ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин



ТОМ 15
№ 2
2020

http://rjdn.abvpress.ru

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 15 / VOL. 15 2 2020

Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»;
Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: *Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru*

Введение. *К настоящему времени накоплен большой опыт применения ламотриджина в лечении эпилепсии, хорошо изучены его механизм действия, эффективность, безопасность и переносимость. Результаты многочисленных исследований вместе с высокой эффективностью и возможно лучшей переносимостью препарата в лечении широкого спектра эпилепсий и эпилептических синдромов (фокальных и генерализованных приступов) определили приоритет его назначения в качестве первичной и альтернативной монотерапии в женской популяции больных эпилепсией.*

Цель работы *– обзор эффективности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эпилепсии, основанный на длительном опыте применения препарата в нашем центре.*

Материалы и методы. *Проанализированы результаты применения Сейзара у пациентов, проходивших лечение в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки. Всего в исследование включено 22 пациента в возрасте от 3 до 34 лет (средний возраст – 15,3 года): 10 пациентов мужского пола и 12 – женского; 8 взрослых и 14 детей (до 18 лет), из них 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет.*

Распределение по формам эпилепсии было следующим: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия (n = 9), идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия (n = 2), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (n = 1), структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия (n = 4), генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии (n = 6).

Сейзар применялся в монотерапии у 9 пациентов или в качестве дополнительного препарата в 13 случаях. Детям в возрасте от 3 до 12 лет Сейзар назначался только как дополнительный препарат в политерапии (n = 6), пациентам в возрасте от 12 до 18 лет – в монотерапии (n = 4) или в качестве дополнительного препарата при политерапии (n = 4). Взрослым пациентам Сейзар назначен в монотерапии в 5 случаях и в политерапии у 3 пациентов. Описаны 2 случая успешного переключения на Сейзар после периода комбинированной терапии (в настоящее время эти пациенты принимают Сейзар в монотерапии). Сейзар применялся в дозах от 75 до 400 мг/сут в 1–2 приема. Важно отметить, что пролонгированное действие Сейзара и наличие удобной для пациентов дозы 200 мг в таблетке позволяют принимать препарат 1 раз в сутки. В настоящее время 4 пациента (из них 1 пациентка 15 лет и 3 пациента старше 18 лет) получают Сейзар однократно в сутки (в 3 случаях – на ночь, в 1 случае – утром). Период катамнестического наблюдения составил от 4 мес до 5 лет.

Результаты. *Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 7 (31,8 %) из 22 пациентов; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 10 (45,5 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 5 (22,7 %) случаях. Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. Только в 2 (9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью.*

Таким образом, терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигнут у 17 (77 %) из 22 пациентов, что расценивается нами как очень хороший результат, принимая во внимание участие в исследовании пациентов с тяжелыми формами эпилепсии.

Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при идиопатических формах эпилепсии (положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии зарегистрирован у 9 (81 %) пациентов из 11, в том числе у 5 пациентов, получавших Сейзар в монотерапии), в группе структурных фокальных эпилепсий и фокальных эпилепсий неустановленной этиологии (положительный эффект в виде снижения частоты приступов или достижения клинической ремиссии зарегистрирован у 4 (80 %) пациентов из 5). Положительный эффект в группах пациентов с эпилептическими энцефалопатиями был достигнут у 4 (66 %) пациентов из 6; следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим антиэпилептическим препаратам (АЭП).

Исследование подтвердило хорошую переносимость Сейзара. В 72,8 % случаев Сейзар переносился без побочных эффектов, в 5 (22,7 %) случаях отмечены транзиторные нарушения со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (тошнота, потеря аппетита), не требовавшие отмены препарата. Отмена препарата потребовалась лишь в 1 (4,5 %) случае. У 4 пациенток детородного возраста назначением Сейзара удалось оптимизировать терапию при подготовке к беременности. Высокую эффективность и хорошую переносимость подтверждает факт приверженности лечению: 19 (86 %) из 22 включенных в исследование пациентов продолжают прием Сейзара (период катамнестического наблюдения варьирует от 4 мес до 5 лет). Только в 3 случаях препарат был отменен: у 1 пациента по причине появления кожной сыпи и у 2 – при недостаточной эффективности (4,5 и 9 % соответственно).

