рецидив с последующим возобновлением терапии АЭП. Например, при ЮМЭ, несмотря на высокий показатель ремиссии при адекватном выборе инициальной терапии (75–85 %) (К.Ю. Мухин, 2000; Wolf, 1992; Grunewald, 2010), нарушения режима сна, пропуск в приеме АЭП или отказ от терапии приводит к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных даже при условии многолетней ремиссии. Тенденция к возникновению приступов при ЮМЭ с их преобладанием в утренние часы сохраняется на протяжении всей жизни, и отмена АЭП становится возможной не более чем у 1/3–1/4 пациентов [12, 79].

Таким образом, терапия у пациентов с ИГЭ продолжается на протяжении многих лет. Это указывает на необходимость выбора наиболее безопасного и хорошо переносимого препарата в данной категории пациентов. Для лечения ИГЭ ранее широко назначался вальпроат, однако в настоящее время он применяется значительно реже (особенно у девушек и женщин) в связи с потенциальным негативным влиянием на репродуктивные функции и тератогенным действием. Поэтому очень важен выбор альтернативного препарата с высокой эффективностью и хорошей переносимостью при ИГЭ. Препаратом выбора у пациенток детородного возраста может быть ламотриджин (Сейзар) с учетом его хорошей переносимости и безопасности у женщин данной возрастной группы, в том числе отсутствия неблагоприятных нейроэндокринных побочных эффектов, влияния на массу тела, низкого тератогенного потенциала, отсутствия неблагоприятного влияния на когнитивные функции будущего ребенка. Необходимо проводить беседу с пациенткой детородного возраста, объясняя потенциальный риск применения вальпроата. Решение о выборе АЭП должно быть совместным. Наличие удобной для пациентов дозы 200 мг в таблетке позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что повышает комплаентность терапии.

**Генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭРЭ.** В группе генетических эпилепсий и ЭРЭ ( $n = 43$ ) эффект Сейзара был несколько ниже, однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим АЭП. Клиническая ремиссия была достигнута у 8 (19 %) пациентов. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % достигнуто еще в 26 (60 %) случаях. У половины из них (13 пациентов) эффект был временным. Наибольший эффект получен при генетических эпилепсиях с фокальными приступами, в том числе при мутациях в гене *ANKRD1* (ремиссия), при СЛГ (при мутации *TBC1D24* — значительное улучшение) и при ГГЭ (включая мутацию *CACNA1H*). 2 пациентки с ГГЭ находятся в ремиссии и получают Сейзар в монотерапии (1 пациентка — 200 мг однократно утром). Отсутствие существенного эффекта



отмечено у 9 (21 %) пациентов, в том числе особенно при мутациях, связанных с фебрильными приступами: *SCN1A*, *SCN9A* и *PCDH19*. Наименее эффективна терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ (за исключением миоклонически-атонической эпилепсии, вызванной мутацией в гене *KIAA2022*).

Безусловно, очень важное значение имеет отсутствие отрицательного влияния ламотриджина (и данные о его потенциально положительном эффекте) на когнитивные функции при ЭРЭ, по данным недавно проведенного обзора литературы, изучающего когнитивные и поведенческие эффекты АЭП именно в популяции пациентов с ЭРЭ [73]. В нашем наблюдении ни в одном из случаев пациентами или их родителями не было отмечено негативного влияния на когнитивные функции и психическую сферу при приеме Сейзара.

**Применение ламотриджина в лечении СЛГ.** СЛГ, по новой классификации ИЛАЕ 2022 г., рассматривается как ЭРЭ с дебютом в детском возрасте. Заболевание нередко имеет генетическую или структурно-генетическую основу. Ламотриджин официально зарегистрирован в политерапии СЛГ. По данным G.D. Montouris и соавт. (2014), в настоящее время в мире официально зарегистрировано 5 АЭП для лечения СЛГ: фелбамат\*, ламотриджин, топирамат, руфинамид и клобазам, и еще несколько АЭП (прежде всего вальпроат) применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями [60]. Эти данные в большинстве своем основаны на обзоре Кокрановской базы данных, опубликованном в 2013 г. В Кокрановский обзор АЭП, применяющихся в лечении СЛГ (2013), включено 8 исследований 7 препаратов, применявшихся в дополнительной терапии. Было сделано заключение о том, что ни один из изучаемых препаратов нельзя считать преобладающим по эффективности над другими: руфинамид, ламотриджин, топирамат и фелбамат могут применяться в дополнительной терапии СЛГ, а клобазам — в лечении приступов падений. Эффективность и хорошая переносимость ламотриджина была доказана в плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании III фазы при СЛГ, включавшем 169 пациентов с СЛГ [61]. Также было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование ламотриджина у 30 детей и подростков с резистентной генерализованной эпилепсией, включая 20 пациентов с СЛГ. Отмечены хорошая переносимость препарата и статистически значимое снижение частоты приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо [41]. В соответствии с рекомендациями NICE стартовая монотерапия у детей

с СЛГ начинается с вальпроата; в дополнительной терапии у детей, подростков и взрослых применяются ламотриджин, руфинамид и топирамат [40]. В соответствии с рекомендациями С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) в лечении СЛГ и других ЭРЭ к препаратам первого выбора относят вальпроат, ламотриджин, леветирacetам, руфинамид, топирамат, к препаратам второго выбора — клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат. Выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов [66, 67].

При СЛГ ламотриджин рекомендовано вводить на начальных этапах лечения, сразу при получении данных о неэффективности монотерапии вальпроатом, 2-м препаратом в комбинации с вальпроатом. Поскольку вальпроат ингибирует глюкоронизацию ламотриджина, что приводит к снижению метаболизма и повышению периода полувыведения почти в 2 раза, в комбинации с вальпроатом требуется применение менее высоких доз ламотриджина, а в случае отмены вальпроата может стать необходимым повышение дозы ламотриджина [38]. По рекомендациям экспертов, у пациентов с недавно диагностированным СЛГ препаратом первого выбора в монотерапии является вальпроат [38]. Если вальпроат не вызывает значительного улучшения (что бывает в большинстве случаев), рекомендованы переход на политерапию и добавление ламотриджина (с коррекцией дозы с учетом лекарственных взаимодействий) [38]. Если комбинация вальпроата и ламотриджина не обеспечивает адекватный контроль приступов, рекомендовано добавление руфинамида (при этом нужно попытаться отменить вальпроат или ламотриджин). Если отмена вальпроата окажется возможной (не вызовет ухудшения), дозу ламотриджина можно увеличить [11, 38, 41, 61].

Во многих случаях при начале заболевания с генерализованных приступов с дальнейшей эволюцией в СЛГ пациенты уже получают вальпроат к моменту установления диагноза СЛГ. В этих случаях эксперты предлагают следовать тому же алгоритму, который предложен в отношении впервые выявленного СЛГ: добавление к вальпроату ламотриджина, далее — при неэффективности — введение руфинамида, и далее действовать в соответствии с предложенным алгоритмом [11].

Приводим историю болезни наблюдаемого нами пациента с СЛГ предположительно генетической этиологии, получающего Сейзар в течение многих лет с хорошим эффектом.

### Клинический случай 1

**Пациент Г. (1998 г.р., 24 года).** Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с июня 2006 г. (с возраста 8 лет)

\*АЭП не зарегистрирован в РФ.

с диагнозом: СЛГ (предположительно генетической этиологии) с серийными тоническими аксиальными, миоклоническими приступами, атипичными абсансами и билатеральными тонико-клоническими приступами.

**Перинатальный анамнез:** ребенок от 1-й, нормально протекавшей беременности, от родов путем кесарева сечения (возрастная первородящая, возраст матери — 38 лет), масса тела при рождении 3500 г, выписан в срок. Наследственность не отягощена. Единственный ребенок в семье. Раннее физическое и моторное развитие соответствовало возрасту. Речь: первые слова с 1 года 5 мес.

**Анамнез болезни.** Дебют приступов в 3 года 4 мес: БСП в бодрствовании, во время игры, длительностью 3 мин. Далее продолжение и учащение БСП, появление эпилептических спазмов (в виде «кивков»), эпизодов в виде «подгибания ног» (с падением на колени или на одно колено), приступы с падением назад («запрокидывает» голову назад — падает назад). В целом, со слов матери, у ребенка отмечалось около 20 разных типов приступов. Врачом по месту жительства назначен фенobarбитал, затем фенobarбитал был заменен на вальпроат (депакин хроно), без эффекта. Далее ребенок получал многочисленные АЭП как в монотерапии, так и в разных комбинациях, включая топирамат, леветирацетам, карбамазепин, клоназепам, этосуксимид, окскарбазепин, перампанел, руфинамид, сультиам, фенитоин. Однако выраженного эффекта от АЭП получено не было. В дальнейшем в картине болезни преобладало сочетание нескольких видов приступов (серийные тонические аксиальные, миоклонические, атипичные абсансы и БСП), возникающих ежедневно, многократно в сутки, резистентных к терапии.

**Неврологический статус:** легкий правосторонний центральный гемипарез, более выражен в руке. Леворукость. Движения замедлены, скованные. Умеренные когнитивные нарушения; учился на дому по вспомогательной программе.

