

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

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

EFFICACY AND TOLERABILITY OF LAMITOR (LAMOTRIGINE) IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC FOCAL AND GENERALIZED EPILEPSY IN MONOTHERAPY AND IN POLYTHERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M.B. Mironov

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

Представлены результаты исследования эффективности и переносимости ламитора в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотерапии или в политерапии у детей и подростков. В наше исследование были включены 25 пациентов в возрасте от 2х до 18 лет с идиопатическими фокальными (n=10) и генерализованными (n=15) формами эпилепсии, которые получали ламитор в монотерапии (5 пациентов) или в политерапии (20 пациентов). В целом, ремиссия была достигнута у 18 из 25 пациентов (72%), значительное улучшение – у 5 из 25 (20%), эффект отсутствовал – 1 пациент (4%), ухудшение отмечено в 1 случае (4%). Рассмотрена эффективность препарата в зависимости от формы эпилепсии.

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

Ключевые слова: эпилепсия, идиопатическая фокальная эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия, ламотриджин, эффективность, переносимость, у детей и подростков.

Results of research of efficacy and tolerability of lamitor (lamotrigine) in the treatment of idiopathic focal and generalized forms of epilepsy as monotherapy or in polytherapy in children and adolescents are presented. 25 patients were included in our research, aged from 2 till 18 years, with idiopathic focal (n=10) and generalized (n=15) epilepsy, which received lamitor in monotherapy (5 patients) or in polytherapy (20 patients). As a whole, remission was reached at 18 of 25 patients (72%), significant improvement – at 5 of 25 (20%), the effect was absent – 1 patient (4%), deterioration was noted only in 1 case (4%). Efficiency of lamitor in dependence on epilepsy form was considered. Good tolerability of lamitor is noted. Thus, our research demonstrated high efficiency and good tolerability of lamitor as an additional antiepileptic drug and in monotherapy in the treatment of idiopathic epilepsies in children and adolescents.

Key words: epilepsy, idiopathic focal epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, lamotrigine, efficacy, tolerability, in children and adolescents.

Ламотриджин был впервые зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 году, и в настоящее время применяется более чем в 90 странах мира (Chadwick D., Marson T., 2007; Faught E., Matsuo F.U., 2004). Ламотриджин относится к новым антиэпилептическим препаратам (АЭП), однако, препарат стал применяться значительно раньше других АЭП последнего поколения, поэтому к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, а механизм действия ламотриджина, его эф-

фективность и переносимость достаточно хорошо изучены. Результаты многочисленных исследований показали эффективность и хорошую переносимость ламотриджина в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии (Barron T.F., и соавт., 2000; Marson A.G., и соавт., 2007; Panayiotopoulos C.P., 2007; Wallace S.J., 1990).

Ламитор (ламотриджин; Торрент Фарма-

сьютикалс Лтд) был зарегистрирован в 2001 году. Противосудорожный эффект ламитора обусловлен двумя основными механизмами: стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов, а также ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов – глутамата и аспартата. Ламитор имеет линейную фармакокинетику. Пик концентрации препарата устанавливается спустя 1-3 ч после перорального приема. Период полувыведения при монотерапии составляет 24-41 ч; связываемость с белками плазмы не очень высока – 55%. Препарат метаболизируется в печени, однако, не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому при длительном приеме его концентрация в крови сохраняется на прежнем уровне. На метаболизм ламотриджина значительно влияют другие АЭП. При совместном применении с АЭП, вызывающими индукцию ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин), метаболизм препарата ускоряется, и период полувыведения может укорачиваться до 15 ч. Вальпроаты замедляют выведение препарата, и период полувыведения удлиняется до 60 ч (Frank L.M. и соавт., 1997, O. Dulac, 1994). Ламитор выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50 и 100 мг ламотриджина.