Издательский дом «АБВ-пресс»

Заключение. *За многие годы применения накоплены многочисленные данные о благоприятных параметрах безопасности и переносимости ламотриджина, включая такие аспекты переносимости, как положительное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей, и благоприятный профиль переносимости у женщин детородного возраста.*
В настоящее время наиболее безопасными АЭП для женщин детородного возраста в отношении влияния препаратов на нейроэндокринную систему женщин, фертильность и потенциальный тератогенный эффект считаются ламотриджин и леветирацетам. Обращает на себя внимание отмеченное в регистрах число случаев беременности на фоне применения ламотриджина, многократно превышающее число наблюдений для других новых АЭП. Таким образом, безопасность ламотриджина при беременности (как и другие аспекты безопасности и переносимости ламотриджина) значительно лучше изучена в сравнении с другими АЭП. И с учетом этого фактора очень важно, что ламотриджин расценен как безопасный препарат.

Ключевые слова: *эпилепсия, Сейзар, эффективность, переносимость, женщины репродуктивного возраста, дети*

Для цитирования: *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):19–43.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-19-43

CC BY

EFFICACY AND TOLERABILITY OF SEIZAR (LAMOTRIGINE) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY (EXPERIENCE OF SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY AND EPILEPSY)

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin
Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;
Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Background. *We have accumulated extensive experience in the use of lamotrigine in patients with epilepsy; its mechanism of action, effectiveness, safety, and tolerability are well known. The results of numerous studies indicate its high efficacy and potentially better tolerability compared to other drugs in the treatment of a wide range of epilepsy forms and epileptic syndromes (focal and generalized seizures). These characteristics of lamotrigine determined its priority administration as initial or alternative monotherapy in women with epilepsy.*
Objective: *to review efficacy and tolerability of Seizar in patients with various forms of epilepsy based on long-term experience of using this drug in our center.*
Materials and methods. *We analyzed therapeutic effects of Seizar in 22 patients aged between 3 and 34 years (mean age 15.3 years) treated in Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy. The sample included 8 adults and 14 children (under 18 years of age), including 6 children aged from 3 to 12 years. Ten patients were male and twelve patients were female.*
Study participants were diagnosed with the following forms of epilepsy: idiopathic (genetic) generalized epilepsy (n = 9), idiopathic (genetic) focal epilepsy (n = 2), focal epilepsy of unknown etiology (n = 1), structural and probably structural focal epilepsy (n = 4), genetic and probably genetic epileptic encephalopathies (n = 6).
Seizar was used as monotherapy in 9 patients and as an additional drug in 13 patients. Children aged 3 to 12 years received Seizar only as an additional drug in polytherapy (n = 6); patients aged between 12 and 18 years received it either as monotherapy (n = 4) or in addition to other treatments (n = 4). Five adults received Seizar alone, whereas 3 adults received it as a part of polytherapy. In total, 9 participants received monotherapy with Seizar and 13 participants received Seizar with other treatments. In two patients, combination therapy was successfully changed to monotherapy with Seizar (they are currently receiving it as monotherapy). Seizar dose varied between 75 and 400 mg per day given in 1–2 portions. Importantly, prolonged action of Seizar and convenient dose of 200 mg per tablet allows its administration once a day. Currently, 4 patients (one 15-year-old girl and 3 adults) are receiving Seizar once a day (3 of them at bedtime and one of them in the morning). The follow-up period was between 4 months and 5 years.
Results. *Therapeutic remission with Seizar was achieved in 7 out of 22 patients (31.8 %); 10 patients (45.5 %) demonstrated at least 50 % reduction in seizure frequency; 5 patients (22,7 %) had no effect. None of the participants had seizure aggravation. Seizar was ceased in 2 patients (9 %) due to its inefficacy.*
Therefore, therapeutic effect (clinical remission or more than 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 17 out of 22 patients (77 %), which is a very good result considering the fact that all participants had severe forms of epilepsy.
Seizar was most effective in patients with idiopathic epilepsy (≥50 % reduction in seizure frequency/clinical remission was observed in 9 out 11 patients (81 %), including 5 patients receiving Seizar as monotherapy) and structural focal epilepsy or focal epilepsy of unknown etiology (≥50 % reduction in seizure frequency/clinical remission was observed in 4 out of 5 patients (80 %)). Positive effect was achieved in 4 out of 6 participants (66 %) with epileptic encephalopathies; this group included patients with extremely severe forms of epilepsy and resistance to many antiepileptic drugs (AED).
Seizar was well tolerated by patients: 72.8 % of them had no side effect and only 5 patients (22.7 %) had transient disorders of the central nervous system and gastrointestinal tract (nausea, loss of appetite) that did not require discontinuation of the drug. Only one patient (4.5 %) required its cessation. In 4 female patients of reproductive age, Seizar was used to optimize therapy as a part of preparation for pregnancy.
High efficacy and good tolerability of Seizar are confirmed by patients' adherence to treatment: 19 of 22 patients included into the study (86 %) still continue to receive Seizar (the duration of follow-up period varies between 4 months and 5 years). Only 3 participants required drug discontinuation due to skin rash (n = 1; 4.5 %) and low efficacy (n = 2; 9 %).