**Проведенные исследования:** МРТ (2001 г., Казань) и ВР-МРТ (2014 г., Фохтеройд, Германия) — патологии не выявлено. Генетические исследования: панель генов «Неврологическая» (2015 г., «Геномед», Москва) — без нарушений. Однако проведенное в Германии исследование (эпилептологическая панель генов) выявило гетерозиготную мутацию в гене *TBC1D24* (с.641G>A; pArg214His). Мутации в данном гене ассоциированы по базе OMIM с эпилептической энцефалопатией младенческого возраста 16-го типа (OMIM: 615338) и активны как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии; однако причиной эпилептической энцефалопатии, по данным литературы, были именно гомозиготные мутации. По данным литературы, эта мутация в гомозиготном состоянии является причиной эпилептической энцефалопатии младенческого возраста, но в литературе представлены лишь единичные случаи, и в настоящее время мы не можем исключить, что симптомокомплекс СЛГ у нашего пациента связан с мутацией в гене *TBC1D24*. Клинический

генетик, консультировавший пациента в Германии, считает эту мутацию с высокой вероятностью ответственной за развитие данного заболевания. Рекомендовано исследование данной мутации по Сэнгеру у обоих родителей с дальнейшей консультацией генетика.

Множественно проводились ЭЭГ и ВЭМ. По данным ВЭМ регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом в сочетании с медленными диффузными разрядами комплексов острая—медленная волна. Большинство диффузных разрядов вторичной билатеральной синхронизации начинаются из правой височной области. Зарегистрированы ЭЭГ-паттерны атипичных абсансов.

За период наблюдения эффекта от приема многочисленных АЭП в разных комбинациях получено не было.

В настоящее время (по данным на август 2022 г.) пациент получает ламотриджин (Сейзар) 200 мг 2 раза в день, перампанел (файкомпа) 6 мг на ночь, бриваракетам 150 мг/сут.

Течение эпилепсии резистентное, приступы продолжают. Пациент принимал множество доступных в настоящее время АЭП. Принимает Сейзар >7 лет (с мая 2015 г.). По сравнению с другими АЭП именно Сейзар обеспечивает у данного пациента стабилизацию состояния и является базовым. Другие АЭП добавляются в терапию в дополнение к Сейзару. Сейзар хорошо переносится, родители отмечают улучшение настроения пациента и уменьшение поведенческих нарушений на фоне терапии Сейзаром.

**Эффективность ламотриджина при абсансах и миоклонических приступах при ИГЭ и ГГЭ.** Мы выделили обсуждение этих вопросов в отдельный раздел, акцентируя внимание на том, что противоречивые данные об эффективности ламотриджина при данных типах приступов могут быть связаны со сложностями диагностической интерпретации различных случаев эпилепсии как ИГЭ или ГГЭ. Ламотриджин может быть эффективен в отношении абсансов и миоклонических приступов при ИГЭ, однако может вызывать аггравацию миоклонических приступов как при ИГЭ, так и при некоторых формах ГГЭ. В рамках новой классификации ILAE 2022 г. 4 формы ИГЭ были выделены в отдельную, четко очерченную группу, имеющую определенные диагностические критерии. Ранее ИГЭ предлагалось рассматривать как часть ГГЭ, что вызывало большие проблемы с интерпретацией полученных данных, так как ИГЭ имеет принципиальные отличия от ГГЭ. Мы надеемся, что многолетний спор в отношении идентичности форм ИГЭ завершился, и это приведет в дальнейшем к значительному улучшению диагностики и интерпретации данных. Однако, к сожалению, далеко не во всех ранее опубликованных исследованиях возможна точная идентификация формы эпилепсии с миоклоническими приступами как ИГЭ или ГГЭ. В связи с этим возможна различная интерпретация данных об аггравации миоклонических приступов.

В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах ламотриджин рекомендован к применению при абсансах у детей (рекомендации класса C) [45]. С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) относит ламотриджин к препаратам первого выбора при изолированных ГСП и изолированных абсансах, но указывает на возможность аггравации миоклонических приступов [66, 67]. Безусловно, выбор препарата зависит от формы эпилепсии (в том числе проявляющейся абсансами). При ДАЭ основой лечения можно считать этосуксимид; при этом заболевании также могут применяться ламотриджин (эффективность может быть несколько ниже) и вальпроат (существенно хуже переносится) [52]. По мнению отечественного эксперта В.А. Карлова, абсанс является мишенью для АЭП, действующих на  $T\text{-Ca}^{++}$ -каналы неспецифических ядер таламуса. При ДАЭ целесообразно с учетом ПЭ вальпроатов начинать лечение с сукцинимидов, у пациентов с сочетанием абсансов с другими типами приступов — с вальпроатов. Средствами следующей очереди выбора являются ламотриджин, зонисамид, топирамат [5]. Описаны случаи высокого терапевтического эффекта ламотриджина и при генетических эпилепсиях (с установленной генетической причиной) при мутациях в генах кальциевых каналов [48].

Сейзар зарегистрирован в том числе для лечения абсансов в монотерапии у детей с 3-летнего возраста. Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана во многих исследованиях. О. Dulac (1994) продемонстрировал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах [39]. При детской абсансной эпилепсии ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73 % случаев. F. Besag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов [30]. Препарат оказывал выраженный клинический эффект и вызывал редукцию генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ. L. Frank и соавт. (1997) отметили высокую эффективность ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов. Эффективность ламотриджина составила 64 % (полная ремиссия) в сравнении с 21 % при плацебо ( $p = 0,015$ ). В исследовании S. Wallace (1990) при назначении ламотриджина отмечено значительное снижение частоты миоклонических абсансов у 18 детей в возрасте 5–11 лет. С.Р. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриждином при ЮАЭ у женщин с целью избегания нередких ПЭ вальпроата на репродуктивную функцию, а в работе 2007 г. отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов [66, 67]. А. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве

дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатом для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатом, или при непереносимости терапевтических доз вальпроата [26]. Н. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроатом и ламотриждином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией и доказали равноценную эффективность 3 препаратов. При этом эффективность терапии значимо не различалась в 3 группах, но были выявлены преимущества ламотриджина по переносимости у детей.

В отдельных работах указывается на возможность аггравации абсансов при применении ламотриджина (Hasan и соавт., 2006). В нашем наблюдении аггравации абсансов при приеме Сейзара зарегистрировано не было. Сейзар был эффективен в отношении абсансов в 7 случаях из 8 при ИГЭ.

Данные литературы в отношении эффекта на **миоклонические приступы** противоречивы, прежде всего в связи со сложностью интерпретации разных случаев как ИГЭ или ГГЭ. В частности, наиболее известен потенциал аггравации ламотриджина в отношении миоклонических приступов при синдроме Драве, ранее известном как «тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества» [18, 26]. По новой классификации ILAE 2022 г., синдром Драве относится к категории ЭРЭ с дебютом в младенческом возрасте. По рекомендациям рабочей группы ILAE в рамках новой классификации ILAE 2022 г., ламотриджин может аггравировать приступы при синдроме Драве у маленьких детей, однако может быть эффективен у пациентов более старшего возраста с этим заболеванием [80].

В некоторых работах при указании на аггравацию миоклонических приступов форма эпилепсии не уточняется, либо указывается также потенциальная возможность аггравации миоклонических приступов при ЮМЭ (Ben-Menachem, 2003; Wallace, 1996; Catania и соавт., 1999; Guerrini и соавт., 1998; Maiga и соавт., 2006; Genton и соавт., 2006; Janszky и соавт., 2000) [31, 39, 77]. В рекомендациях рабочей группы ILAE в рамках новой классификации ILAE 2022 г. отмечено, что ламотриджин может аггравировать миоклонические приступы при ЮМЭ в некоторых случаях [31, 34, 47, 75]. Однако другие исследования демонстрируют эффективность ламотриджина в отношении миоклонических приступов при ЮМЭ. В исследовании Н. Bodenstein-Sachar и соавт. (2011) доля респондеров среди пациентов с ЮМЭ, принимавших ламотриджин, составила 56 %; эффективность ламотриджина была выше у пациентов без генерализованных тонико-клонических приступов ( $p = 0,04$ ) [32].

В нашем наблюдении аггравации миоклонических приступов при приеме Сейзара зарегистрировано



не было. Сейзар был эффективен в отношении миоклонических приступов — в 1 случае из 2 при ИГЭ.

С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) отмечает эффективность ламотриджина в лечении эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами [66, 67]. Результаты наших исследований также демонстрируют эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатом в лечении эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе) [9].

В рамках данного наблюдения мы получили хороший эффект Сейзара у пациентки с миоклонически-атонической эпилепсией, вызванной мутацией в гене KIAA2022.

Результаты проспективного рандомизированного контролируемого длительного, с открытой фазой исследования R. Machado и соавт. (2013), сравнивающего эффективность и переносимость ламотриджина и вальпроата при ЮМЭ, показали, что ламотриджин эффективен у взрослых пациентов с ЮМЭ и лучше переносится, чем вальпроат, хотя основной проблемой переносимости остается более высокая частота реакций идиосинкразии. Пациенты были рандомизированы для приема вальпроата или ламотриджина. Основными критериями эффективности были время от рандомизации до неудачи лечения (отмены препарата) и время от рандомизации до наступления ремиссии. Критериями безопасности лечения являлись частота клинически значимых побочных эффектов и изменение параметров качества жизни (QOLIE-31) после рандомизации. Под ремиссией подразумевалось прекращение всех типов приступов и исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ. Результаты исследования показали, что время от рандомизации до неудачи лечения значительно не различалось в группах вальпроата и ламотриджина. Показатель ремиссии также не различался в 2 группах: только 8 (19,1 %) пациентов на фоне приема ламотриджина и 6 (19,4 %) пациентов на фоне приема вальпроата не достигли ремиссии через 4 мес лечения. ПЭ выявлены у 17,03 % пациентов на фоне приема ламотриджина и у 35,3 % пациентов при приеме вальпроата ( $p = 0,07$ ). По всем параметрам опросника для оценки качества жизни (QOLIE-31), кроме показателей, связанных с ПЭ, в обеих группах наблюдалось улучшение на 5 баллов [54].