Результаты многочисленных исследований, в том числе сравнительных исследований АЭП, показали эффективность и хорошую переносимость ламотриджина и его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии. Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе, при длительном лечении (Faught E. и соавт., 2004), что было продемонстрировано во многих исследованиях, включая сравнительные исследования (Kaminow L. и соавт., 2003; Nieto-Barrera M. и соавт., 2001; Marson A.G. и соавт., 2007); а также отмечено благоприятное влияние препарата на когнитивные функции пациентов и качество жизни (Besag F.M., 2004; Cramer J.A. и соавт., 2004).

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

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование были включены 25 пациентов в возрасте от 2х до 18 лет (средний возраст – 13,5 лет) с идиопатическими фокальными (n=10) и генерализованными (n=15) формами эпилепсии. Ламитор был назначен в монотерапии в качестве первого АЭП или при переводе с других АЭП в связи с низкой эффективностью и/или побочными эффектами от их применения (у 5 пациентов), или в качестве дополнительного препарата в составе политерапии в связи с недостаточной эффективностью (в 20 случаях). В исследовании участвовало 6 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет и 19 пациентов от 12 до 18 лет; в целом, участвовало 10 пациентов мужского пола и 15 пациентов женского пола. Детям от 2 до 11 лет ламитор назначался только как дополнительный препарат в политерапии (n=6). Пациентам от 12 до 18 лет ламитор был назначен в монотерапии (n=5) или в качестве дополнительного препарата при политерапии (n=14). В целом, 5 пациентов получали ламитор в монотерапии и 20 – как компонент политерапии.

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

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз идиопатической фокальной или генерализованной эпилепсии; возраст пациентов от 2х до 18 лет; регулярное посещение врача с проведением обследований; регулярный прием АЭП (для пациентов, получавших лечение на момент включения в исследование).

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

Критерии исключения:

- симптоматические формы эпилепсии, включая эпилепсию при наследственно-дегенеративных заболеваниях и пороках развития головного мозга, эпи-

лепсию как последствие перинатального поражения ЦНС, инсульта, опухоли и травмы;

- изменения на МРТ/КТ головного мозга, имеющие связь с эпилептическими приступами (эпилептогенные изменения, позволяющие диагностировать симптоматические формы эпилепсии);
- прием препаратов ламотриджина в прошлом;
- нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катанезе, пропуск в приеме АЭП.

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

Эффективность ламитора оценивали по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (аггравация), отсутствие эффекта или слабая эффективность (редукция частоты приступов менее чем на 50%), улучшение

(снижение частоты приступов на 50% и более), ремиссия (клиническая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения; электроклиническая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на ЭЭГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

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

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

удалось достигнуть только при добавлении ламитора вторым (в 16 случаях) или третьим (в 4 случаях) препаратом.

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

Эффект ламитора при монотерапии оценивался у пяти пациентов в возрасте от 12 до 18 лет. Ремиссия была достигнута в 2 случаях (40%). У этих пациентов ламитор был назначен в качестве первого АЭП. Еще у 2 пациентов терапевтический эффект был неполным,

но более 50%. Из них одна пациентка была переведена с трилептала на ламитор.

В одном случае при переводе пациентки с депакина на ламитор с целью сведения к минимуму возможных побочных эффектов антиэпилептической терапии было отмечено ухудшение в виде появления эпилептиформной активности на ЭЭГ (пациентка находилась в длительной электроклинической ремиссии; до назначения ламитора эпилептиформная активность на ЭЭГ стойко отсутствовала). Этот случай был расценен как ухудшение. Таким образом, ремиссия на монотерапии ламитором была достигнута у 40% пациентов, улучшение – у 40% пациентов, а ухудшение – в 20% случаев.

В целом, при применении ламитора в ка-

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

ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

ИФЭ – идиопатическая фокальная эпилепсия

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

честве добавочного препарата или в монотерапии у детей с идиопатическими формами эпилепсии ремиссия была достигнута у 18 из 25 пациентов (72%), улучшение – у 5 из 25 (20%), эффект отсутствовал – 1 пациент (4%), ухудшение отмечено в 1 случае (4%).