В качестве примера приводим данные истории болезни пациентки с фантомными абсансами и присоединившимся в дальнейшем эпилептическим миоклонусом век. Ранее мы рассматривали данный случай в рамках абсансной формы ИГЭ. Однако в дальнейшем при проведении генетического исследования была выявлена генетическая причина заболевания — мутация в гене *SACNA1H*. И в настоящее время у пациентки диагностирована ГГЭ, обусловленная данной мутацией. Переход на альтернативную монотерапию Сейзаром продемонстрировал высокую эффективность и переносимость у этой больной.

## Клинический случай 2

**Пациентка Т.** (2004 г.р., 18 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Св. Луки с марта 2018 г., с возраста 13 лет 11 мес, с диагнозом генетической абсансной эпилепсии, обусловленной мутацией в гене *SACNA1H*. Приступы: фантомные абсансы, эпилептический миоклонус век.

Перинатальный анамнез не отягощен. Особенности наследственного анамнеза: отец девочки был усыновлен в возрасте 4 лет (бабушка со стороны отца — бурятка).

Видимых приступов родители не отмечали.

Впервые в возрасте 7 лет были выявлены изменения на ЭЭГ: зарегистрированы приступы абсансов (фантомные). С 8 лет принимает депакин — на фоне лечения отмечены ухудшение скорости реакции и концентрации внимания, ухудшение успеваемости, увеличение массы тела. Девочка была переведена на индивидуальное обучение ввиду «заторможенности».

При ЭЭГ и ВЭМ эпилептические приступы не регистрировались. Регистрируются редкие короткие диффузные пик-полипик-волновые разряды с преобладанием во сне.

При проведении генетического исследования (панель генов «Наследственные эпилепсии и сходные состояния» («Генетико»)) выявлена гетерозиготная мутация в 35-м экзоне гена *SACNA1H* (ассоциированная в гетерозиготном состоянии с ИГЭ, абсансной эпилепсией, тип 6, OMIM: 611942). У матери данная мутация отсутствует. Рекомендуются исследование данной мутации по Сэнгеру у отца с последующей консультацией генетика. С большой вероятностью эта мутация является причиной заболевания пациентки.

МРТ (ноябрь 2017 г., качество исследования неудовлетворительное из-за двигательных артефактов) видимых эпилептогенных нарушений не выявила.

С учетом отсутствия манифестных приступов и минимальной выраженности эпилептиформной активности, а также плохой переносимости депакина была предпринята попытка постепенной отмены препарата, что, однако, вызвало ухудшение с возобновлением фантомных абсансов. При проведении ВЭМ в динамике на фоне снижения дозы депакина отмечается отрицательная динамика в виде повышения индекса диффузной пик-волновой активности в бодрствовании. Данная активность возникает в фоне и при ритмической фотостимуляции, нередко с бифронтальным преобладанием, максимальной продолжительностью до 3 с. В отдельных случаях при ритмической фотостимуляции зарегистрированы фантомные абсансы (прекращение счета вслух) с легким миоклоническим компонентом.

С учетом подросткового возраста пациентки с целью минимизации ПЭ вальпроата на эндокринную систему рекомендована замена вальпроата на альтернативную монотерапию ламотриджином. Сейзар был введен по схеме, начиная с 12,5 мг утром; через неделю: 25 мг утром; через неделю: 25 мг 2 раза в день; через неделю: 37,5 мг 2 раза в день; через неделю: 50 мг 2 раза в день;



через неделю: 75 мг 2 раза в день; через неделю: 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут). Принимает Сейзар с октября 2018 г.

На фоне приема Сейзара видимые приступы отсутствовали, фантомные абсансы не регистрировались на ЭЭГ, однако в июне 2021 г. при проведении ВЭМ был зарегистрирован эпилептический миоклонус век (доза ламотриджина — 200 мг/сут, концентрация — 5,1 мкг/мл), в связи с чем доза Сейзара была увеличена до 300 мг/сут.

Последняя консультация в ИДНЭ им. Св. Луки проведена 5 июля 2022 г. В настоящее время девочка и ее родители приступов не отмечают. Последний ВЭМ (май 2022 г., ИДНЭ им. Св. Луки): исключительно при ритмической фотостимуляции с частотой 3–5 Гц после пробуждения регистрируются короткие диффузные низко синхронизированные пик- и полипик-волновые разряды максимальной продолжительностью до 1 с. Бодрствование до сна, сон: патологическая активность, включая эпилептиформную, отсутствует. Эпилептические приступы не зарегистрированы. В целом по сравнению с исследованием, проведенным год назад, отмечается выраженная положительная динамика, вероятно, связанная с увеличением дозы ламотриджина.

В настоящее время получает Сейзар в дозе 150 мг 2 раза в день (300 мг/сут); концентрация ламотриджина в крови — 8,7 мкг/мл (утром, до приема препарата) (норма — 4–10 мкг/мл).

В связи с хорошим терапевтическим эффектом рекомендовано продолжение терапии в той же дозе. В настоящее время продолжает принимать Сейзар >4 лет. Переносимость лечения хорошая. ПЭ отсутствуют.

**Комментарии.** Клинический пример демонстрирует эффективность и хорошую переносимость Сейзара у девочки с генетической генерализованной (абсансной) эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*. Назначенный в инициальной терапии вальпроат вызывал выраженные ПЭ, значительно снижающие качество жизни (как нейроэндокринные нарушения, так и снижение школьной успеваемости). С учетом плохой переносимости вальпроата, а также с учетом подросткового возраста пациентки с целью минимизации ПЭ вальпроата на эндокринную систему была рекомендована замена вальпроата на альтернативную монотерапию ламотриджином (Сейзар). Пациентка получает Сейзар в дозе 300 мг/сут с периодом катamnестического наблюдения >4 лет. Терапию переносит хорошо. Сейзар эффективен: фантомные абсансы на фоне терапии не регистрируются. При повышении дозы и концентрации Сейзара эпилептический миоклонус век также не регистрируется, отмечено улучшение показателей ЭЭГ (снижение индекса эпилептиформной активности).

**Структурная и предположительно структурная фокальная ( $n = 44$ ) и фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ( $n = 6$ )** были объединены в одну группу ( $n = 50$ ). В группе пациентов со структурной, структурно-

генетической, предположительно структурной фокальной и фокальной эпилепсией неустановленной этиологии ( $n = 50$ ) клиническая ремиссия была достигнута у 32 (64 %) пациентов; уменьшение частоты приступов более чем на 50 % отмечено еще у 8 (16 %) пациентов. У 10 (20 %) пациентов не получено значимого эффекта на частоту приступов. В целом отчетливый терапевтический эффект отмечался у 40 (80 %) из 50 пациентов. Наибольший эффект получен при фокальных приступах с сохранным сознанием и БСП при СФЭ, а также при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии.

Показание к назначению ламотриджина при фокальных приступах включено во все международные рекомендации (прежде всего рекомендации ILAE), национальные рекомендации, рекомендации отдельных эпилептологических центров и экспертов в эпилептологии, являющихся ориентиром для врача при выборе АЭП. В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса C) и у детей (рекомендации класса D) [45]. С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) рекомендует применение ламотриджина при фокальных приступах разных типов и билатеральных тонико-клонических приступах и относит ламотриджин к группе препаратов первой линии при фокальных приступах разных типов с вторичной генерализацией или без нее [66, 67].

Многочисленные исследования демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях, в том числе у детей [27, 33, 69]. Начиная с наиболее ранних исследований и до настоящего времени, авторы также подчеркивают более благоприятные параметры переносимости ламотриджина по сравнению с другими АЭП, в том числе у детей [33, 53]. Также авторы подчеркивают, что ламотриджин эффективен у детей с фокальными приступами как в политерапии, так и в монотерапии [27, 53].

Систематический обзор Y.T. Liu и соавт. (2016) применения ламотриджина в монотерапии у детей [53], включающий 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1016 пациентов, показал, что эффективность ламотриджина в монотерапии по параметру достижения полного контроля над приступами существенно не отличалась по сравнению с карбамазепином и вальпроатом, при этом ламотриджин имел преимущества по переносимости.

Систематический анализ Кокрановской базы данных показал эффективность добавочной терапии ламотриджином даже у пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами [68].

По данным A. Warshavsky и соавт. (2016), у взрослых пациентов с фокальными приступами с вторичной

генерализацией или без нее наибольшая эффективность лечения достигается при применении суточных доз ламотриджина не менее 250 мг/сут (особенно при условии длительного течения эпилепсии >5 лет до назначения ламотриджина) [78]. По нашим данным, эффективность лечения Сейзаром при фокальных формах эпилепсии была достигнута и при применении суточных доз 200 мг и менее, в том числе и при однократном приеме препарата на ночь.

У 2 пациентов со СФЭ в нашем наблюдении в связи с высокой эффективностью Сейзара был осуществлен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. В том числе Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента с диагнозом: ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия слева. У этого пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировались повторное прехирургическое обследование и повторная операция. Однако при добавлении ламотриджина приступы прекратились, операция не была проведена, и в дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось перейти на монотерапию ламотриджином, отменив вначале вальпроат, а затем и лакосамид. Пациент Е. (1993 г.р., 29 лет) со СФЭ достиг ремиссии после хирургического лечения на фоне приема Сейзара и клобазама (в дальнейшем клобазам был отменен, пациент получает ламотриджин в монотерапии; ремиссия сохраняется, ПЭ отсутствуют).

Приводим истории болезни 2 пациентов с высокой эффективностью Сейзара при СФЭ, у которых осуществился успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром.

### Клинический случай 3

**Пациент Р.** (2005 г.р.). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с марта 2015 г., с возраста 9 лет, с диагнозом структурной фокальной височной эпилепсии слева. Приступы: сложные зрительные галлюцинации, фокальные с остановкой активности, с автоматизмами. Состояние после удаления опухоли левой затылочно-височной области (операция проведена в августе 2010 г.). При гистологическом исследовании в Эрлангене идентифицирована ДНЭТ.