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

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

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

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

При сравнении эффективности ламитора при разных формах идиопатической фокальной эпилепсии показатель ремиссии был наиболее высок при доброкачественной затылочной эпилепсии (2 из 2 пациентов – 100%). При идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ПП) эффект ламитора также был высоким – ремиссия была достигнута в 75% случаев (у 3 из 4 пациентов).

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

Отдельно оценивалось влияние терапии

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

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

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

В нашем исследовании отмечена также хорошая переносимость ламитора. Побочные эффекты при добавлении ламитора отмечены у 5 пациентов, что составило 20%. Среди побочных эффектов отмечались транзиторные нарушения со стороны ЦНС (сон-

ливость) (3 пациента, 12%). Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены в 2 случаях, 8% (снижение аппетита, тошнота). Ни в одном случае ламитор не был отменен в связи с появлением ПЭ. Случаев появления кожной сыпи, которая считается наиболее частым побочным эффектом ламитора, и требует отмены препарата, в нашем исследовании не встречалось. Не отмечено влияния ламитора на эндокринную систему, не выявлено статистически значимого изменения массы тела и развития нейроэндокринных нарушений; препарат не оказывал негативного влияния на формирование репродуктивной функции в подростковом периоде.

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

Между тем, в зарубежной литературе мнения по поводу эффективности ламотриджина при миоклонических приступах противоречивы. O. Dulac (1994) сообщает о низкой эффективности ламотриджина при эпилепсии с миоклоническими приступами (форма не уточнена) и указывает на возможность аггравации миоклонических пароксизмов на фоне терапии (12,7% пациентов). A. Arzimanoglou (2002) указывает на возможность учащения миоклонических приступов вследствие назначения ламотриджина при тяжелой миоклонической эпилепсии младен-

чества (синдром Драве), что согласуется с данными P. Genton (2000). E. Ben-Menachem (2003) предполагает возможность учащения миоклонических приступов при ЮМЭ при назначении ламотриджина. Однако Panayiotopoulos C.P. (2007) отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов, а также эффективность препарата в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами. В исследовании Bodenstein-Sachar H. и соавт. (2011) доля респондеров среди пациентов с ЮМЭ, принимавших ламотриджин, составила 56%; эффективность ламотриджина была выше у пациентов без генерализованных тонико-клонических приступов ($p = 0,04$). Повышали вероятность эффективности ламотриджина такие факторы, как «неудача лечения» препаратами вальпроевой кислоты в связи с побочными эффектами по сравнению с неэффективностью вальпроевой кислоты ($p = 0,069$), а также промедление с установлением диагноза ($p = 0,07$). Результаты наших исследований также демонстрируют высокую эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе) (К.Ю. Мухин, 2000).

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

Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана в зарубежных исследованиях. O. Dulac (1994) продемонстрировал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах. При детской абсанс эпилепсии ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73% случаев. F. Besag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов. Препарат оказывал выраженный клинический эффект и вызывал редукцию генерализованной пиково-волновой активности на электроэнцефалограмме. Интересно исследование L. Frank и

соавт. (1997), которые сообщили о высокой эффективности ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов. Эффективность ламотриджина составила 64% (полная ремиссия), а при применении плацебо – 21% ($p=0,015$). В исследовании S. Wallace (1990) при назначении ламотриджина отмечено значительное снижение частоты миоклонических абсансов у 18 детей в возрасте 5-11 лет. A. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатами для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатами или при непереносимости терапевтических доз вальпроатов.

В недавно проведенном исследовании H. Hwang и соавт. (2012), оценивающем эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимином, вальпроевой кислотой и ламотриджином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной детской абсанс эпилепсией, доказана равноценная эффективность трех препаратов; эффективность и переносимость терапии достоверно не различались в трех группах, однако, выявлены некоторые преимущества ламотриджина по переносимости у детей.