Дебют заболевания в 5 лет с появления эпизодов сложных зрительных галлюцинаций. По данным МРТ диагностирована опухоль в левой височно-затылочной области. 24 августа 2010 г. выполнена хирургическая резекция в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (новообразование по морфологии — ДНЭТ). Ремиссия сразу после операции, без лечения, в течение 3 лет. Возобновление приступов в октябре 2013 г. Проводимая медикаментозная терапия (трилептал, депакин, топамекс, кеппра, вимпат, в монотерапии и комбинациях) — без существенного эффекта.

При первом обращении в ИДНЭ им. Свт. Луки в марте 2015 г., в возрасте 9 лет, у ребенка наблюдалось 3 типа приступов. Первый тип — ощущение слабой боли и «вращения», «шевеления» внутри головы. Могут сопровождаться замиранием с остановкой активности, обмыванием и падением. Частота — 1 раз в неделю. Второй тип — состояние дезориентации (не может говорить, не понимает речь, «не знает, кто он, забывает свое имя») длительностью 1–3 мин (возможно сочетание 2 приступов подряд длительностью 1–2 мин). Период восстановления — 1–2 ч (в течение этого времени ребенок забывает названия предметов). Частота — 1–3 раза в неделю. Третий тип — зрительные галлюцинации («округлая неправильная фигура», цветная (желто-сине-зеленый оттенок) в правой верхней части поля зрения). Ежедневно, несколько раз в день.

При неврологическом осмотре очаговых симптомов, в том числе нарушения полей зрения, не выявлено.

**Анализ данных НВЭМ.** В бодрствовании — продолженное низкоамплитудное неритмичное замедление по левым височным отведениям. Во сне — частые пробеги сгруппированных острых волн, латерализованных по левой гемисфере, с максимумом в височных отведениях.

**ВР-МРТ (15.03.2015, Санкт-Петербург):** состояние после удаления ДНЭТ левой задневисочной затылочной области. Рубцово-атрофические изменения левой височно-затылочной области с вовлечением коры.

С учетом резистентности приступов к терапии было рекомендовано обследование по прехирургической программе (включающее ВР-МРТ, инвазивные электроды и трактографию) с последующим хирургическим лечением (удаление эпилептогенной зоны), однако с учетом локализации было обращено внимание на риск развития после операции нарушения полей зрения.

Пациент получал вальпроат (депакин хроносфера) 900 мг/сут, лакосамид (вимпат) 150 мг/сут.

Планировались прехирургическое обследование и лечение в Германии (Schön Klinik Vogtareuth), однако после введения 3-м препаратом ламотриджина в дозе 125 мг/сут в июле 2015 г. были достигнуты ремиссия приступов (в возрасте 9 лет) и нормализация показателей ЭЭГ. ВЭМ от ноября 2016 г.: бодрствование — норма; сон — единичные пик-волновые комплексы в структуре регионального замедления по левым теменным отведениям.

При попытке повышения дозы ламотриджина до 200 мг/сут появились ПЭ: жалобы на головные боли, головокружение, двоение. Состояние улучшилось при снижении дозы до 125 мг/сут, и пациент продолжал терапию в этой дозе. В связи со стойкой ремиссией хирургическое лечение не было проведено. Вальпроат был постепенно отменен без ухудшения состояния, в возрасте 10 лет. Доза ламотриджина повышена до 200 мг/сут без усиления ПЭ. В дальнейшем был постепенно отменен вимпат, и с возраста 11 лет ребенок получает Сейзар в монотерапии.

В настоящее время (последняя консультация проведена 1 марта 2022 г.) пациент находится в состоянии ремиссии длительностью около 6,5 года (в настоящее время возраст пациента — 17 лет), получает Сейзар в монотерапии в дозе 200 мг/сут (100 мг 2 раза в день); концентрация ламотриджина — 4,2 мкг/мл (от марта 2022 г., до приема препарата; норма — 4–10 мкг/мл). Клиническая ремиссия с сентября 2015 г.

Неврологический статус: очаговых симптомов не выявлено.

ВЭМ (март 2022 г., ИДНЭ им. Св. Луки): периодическое региональное замедление по левым задневисочным отведениям. Во сне — единичные острые волны по центрально-теменным отведениям слева.

МРТ (РДКБ, октябрь 2020 г., консультация проф. А.А. Алиханова): признаки продолженного роста опухоли отсутствуют. В левой задневисочной области имеется постоперационная киста с локально утолщенной корой в области ее латеральных отделов — вероятные признаки краевой ФКД.

Рекомендовано продолжение терапии Сейзаром в прежней дозе. Терапию переносит хорошо. ПЭ отсутствуют.

**Комментарии.** Таким образом, переход на альтернативную монотерапию Сейзаром был проведен в возрасте 11 лет. Длительное наблюдение позволило подтвердить стойкий эффект Сейзара, который сохраняется и до настоящего времени >6 лет. Этот клинический случай подтверждает возможность безопасного перехода на альтернативную монотерапию Сейзаром и отмены сопутствующих АЭП у детей. Согласно регистрации Сейзар может применяться в монотерапии с 3 лет, если добавлен к другому АЭП, с последующей отменой сопутствующего АЭП. Особенности данного случая также являются лежащие в основе эпилепсии структурные нарушения в мозге, резистентность к антиэпилептической терапии и продолжение приступов, несмотря на проведенное хирургическое лечение и прием 2 АЭП, и высокая эффективность Сейзара, позволившая избежать повторной операции и безопасно перейти на монотерапию Сейзаром.

#### Клинический случай 4

**Пациент Е.** (1993 г.р., 29 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Св. Луки с февраля 2002 г., с 8 лет, с диагнозом структурной лобной эпилепсии (G40.2). Ремиссия с декабря 2008 г. В ноябре 2002 г. при проведении МРТ была диагностирована гамартома мамиллярных тел гипоталамуса. Оперативное вмешательство (деафферентация гамартоты, проведена в ноябре 2008 г.) выполнено в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. После операции развился транзиторный правосторонний гемипарез, больше в ноге, который в дальнейшем постепенно уменьшился, и в настоящее время сохраняется сухожильная анизорефлексия, явления пареза отсутствуют. Приступы прекратились после операции. До проведения опе-

рации пациент получал ламотриджин 350 мг/сут и клобазам 20 мг/сут. В дальнейшем при сохранении стойкой клинической ремиссии клобазам был постепенно отменен с сентября 2009 г. Пациент получал Сейзар в монотерапии в дозе 350 мг/сут. В дальнейшем доза была постепенно снижена до 200 мг/сут. По данным НВЭМ во сне сохранялись короткие диффузные разряды бифронтальной локализации, больше справа. При консультации в декабре 2019 г. пациент получал Сейзар в дозе 200 мг/сут; концентрация ламотриджина — 6,1 мкг/мл (норма — 4–10 мкг/мл). При анализе НВЭМ: вариант нормы. Эпилептиформная активность отсутствует. В связи с длительной ремиссией было принято решение о постепенном снижении дозы Сейзара. При снижении дозы до 175 мг/сут отмечено ухудшение показателей ЭЭГ в апреле 2020 г. в виде появления эпилептиформной активности (во сне и непосредственно сразу после пробуждения регистрируется низким индексом низкоамплитудная пик-волновая активность с локализацией по правым и левым лобно-центральному отведениям, независимо). Темп снижения дозы Сейзара был замедлен: оставлена доза 150 мг на 6 мес с дальнейшим снижением еще на 25 мг. При консультации в январе 2022 г. по данным НВЭМ зарегистрирована положительная динамика: основная активность фона сохранена, периодическое региональное низкоамплитудное замедление по правым лобно-височным отведениям, эпилептиформная активность отсутствует. При последней консультации 12 июля 2022 г. в возрасте 28 лет стойкий стабильный результат сохраняется, эпилептиформная активность отсутствует в бодрствовании и во сне. Пациент находится в состоянии клинко-электроэнцефалографической ремиссии. В настоящее время продолжает получать Сейзар 50 мг утром и 100 мг вечером (150 мг/сут). Рекомендовано продолжение терапии. Повторная консультация рекомендована через 6 мес. При отсутствии ухудшения — решить вопрос о дальнейшем снижении дозы Сейзара. Терапию переносит хорошо. ПЭ отсутствуют.

**Переносимость терапии.** Хорошая переносимость Сейзара в нашем наблюдении отмечалась у большинства пациентов (94 (90,4 %)), ПЭ зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь отмечена в 5 (4,8 %) случаях из 104; она появилась в течение первых 2 мес терапии, составила 50 % среди всех ПЭ и была единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости. Транзиторные нарушения со стороны ЦНС и желудочно-кишечные расстройства отмечены у 5 пациентов, не требовали отмены терапии, в дальнейшем не отмечались.

Известно, что ламотриджин (Сейзар) отличается хорошей переносимостью. Сейзар — один из наиболее «мягких» в отношении ПЭ АЭП. За многие годы применения накоплены многочисленные данные о благоприятных параметрах безопасности и переносимости



ламотриджина, включая благоприятное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей, и благоприятный профиль переносимости у женщин детородного возраста. Основной проблемой являются аллергические реакции; из них наиболее часто встречается кожная сыпь, которая может возникнуть в первые 3 мес (чаще в течение 1-го месяца приема препарата) [10, 16, 21, 22]. Риск появления кожной сыпи достоверно повышается при комбинированной терапии, особенно с вальпроатом. Риск развития аллергической кожной сыпи существенно снижается при медленной титрации дозы препарата в течение 6–8 нед. Также с увеличением возраста ребенка вероятность появления кожной сыпи снижается [10, 16, 21, 22].

В целом преимущества ламотриджина по переносимости отмечены в сравнительных исследованиях. В исследовании S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин находился на 2-м 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 [49].

Исследование А.М. Пивоваровой и З.К. Горчхановой (2021), включавшее 78 пациентов с различными формами эпилепсии, наблюдавшихся в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельгичева, также подтвердило хорошую переносимость Сейзара. В 88,4 % случаев Сейзар переносился без ПЭ, в 4 (5 %) случаях отмечены транзиторные нарушения со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта (тошнота, головокружение, возбудимость), не требовавшие отмены препарата. Отмена препарата потребовалась лишь в 5 (6,4 %) случаях в связи с возникновением сыпи. В нашем наблюдении данные по ПЭ оказались очень близкими: 5 случаев кожной сыпи, потребовавших отмены препарата, и 5 случаев транзиторных желудочно-кишечных и неврологических нарушений, которые прошли самостоятельно и отмены препарата не потребовали.

Многие авторы также подчеркивают хорошую переносимость ламотриджина у пациентов детского возраста [18, 19, 26, 39]. По данным R. Moavero и соавт. (2017), из новых АЭП ламотриджин относится к АЭП с наилучшей переносимостью у детей и наиболее благоприятным влиянием на когнитивные функции детей [59].

**Влияние на когнитивные функции, поведение и настроение.** У 8 наших пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения (в 1 случае это дало возможность отменить принимаемые пациенткой антидепрессанты). Ни в одном случае не было отмечено негатив-

ного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов, родителей детей и в некоторых случаях — нейропсихолога).

Многие авторы отмечают благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции, настроение и поведение, в том числе у детей (F. Andersohn и соавт., 2010) [25, 37, 50, 62, 70]. Самый низкий риск развития депрессии и суицида (<1 %) при приеме ламотриджина [62], по данным В.В. Калинина, обусловлен серотонинергическими свойствами препарата, в связи с чем он может оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) [50]. Для сравнения, к препаратам из группы высокого риска по развитию депрессии (>10 %) относятся барбитураты, вигабатрин и топирамат, и этот показатель может быть еще выше у пациентов из группы риска, в том числе с проявлениями депрессии до назначения АЭП [62]. Играет роль и преобладающий механизм действия препарата. АЭП с преимущественным влиянием на натриевые каналы (включая ламотриджин), по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции (Sankar, Holmes, 2004), в отличие от АЭП с преобладающим ГАМКергическим действием. Хорошая переносимость и благоприятное влияние на настроение, когнитивные функции и качество жизни делают ламотриджин особенно перспективным для применения у детей, подростков и молодых взрослых [37]. По мнению S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать ламотриджин, вальпроат или карбамазепин, так как эти АЭП могут применяться как стабилизаторы настроения [49].

По данным обзора R. Moavero и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей [59].

Ламотриджин, наряду с карбамазепином, может оказывать положительное влияние на внимание и поведение, а также уменьшает выраженность проявлений синдрома дефицита внимания и гиперактивности у больных эпилепсией [10, 21, 22].

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), ламотриджин относится к АЭП с благоприятным влиянием на когнитивные функции у детей, а также является единственным из АЭП с доказанно благоприятным влиянием на поведение у детей с эпилепсией [25].

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE о действии АЭП на когнитивные функции и поведение детей, основанные на результатах обзора литературы [25].



По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) «Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей» [25]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией имеют фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не доказаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин\*, фелбамат\*, прегабалин, стирепентол\*, руфинамид, лакосамид и ретигабин\*;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин.

По данным недавно проведенного обзора литературы по вопросу влияния АЭП на поведение, психическую сферу и когнитивные функции при ЭРЭ [73], леветирацетам, перампанел и, в меньшей степени, бриварацетам ассоциированы с психическими и поведенческими нарушениями (включая агрессивность и раздражительность) у пациентов этой категории. Топирамат и, в меньшей степени, зонисамид ассоциированы с речевыми нарушениями, когнитивной заторможенностью и проблемами памяти, а также с негативным влиянием на ряд аспектов когнитивных функций, в то время как ламотриджин, а также леветирацетам и бриварацетам могут оказывать положительный эффект на когнитивные функции. Ламотриджин может вызывать нарушения сна, в то время как перампанел, напротив, может улучшать сон (вероятно, в связи с более выраженным седативным ПЭ). Риск психических и поведенческих ПЭ выше при наличии данных нарушений в анамнезе пациента.

Благоприятное влияние ламотриджина на различные параметры когнитивных функций, поведения и настроения имеет особенно большое значение в связи с высокой частотой встречаемости коморбидных расстройств поведения и настроения у пациентов с эпилепсией. Приводим в качестве примера историю болезни пациентки, у которой выбор Сейзара был обусловлен прежде всего хорошей переносимостью препарата и отсутствием негативного влияния на когнитивные функции и настроение.

### Клинический случай 5

**Пациентка М.** (2005 г.р., 17 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Св. Луки с 2010 г., с 5 лет. Диагноз: предположительно генетическая фокальная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *ANKRD1*; когнитивные нарушения.

Перинатальный анамнез не отягощен; раннее развитие — с задержкой психического и речевого развития; наследственность не отягощена.

Дебют приступов в 7,5 мес (инфантильные эпилептические спазмы). Приступы прекратились в возрасте

1-го года жизни на фоне приема вальпроата (депакин). Отмена депакина с февраля 2013 г. Рецидив БСП 22 марта 2020 г.: после длительного отсутствия приступов без лечения в бодрствовании возник БСП (тонический), начавшийся с ороалиментарных автоматизмов и билатеральных жестовых автоматизмов в руках в состоянии спутанного сознания (в это время пациентка обращалась к матери и говорила: «Посмотри на меня»), с последующей постприступной нечеткостью речи. До возникновения данного приступа родители отмечали редкие короткие эпизоды в виде ороалиментарных автоматизмов (эпизоды причмокивания, в это время девочка говорила: «Посмотри на меня»).

При осмотре после рецидива (28 марта 2020 г.): очаговые симптомы отсутствуют. Выявляются умеренные когнитивные нарушения.

При анализе НВЭМ: в начале заболевания на ЭЭГ регистрировалась гипсаритмия. В дальнейшем на ЭЭГ сохранялась эпилептиформная активность в виде доброкачественных эпилептиформных паттернов детства с ведущим очагом в правых затылочных отведениях, с периодическим распространением на правое полушарие, а также на обе гемисферы. Во сне индекс эпилептиформной активности значительно нарастал.

ВР-МРТ 3 Т (2016 г., Москва; консультация снимков проф. Хольтхаузен): отсутствие значимых эпилептогенных изменений в структуре мозга.

В связи с развитием рецидива возникла необходимость в возобновлении антиэпилептической терапии. С родителями пациентки была проведена беседа о выборе АЭП. С учетом подросткового возраста девочки, фокальной формы эпилепсии в качестве препарата выбора был рекомендован Сейзар (ламотриджин) в монотерапии. При выборе препарата учитывалось также наличие у пациентки нейроэндокринных нарушений и нарушений менструального цикла (до начала лечения АЭП), а также когнитивных и поведенческих нарушений. Сейзар назначен в марте 2020 г. в дозе 200 мг (1 табл) на ночь постоянно длительно. Для минимизации риска развития аллергии была рекомендована медленная титрация Сейзара начиная

\*АЭП не зарегистрирован в РФ.

с 12,5 мг/сут, с повышением дозы 1 раз в неделю. На фоне приема Сейзара зарегистрировано 3 фокальных приступа с измененным состоянием сознания, с ороалиментарными автоматизмами и билатеральными жестовыми автоматизмами в руках (в это время девочка говорила: «Посмотри на меня»). Первый приступ возник в конце августа 2020 г. после того, как родители пациентки самостоятельно отменили ей Сейзар на 1 нед. В дальнейшем прием Сейзара был возобновлен и доза увеличена до 300 мг/сут. Видимые приступы отсутствуют с сентября 2020 г.

При последней консультации (12 апреля 2022 г.) в возрасте 16 лет: приступы отсутствуют с сентября 2020 г. По данным последнего ВЭМ (апрель 2022 г., ИДНЭ им. Свт. Луки): основная активность фона в норме. В бодрствовании эпилептиформная активность отсутствует. Во сне — единичные острые волны по правым лобно-центральному отведениям. В целом, выраженная положительная динамика.

При проведении рекомендованного в связи с рецидивом генетического исследования (полное секвенирование экзона, «Геномед»): выявлена гетерозиготная мутация в гене *ANKRD1*. Заболевание, ассоциированное с геном: синдром KBG (148050), аутосомно-доминантный тип наследования. Хотя рекомендованное исследование мутации в гене *ANKRD1* у обоих родителей в настоящее время еще не проведено, высоковероятно, что причиной заболевания является мутация в этом гене в связи со сходством клинической картины. Однако нельзя полностью исключить и структурную этиологию эпилепсии.

В настоящее время получает ламотриджин (Сейзар) 100 мг утром и 200 мг вечером. В связи с ремиссией приступов, выраженной положительной динамикой на ЭЭГ и хорошей переносимостью терапии (отсутствием ПЭ) рекомендовано продолжение монотерапии Сейзаром в дозе 300 мг/сут.

В настоящее время пациентка продолжает принимать Сейзар в монотерапии >2 лет.