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

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

Интерес представляет группа пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ПП). Эта форма эпилепсии проявляется сочетанием признаков: электроклинические симптомы идиопатической фокальной эпилепсии, отсутствие когнитивных нарушений и наличие приступов по типу псевдогенерализованных. Характерно наличие псев-

догенерализованных приступов, возникающих в результате феномена вторичной билатеральной синхронизации (атипичные абсансы, атонические, эпилептический миоклонус век) в сочетании с фокальными моторными приступами и/или «неудача лечения» активностью на ЭЭГ (Мухин К.Ю., 2009). При ИФЭ-ПП эффект ламитора в нашем исследовании также был высоким – ремиссия была достигнута в 75% случаев (у 3 из 4 пациентов).

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

Зарубежные исследования также демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях у детей. M. Brodie и соавт. (1996) сравнивали эффективность и переносимость ламотриджина и карбамазепина при различных видах эпилептических приступов. Эффективность обоих препаратов в купировании фокальных приступов, а также первично- и вторично-генерализованных пароксизмов достоверно не различалась; однако ламотриджин имел преимущества по переносимости. В исследовании E. Schlumberger и соавт. (1992) положительный эффект при применении ламотриджина (редукция приступов на 50% и более) был достигнут у 1/3 детей с фокальной эпилепсией. Ламотриджин эффективен у детей и подростков как при политерапии, так и в монотерапии. E. Solowiej и соавт. (2000) отметили высокую эффективность монотерапии ламотриджином в лечении фокальных приступов у детей: уменьшение частоты приступов на 50% и более или наступление ремиссии, а блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ зарегистрировано в 61% случаев (в исследовании участвовало небольшое число пациентов – 19 детей и подростков с фокальными формами эпилепсии). В исследовании T. Varon (2000) монотерапия ламотриджином проведена 83 пациентам (43 – с фокальными, 32 – с генерализованными и 8 пациентов – с неклассифицируемыми формами эпилепсии). Ремиссия была достигнута в 45% случаев (из них 44% – фокальные эпилепсии и 36% – генерализованные формы эпилепсии). Тем не менее, в зарубежной литературе описаны отдельные случаи аггравации у пациентов с ИФЭ при назначении ламотри-

джина. Gelisse P. и соавт. (2012) описали выраженную аггравацию негативного миоклонуса (единственного типа приступов) у 5-летнего мальчика с диагностированной доброкачественной эпилепсией с центротемпоральными спайками при добавлении ламотриджина к препарату вальпроевой кислоты. Изолированные случаи аггравации приступов у пациентов с ИФЭ при назначении ламотриджина описаны и в более ранних исследованиях (Serminara C. и соавт., 2004). В нашем исследовании подобных случаев аггравации при ИФЭ не отмечено.

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

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

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

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

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

В нашем исследовании при применении ламитора не отмечено влияния на эндокринную систему, не выявлено статистически значимого изменения массы тела и развития нейроэндокринных нарушений; препарат не оказывал негативного влияния на формирование репродуктивной функции в подростковом периоде. Это является важным преимуществом ламитора в лечении эпилепсии у женщин и девочек подросткового возраста. Важно, что ламотриджин относится к АЭП, не влияющим на вес тела, и не приводящим к развитию косметических побочных эффектов, что позволяет избежать многих осложнений терапии и значительно повышает комплаентность лечения, особенно у девочек-подростков и молодых женщин (Panayiotopoulos C.P., 2007).

Преимущества ламотриджина по переносимости отмечены во многих сравнительных исследованиях. В исследовании Johannessen S.I., Ben-Menachem E. (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин находился на втором месте после леветирацетама по наилучшей переносимости. По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности, однако, показал превосходство над карбамазепином по переносимости (Johannessen S.I., Ben-Menachem E., 2006).

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

Библиография

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

25. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies / In: Panayiotopoulos C.P. Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. – Springer, 2007. – P. 155-184.
26. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. // Seizure. – 1992. – V. 1. (Suppl. 3). – P. 9-21.
27. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy // Pediatr Neurol. – 2005. – V. 32(1). – P. 1-10.
28. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures // Brain Devel. – 1990. – 12. – P. 739.