**Комментарии.** С учетом подросткового возраста девочки, фокальной формы эпилепсии в качестве препарата выбора был рекомендован Сейзар (ламотриджин) в монотерапии. При выборе препарата учитывалось также наличие нейроэндокринных нарушений и нарушений менструального цикла (возникших до приема АЭП), а также наличие когнитивных и поведенческих нарушений. Хотя пациентка, находящаяся в подростковом возрасте, страдает когнитивными нарушениями, и по этой причине вопрос ее будущего деторождения не выходит на первый план (в отличие от пациенток данной возрастной группы с нормальным интеллектом, способных жить самостоятельно и планирующих создание семьи), выбор препарата, не усугубляющего имеющиеся у девочки нейроэндокринные нарушения и обладающего благоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, способствует повышению качества жизни семьи.

Следующая история демонстрирует улучшение психического состояния пациентки после замены топирамата на Сейзар в монотерапии.

### Клинический случай 6

**Пациентка М.** (1993 г.р., 28 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2008 г., с 15 лет, с диагнозом фокальной эпилепсии неустановленной этиологии (G40.9). Приступы: фокальные с автоматизмами с нарушением сознания, БСП. Дебют приступов с 3 лет.

Длительно принимала топамакс, приступы отсутствовали.

В связи с длительной клинко-электроэнцефалографической ремиссией топамакс был постепенно отменен с сентября 2013 г. В июле 2014 г. рецидив БСП без терапии и ухудшение показателей ЭЭГ (впервые возникло периодическое неритмичное замедление по правой височной области с включением комплексов острая—медленная волна, преимущественно во сне). В связи с рецидивом терапия топамаксом была возобновлена в дозе 100 мг/сут; приступы отсутствовали, сохранялась клинко-электроэнцефалографическая ремиссия. Однако спустя 3 года, в декабре 2017 г., отмечено выраженное ухудшение психического состояния пациентки (проявления депрессии, необычные идеи, странности поведения), в связи с ухудшением состояния пациентка прекратила обучение в магистратуре. Консультирована психиатром, диагностирован депрессивный эпизод. Проводилась терапия антидепрессантами. В связи с потенциальным негативным эффектом топирамата на психическое состояние проведена замена топамакса на ламотриджин с января 2018 г. На фоне замены терапии и приема ламотриджина сохраняется клинко-электроэнцефалографическая ремиссия.

Психическое состояние пациентки постепенно улучшилось. При повторной консультации психиатра (декабрь 2019 г.) диагностировано органическое эмоционально-лабильное расстройство. Аффективных нарушений не выявлено. Дополнительной терапии не получает. Отмена терапии антидепрессантами с июля 2019 г.

При последней консультации в ИДНЭ им. Свт. Луки 3 марта 2022 г.: сохраняется ремиссия приступов с июля 2014 г. ВЭМ (март 2022 г.): основная активность фона в норме; в бодрствовании — норма; во сне — единичные острые волны по правым височным отведениям.

Пациентка находится в состоянии клинко-электроэнцефалографической ремиссии в течение 6 лет.

В настоящее время продолжает принимать Сейзар в дозе 150 мг/сут: 75 мг утром и 75 мг вечером. Концентрация ламотриджина — 5,1 мкг/мл (минимальная) (норма — 4–10 мкг/мл). Терапию переносит хорошо. ПЭ не отмечается.

**Комментарии.** Данный клинический пример подчеркивает благоприятное влияние Сейзара на психическую сферу пациентки. Замена топамакса на Сейзар привела

к исчезновению симптомов депрессии, и в последующем стала возможной отмена антидепрессантов; психическое состояние пациентки длительно остается стабильным при сохранении длительной клинко-электроэнцефалографической ремиссии.

В ситуациях, когда приступы возобновляются после длительной ремиссии и женщина находится в детородном возрасте, препаратом выбора в связи с оптимальными параметрами переносимости и безопасности у женщин детородного возраста может быть ламотриджин (Сейзар). Две представленные истории болезни иллюстрируют трудности выбора АЭП у женщин детородного возраста, также имеющих сопутствующие когнитивные и/или психические нарушения. Эти клинические случаи демонстрируют преимущество выбора в пользу ламотриджина как в связи с благоприятным влиянием препарата на психическую сферу и когнитивные функции, так и с отсутствием негативного влияния на репродуктивную функцию у женщин детородного возраста (вопрос, который подробно обсуждается в следующем разделе).

**Переносимость и безопасность Сейзара у женщин детородного возраста: влияние на репродуктивную систему у женщин и безопасность во время беременности.** В нашем наблюдении участвовало 12 женщин детородного возраста, из них 10 получали Сейзар в монотерапии. При применении Сейзара 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 Сейзара в лечении эпилепсии у женщин и девочек подросткового возраста. Важно, что ламотриджин относится к АЭП, не влияющим на массу тела и не приводящим к развитию косметических ПЭ, что позволяет избежать многих осложнений терапии и значительно повышает комплаентность лечения, особенно у девочек-подростков и молодых женщин [28, 66, 67].

В настоящее время наиболее безопасными препаратами у женщин, в том числе при беременности (в связи с наименьшим тератогенным риском), считаются ламотриджин и леветирацетам, также появляются данные об относительной безопасности окскарбазефина. По данным регистров беременности, наименьший риск тератогенного воздействия связан с приемом ламотриджина и леветирацетама, сопоставим при их приеме и находится в пределах 2,0–2,4 % (для сравнения, частота пороков развития без лечения составила 1,1 %) [72]. Для сравнения, применение вальпроата во время беременности сопряжено с наиболее высоким тератогенным риском (5,4–20,3 %), при этом риск значительно повышен при применении суточной дозы >600 мг и особенно высок при дозе >1000 мг/сут [44].

Эти закономерности прослеживаются при анализе большинства регистров беременности. Например, в исследовании D.G. Vossler (2019), сравнивающем тератогенный эффект 8 АЭП по данным регистра EURAP, охватывающего 42 страны, частота пороков развития для ламотриджина и леветирацетама остается наименьшей и составляет 74 (2,9 %) из 2514 случаев беременности для ламотриджина, 10 (3,0 %) случаев из 333 для окскарбазефина и 17 (2,8 %) из 599 для леветирацетама [76]. Хотелось бы обратить внимание на то, что число случаев беременности при приеме ламотриджина значительно превышает число наблюдений для других новых АЭП. Таким образом, безопасность ламотриджина при беременности значительно лучше изучена, чем эффект других новых АЭП. И с учетом этого фактора очень важно, что ламотриджин расценен как безопасный препарат.

По данным недавно опубликованного исследования течения 123 беременностей у 110 женщин с эпилепсией, получающих политерапию АЭП, в целом частота пороков развития на фоне политерапии АЭП составила 10,4 %, и наиболее высокий риск врожденных пороков развития был отмечен при приеме вальпроата (ОР 4,441; 95 % ДИ 1,165–16,934;  $p = 0,029$ ), фенobarбитала (ОР 13,636; 95 % ДИ 2,146–86,660;  $p = 0,006$ ) и топирамата (ОР 7,527; 95 % ДИ 1,764–32,118;  $p = 0,006$ ) [71].

Безопасность применения при беременности новых АЭП, появившихся в последние годы, еще находится в процессе изучения, и в настоящее время данных недостаточно.

Несмотря на доказанно достаточно высокий тератогенный риск в случае приема матерью вальпроата во время беременности, с другой стороны, отказ от вальпроата может привести к ухудшению течения эпилепсии. Особенно опасны для плода общие судорожные приступы, которые ассоциируются с гипоксией и лактат-ацидозом, что может привести к асфиксии плода [46, 74]. Врач должен информировать женщину обо всех возможных рисках, связанных с приемом вальпроата и отказом от его применения. Ответственность в принятии решения о приеме вальпроата должна быть разделена между пациенткой и лечащим врачом [55].

По данным регистра EURAP, применение низких доз вальпроата в политерапии было ассоциировано с менее высокой частотой пороков развития, чем при приеме вальпроата в высоких дозах в монотерапии [74].

Одним из возможных путей решения проблемы дисбаланса между высокой эффективностью вальпроата при ИГЭ и плохой переносимостью у женщин детородного возраста может быть переход на комбинацию Сейзара и вальпроата (со значительным снижением дозы последнего препарата до более безопасного уровня).

В 2 случаях в нашем наблюдении у женщин репродуктивного возраста Сейзар был добавлен 2-м препаратом к вальпроату, что позволило уменьшить дозу



вальпроата в 2 раза и улучшить переносимость лечения. В обоих этих случаях проводилась попытка полной замены вальпроата на Сейзар с учетом как репродуктивного возраста пациентки, так и выраженных ПЭ вальпроата (повышение массы тела, отеки, нарушение менструального цикла, угревая сыпь, алопеция). Однако полный переход на монотерапию Сейзаром в этих случаях оказался невозможным, в одном случае (пациентка М., 1982 г.р., диагноз ЮМЭ) в связи с недостаточной эффективностью монотерапии и в другом (пациентка М., 2006 г.р., диагноз ЮМЭ) — в связи с появлением ПЭ (двоение) при попытке увеличить дозу Сейзара. В обоих случаях введение Сейзара позволило уменьшить дозу депакина с 1500 до 750 мг/сут, что очень важно с учетом плохой переносимости вальпроата в этих случаях и детородного возраста пациенток (так как наиболее токсичными для плода считаются суточные дозы вальпроата >1000 мг) [74].

Приводим данные истории болезни одной из этих 2 пациенток.

#### Клинический случай 6

**Пациентка М.** (1982 г.р., 40 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2004 г., с 22 лет, с диагнозом ЮМЭ. На фоне приема вальпроата (депакин хроно) в дозе 1500 мг/сут была достигнута длительная клиническая ремиссия. При попытке очень медленного снижения дозы депакина до 250 мг на ночь спустя 5 лет ремиссии возник рецидив (ГСП), что привело к возобновлению приема депакина в дозе 1000 мг/сут. В 2014 г. на фоне 5-летней ремиссии в связи с выраженными ПЭ (повышение массы тела, нарушение менструального цикла, выпадение волос, отеки ног) по настоянию пациентки был рекомендован постепенный переход на ламотриджин в дозе 200 мг/сут. На фоне монотерапии ламотриджином возник рецидив ГСП в декабре 2015 г. (через 6 мес после замены препарата), с тех пор ГСП продолжались с частотой до 4 раз в год, однако общее состояние пациентки улучшилось. В связи с недостаточной эффективностью монотерапии ламотриджином в июне 2017 г. к терапии был добавлен 2-м препаратом депакин в минимальной дозе 750 мг/сут (однократно на ночь). После повторного введения депакина переносимость терапии вновь ухудшилась, и возобновились нейроэндокринные ПЭ в виде повышения массы тела, нарушения менструального цикла, выпадения волос и отеков ног, однако в течение 2 лет состояние стабилизировалось, и в настоящее время пациентка расценивает переносимость терапии как хорошую и не отмечает ПЭ. Приступы отсутствуют с июля 2017 г. до настоящего времени. В настоящее время пациентка принимает ламотриджин (Сейзар) 100 мг утром в комбинации с вальпроатом (депакин хроно) 750 мг вечером.

Одна наша пациентка родила здорового ребенка (в 2020 г.) на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут. Приводим данные истории болезни этой пациентки.

#### Клинический случай 7

**Пациентка З.** (1987 г.р., 35 лет). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с диагнозом СФЭ. Приступы: фокальные, билатеральные судорожные (тонико-клонические). Ремиссия приступов с 2005 г.

Перинатальный анамнез отягощен: стремительные роды. Раннее развитие по возрасту.

Дебют эпилептических приступов с 11 лет.

По данным МРТ: атрофия правого гиппокампа.

Получала вальпроат, без эффекта. Приступы купированы при введении ламотриджина в 2005 г. С 2016 г. получает Сейзар 150 мг утром и 200 мг вечером (350 мг/сут).

Концентрация ламотриджина в крови — 8 мкг/мл. Масса тела пациентки — 90 кг.

Приступы отсутствуют с 2005 г. На ЭЭГ на фоне приема Сейзара эпилептиформная активность отсутствует. Пациентка находится в состоянии длительной клинко-электроэнцефалографической ремиссии.

В 2020 г. пациентка родила здорового ребенка на фоне приема Сейзара в дозе 350 мг/сут.

Представляет интерес недавно опубликованное исследование, демонстрирующее эффективность и безопасность Сейзара (в том числе и во время беременности) у женщин репродуктивного возраста [6]. В анализ включено 142 пациентки с фокальными формами эпилепсии. При инициальной монотерапии Сейзаром ремиссия была достигнута у 39 (65 %) пациенток; в 13 (21,7 %) случаях количество приступов сократилось до 75 %, у 6 (10 %) пациенток — до 50 %, у 2 (3,3 %) пациенток не удалось сократить количество приступов на фоне монотерапии в терапевтической дозе 400 мг/сут. Замена терапии в связи с планируемой беременностью была проведена при лечении вальпроатом у 11 пациенток, при лечении топираматом — у 2, при лечении бензоналом — у 1 пациентки. В связи с отсутствием эффективности 15 пациенток были также переведены с вальпроата, карбамазепина, левитирацетама, топирамата на монотерапию Сейзаром в дозе 200–400 мг/сут. На протяжении исследования ремиссия приступов была достигнута у 16 (55,1 %) пациенток, у 8 (27,6 %) пациенток количество приступов сократилось на 75 %, у 3 (10,3 %) пациенток — на 50 %, и у 2 (6,9 %) пациенток добиться снижения количества приступов не удалось. Таким образом, лечение было эффективным в 96 % случаев. За период наблюдения у 42 пациенток наступила беременность. Из них 20 пациенток получали Сейзар: 8 пациенток получали Сейзар в монотерапии после предшествующей терапии; 5 пациенток — с впервые установленным диагнозом эпилепсии и первичным назначением АЭП (Сейзар); 7 пациенток получали Сейзар в сочетании с левитирацетамом. В 2 случаях отмечено прерывание беременности на ранних сроках по неуточненным причинам. Рождено 40 здоровых детей. В 5 случаях проведено кесарево сечение по акушерским показаниям, остальные беременности разрешились естественными родами [6].



Три взрослые пациентки в нашем наблюдении получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях — на ночь, в 1 случае — утром в дозе 200 мг/сут, что дополнительно позволяло улучшить как переносимость, так и приверженности терапии.

## Выводы

Наше наблюдение подтверждает высокую эффективность Сейзара. Высокая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов более чем на 50 %) была достигнута у 78,8 % пациентов, при этом в 45,2 % случаев достигнута клиническая ремиссия. Препарат был отменен в связи с низкой эффективностью или потерей эффекта лишь у 17 (16 %) пациентов из 104. Обращаем внимание на низкий показатель отмены в связи с полным отсутствием эффекта — всего 9 (8,6 %) случаев. Очень важно, что в нашем наблюдении случаев аггравации приступов отмечено не было.

Наибольшая эффективность Сейзара отмечена при фокальных эпилепсиях структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии, а также при синдромах ИГЭ. Сейзар был наиболее эффективен при СФЭ, в том числе при структурно-генетической, предположительно структурной и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии: клиническая ремиссия — у 32 (64 %) пациентов из 50, выраженный терапевтический эффект — у 40 (80 %). Наибольший эффект отмечен при фокальных приступах и БСП при СФЭ, а также при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии.

Мы представили примеры успешного перехода на альтернативную монотерапию Сейзаром с последующей отменой сопутствующих АЭП при сохранении ремиссии, в том числе у ребенка 11 лет. Согласно инструкции по применению, Сейзар может применяться в монотерапии с 3 лет, если добавлен к другому АЭП, с последующей отменой сопутствующего АЭП.

При ИГЭ частота ремиссии при применении Сейзара составила 63,6 %, терапевтический эффект — 72 %. Показатель ремиссии был высоким, но общий показатель терапевтического эффекта — немного ниже, чем в других группах.

При генетических эпилепсиях эффективность Сейзара была несколько ниже, и у некоторых пациентов со временем отмечался феномен «ускользания эффективности». Однако эта группа включала наиболее тяжелые, резистентные формы. Наименее эффективна терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ, а также при приступах, ассоциированных с лихорадкой, — при синдроме Драве и мутациях в генах *SCN9A*, *SCN1A* и *PCDH19*.

Эффективность Сейзара при генетических эпилепсиях была наиболее высока при фокальных приступах

и некоторых формах ГГЭ, в том числе при мутации в гене *CACNA1H* и при некоторых хромосомопатиях.

В группе генетической эпилепсии была ниже частота ремиссии — 19 %. Однако терапевтический эффект в целом составил 79 %.

В случае недостаточного эффекта при монотерапии у пациентов с ИГЭ и ГГЭ можно рассмотреть возможность комбинации Сейзара с этосуксимидом (при абсансах) или с небольшой дозой вальпроата — в тех случаях, когда ремиссия сохраняется только при применении вальпроата.

Подтверждена хорошая переносимость Сейзара, отмеченная более чем у 90 % пациентов. Отмена терапии из-за ПЭ потребовалась лишь в 4,8 % случаев (кожная сыпь). Основная проблема — возможность развития аллергических реакций, которые во всех случаях требуют отмены препарата. В нашем наблюдении аллергическая реакция (кожная сыпь) была единственной причиной отмены Сейзара в связи с плохой переносимостью. Остальные ПЭ (со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта) были транзиторными и не требовали отмены препарата.

Одна пациентка родила здорового ребенка (в 2020 г.) на фоне монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут. Сейзар — оптимальный препарат для женщин репродуктивного возраста, что доказано данными многочисленных исследований. В тех случаях, когда вальпроат высокоэффективен и отказ от его применения приводит к срыву ремиссии, решением проблемы может быть комбинация Сейзара с вальпроатом, позволяющая снизить дозу вальпроата и улучшить переносимость лечения. Это позволяет оптимизировать терапию у женщин детородного возраста и в целом улучшает переносимость лечения. В 2 случаях добавление Сейзара к вальпроату у пациенток репродуктивного возраста в нашем наблюдении позволило снизить дозу вальпроата вдвое, что привело к значительному улучшению переносимости терапии и качества жизни.

У 8 пациентов при введении Сейзара было отмечено значительное улучшение настроения и поведения (в 1 случае стала возможной отмена антидепрессантов, ранее назначенных в связи с диагностированной депрессией). Ни в одном случае при приеме Сейзара не было отмечено негативного влияния на настроение и поведение, память, внимание и другие когнитивные функции (по оценке пациентов и родителей детей).

Сейзар может быть препаратом выбора у пациентов с нарушениями настроения (аффективными расстройствами), так как является стабилизатором настроения.

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) из 104 пациентов продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 66 % — более 12 мес.

Таким образом, наши данные продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в моно- и политерапии в отношении

широкого спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии. Наблюдение показало, что по критериям эффективности и переносимости Сейзар может быть стартовым препаратом монотерапии при многих

эпилептических синдромах. Сейзар может считаться «золотым стандартом» в лечении эпилепсии, с достаточно высокой эффективностью, отличной переносимостью и минимальным тератогенным воздействием.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бархатов М.В., Бахтин И.С., Беляев О.В., Ямин М.А. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара®) в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц женского пола: многоцентровое исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(4):325–37. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103  
Barhatov M.V., Bahtin I.S., Belyaev O.V., Yamin M.A. Assessing the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar®) in the treatment of idiopathic generalized epilepsy in females: a multicenter study. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(4):325–37. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103
2. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М., 2000. 39 с.  
Vlasov P.N. Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal, and therapeutic aspects. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2000. 39 p. (In Russ.)
3. Железнова Е.В., Калинин В.В. Эпилепсия у женщин (нейропсихоэндокринный аспект). М.: Фантом Пресс, 2010. 224 с.  
Zheleznova E.V., Kalinin V.V. Epilepsy in women (neuropsychodocrine aspect). Moscow: Fantom Press, 2010. 224 p. (In Russ.)
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сейзар.  
Sazar: medication package insert. (In Russ.)
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Бином, 2019. 896 с.  
Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women: guideline for physicians. Moscow: Binom, 2019. 896 p. (In Russ.)
6. Ларина И.В. Актуальные вопросы ведения беременности у пациенток с эпилепсией. Вестник эпиптологии 2021;36–47.  
Larina I.V. Pregnancy management in patients with epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2021;36–47. (In Russ.)
7. Максимова Э.Л., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Ламиктал в лечении эпилепсии у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003;28–33.  
Maksimova E.L., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. Lamictal in the treatment of epilepsy in women. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2003;2(103):28–33. (In Russ.)
8. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами — особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;4(2):3–19.  
Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures: a special form of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(2):3–19. (In Russ.)
9. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклоническо-астатическими приступами (синдром Дозе). В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 150–157.  
Mukhin K.Yu. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome). In: Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, and therapy. Moscow: Art-Bizness-Tsenter, 2000. Pp. 150–157. (In Russ.)
10. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд-е. М.: Бином, 2020. 672 с.  
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guideline for physicians. 5th edn. Moscow: Binom, 2020. 672 p. (In Russ.)
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):34–57.  
DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57  
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Current approaches to the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2): 34–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
12. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Юношеская миоклоническая эпилепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20  
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the use of topiramate (literature review and own data). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20
13. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г. Русский журнал детской неврологии 2022;17(1):6–95. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95  
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Classification and definition of epilepsy. Position paper by the International League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(1):6–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95
14. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Проект международной классификации эпилептических синдромов 2021 г. с обсуждением. М.: Русский печатный двор, 2022. 160 с.  
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Proposed international Classification of epileptic syndromes 2021 and its discussion. Moscow: Russkiy pechatniy dvor, 2022. 160 p. (In Russ.)
15. Мухин К.Ю. Приоритеты терапии при идиопатических генерализованных эпилепсиях. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(1S):71–3.  
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082  
Mukhin K.Yu. Priorities of therapy for idiopathic generalized epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(1S):71–3. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082
16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Эффективность и переносимость ламотриджина в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотерапии и в политерапии у детей и подростков. Русский журнал детской неврологии 2013;8(1):3–12. DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12

- Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Efficacy and tolerability of lamotrigine in monotherapy and polytherapy of idiopathic focal and generalized forms of epilepsy in children and adolescents. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2013;8(1):3–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12
17. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(3):3–7. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093  
Efficacy, safety, and outcomes of pharmacotherapy in epilepsy patients. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya* = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(3):3–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
18. Петрухин А.С., Бурд Г.С., Мухин К.Ю. и др. Ламиктал в лечении эпилепсии у детей. Социальная и клиническая психиатрия 1996;6(3):121–4.  
Petrukhin A.S., Burd G.S., Mukhin K.Yu. et al. Lamictal in the treatment of children with epilepsy. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhia-triya* = Social and Clinical Psychiatry 1996;6(3):121–4. (In Russ.)
19. 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 2004:20–5.  
Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Kalinina L.V., Pylaeva O.A. Lamictal: poly- and monotherapy of epilepsy. *Psychiatry and psychopharmaco-therapy, suppl. No. 1. Epilepsy: diagnosis and treatment* 2004:20–5. (In Russ.)
20. Пивоварова А.М., Горьханова З.К. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в моно- и полите-рапии при генерализованных и фокальных эпилепсиях. Опыт применения ламотриджина (Сейзара) в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева за период 2019–2021 гг. Вестник эпилеп-тологии 2021:19–29.  
Pivovarova A.M., Gorchkhanova Z.K. Efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar) in mono- and polytherapy for generalized and focal epilepsy. Experience with lamotrigine (Sazar) in Yu.E. Veltischev Institute of Pediatrics in 2019–2021. *Vestnik epileptologii* = Bulletin of Epileptology 2021:19–29. (In Russ.)
21. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор лите-ратуры). Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):37–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58  
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproates (literature review). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(3):37–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58
22. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):17–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41  
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of Seizar (la-motrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(2):17–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
23. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина в лечении эпи-лепсии. Русский журнал детской неврологии 2012;7(4):41–54.  
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Efficacy, safety and tolerability of lamotrigine in the treatment of epilepsy. *Russkiy zhur-nal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2012;7(4):41–54. (In Russ.)
24. Резолюция заседания экспертов Российской Противозэпилеп-тической Лиги по вопросам терапии женского контингента больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состо-яния 2019;11(2):195–9.  
Resolution of the experts from the Russian League against Epilepsy on the treatment of female patients with epilepsy. *Epilepsiya i parok-sizmalnye sostoyaniya* = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(2):195–9. (In Russ.)
25. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Beha-vioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016.
26. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disord* 2002;3:217–25.
27. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000;23(2):160–3.
28. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007;48:42–5.
29. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(1):1–8.
30. Besag F.M., Dulac O., Alving J., Mullens E.L. Seizure. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy. *Seizure* 1997;6(1):51–6. DOI: 10.1016/s1059-1311(97)80053-2
31. Biraben A., Allain H., Scarabin J.M. et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000;55:1758.
32. Bodenstein-Sachar H., Gandelman-Marton R., Ben-Zeev B. et al. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011;124(1):22–7.
33. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345(8948):476–9.
34. Carrazana E.J., Wheeler S.D. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1424–5.
35. Cerminara C., Montanaro M.L., Curatolo P., Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004;27;63(2):373–5.
36. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63.
37. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7.
38. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the manage-ment of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505.
39. Dulac O. The use of lamotrigine in children. *Rev Contemp Pharma-cother* 1994;5:133–9.
40. Epilepsies: diagnosis and management (2012 updated 2016). NICE guideline CG137. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105
41. Eriksson A.S., Nergardh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998;39(5):495–501. DOI: 10.1111/j.1528.1157.1998.tb01411.x
42. Faught E., Matsuo F.U., Schachter S. et al. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy Behav* 2004;5(1):1–6.
43. Frank L.M., Casale E., Womble G., Manasco P. Lamictal is effec-tive for the treatment of newly-diagnosed typical absence seizures in children and adolescents. *Ann Neurol* 1997;42(3):489.
44. Galappaththy P., Liyanage C.K., Lucas M.N. et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study.

- BMC Pregnancy Childbirth 2018;18(1):230.  
DOI: 10.1186/s12884-018-1857-3
45. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63.
46. Hiilesmaa V.K. Fetal and Maternal Risks with Seizures. In: *Epilepsy in Women*. Ch. 6. Wiley-Blackwell, 2013. Pp. 115–127.  
DOI: 10.1002/9781118531037.ch10
47. Hirsch E., French J., Scheffer I. et al. Definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1475–99.  
DOI: 10.1111/epi.17236
48. Hu X., Wang Y., Jing M. et al. Dramatic response to lamotrigine in two patients with refractory epilepsy due to calcium channel mutations. *Epileptic Disord* 2022;24(6):1–3.  
DOI: 10.1684/epd.2022.1493
49. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. *Drugs* 2006;66(13):1701–25.
50. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
51. 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;4(6):659–66.
52. Kessler S.K., McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs* 2019;21(1):15–24.  
DOI: 10.1007/s40272-019-00325-x
53. Liu Y.T., Zhang L.L., Huang L., Zeng L.N. Lamotrigine monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016;18(7):582–8.
54. Machado R. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure* 2013;22:846–55.
55. Macfarlane A., Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks, and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:200.
56. 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;369(9566):1000–15.
57. Marson A., Burnside G., Appleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397(10282):1375–86.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00246-4
58. Marson A., Burnside G., Appleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *SANAD II collaborators. Lancet* 2021;397(10282):1363–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00247-6
59. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006
60. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20.  
DOI: 10.1111/epi.12732
61. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997;337(25):1807–12.  
DOI: 10.1056/NEJM199712183372504
62. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
63. Nevitt S.J., Sudell M., Weston J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12(12):CD011412.
64. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
65. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46(2):145–55.
66. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2<sup>nd</sup> edn. Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
67. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
68. Panebianco M., Bresnahan R., Ramaratnam S., Marson A.G. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD001909.  
DOI: 10.1002/14651858.CD001909.pub3
69. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. *Seizure* 1992;1(Suppl 3):9–21.
70. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10.
71. Shi X., Wang Y., Zhang Y. et al. Effects of antiepileptic drugs polytherapy on pregnancy outcomes in women with epilepsy: an observation study in northwest China. *Epilepsy Behav* 2022;135:108904.  
DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108904
72. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29. DOI: 10.1177/1756285615623934
73. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9
74. Tomson T., Battino D., Bromley R. et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517.
75. Trinka E., Dilitz E., Unterberger I. et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol* 2002;249:1417–22.
76. Vössler D.G. Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr* 2019;19(2):83–5.  
DOI: 10.1177/1535759719835353
77. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures. *Brain Devel* 1990;12:739.
78. Warshavsky A., Eilam A., Gilad R. Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. Version 2. *Brain Behav* 2016;6(3):e00419. DOI: 10.1002/brb3.419
79. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60<sup>th</sup> anniversary. *Seizure* 2017;44:48–52.  
DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.005
80. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position statement by the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1349–97. DOI: 10.1111/epi.17239



**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки». Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy. The study was retrospective.