Издательский дом АБВ-пресс

Conclusions. *Over the past decades, clinicians have accumulated evidence of good safety and tolerability of lamotrigine, including such aspects as its positive effect on cognitive functions, behavior, mood (including that in children), and particularly good safety profile in women of reproductive age.*
Lamotrigine and levetiracetam are currently considered the safest AED for women of reproductive age in terms of their impact on the neuroendocrine system of women, fertility, and potential teratogenic effect. The number of pregnancies among women receiving lamotrigine is significantly higher than that among women receiving other AED. Thus, the safety of lamotrigine during pregnancy (as well as other aspects of its safety and tolerability) are studied much better compared to other AED. It is very important that lamotrigine is considered a safe drug.

Key words: *epilepsy, Seizar, efficacy, tolerability, women of reproductive age, children*

For citation: *Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) 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):19–43. (In Russ.).*

Ламотриджин – первый из новых антиэпилептических препаратов (АЭП) – был зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г. Таким образом, ламотриджин начал применяться значительно раньше других АЭП последнего поколения, и к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучены механизм действия, эффективность и переносимость [1, 2, 4–7, 26, 32].

Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Македония) был зарегистрирован в РФ в 2009 г. и к настоящему времени является одним из наиболее часто назначаемых препаратов ламотриджина в России. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость этого лекарственного средства. Его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов различных возрастных групп как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии получили подтверждение во многих работах (T.F. Barron и соавт., 2000; A.G. Marson и соавт., 2007; C.P. Panayiotopoulos, 2007, 2010; S.J. Wallace, 1990) [6, 7, 11, 15, 19, 41, 47, 48, 55]. Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении (E. Faught и соавт., 2004) [32], которая была продемонстрирована во многих исследованиях, включая сравнительные (L. Kaminow и соавт., 2003; M. Nieto-Barrera и соавт., 2001; A.G. Marson и соавт., 2007; D. Chadwick, T. Marson, 2007) [26, 38, 41, 46], а также благоприятное влияние на настроение (M. Mula, J.W. Sander, 2007; V.V. Kalinin, 2007; R. Schubert, 2005; F. Andersohn и соавт., 2010) [37, 45, 51], когнитивные функции, сексуальную активность пациентов (А.Л. Максутова, Е.В. Железнова, 2003) [1, 2, 5] и качество жизни [21, 27], в том числе у детей (R. Moavero и соавт., 2017; R. Schubert, 2005; A. Aldenkamp и соавт., 2016) [6, 7, 11, 15, 17, 42, 51].

Противоэпилептическое действие Сейзара обусловлено 2 основными механизмами: стабилизацией пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов и ограничением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов: глутамата и аспартата. Сейзар имеет линейную фармакокинетику. Пик концентрации препарата устанавливается спустя 1–5 ч (в среднем 2–3 ч) после перорального приема. Период полувыведения при монотерапии составляет 20–41 ч (в среднем 20–29 ч); связываемость с белками плазмы не очень высока – 55 %, содержание свободной фракции в крови – 45 %. 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 индукторами 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 (L.M. Frank и соавт., 1997; O. Dulac, 1994) [3, 29, 33].

Сейзар выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг ламотриджина. Преимуществом Сейзара перед другими препаратами из группы ламотриджина является доза 200 мг, очень удобная для взрослых пациентов: таблетки 200 мг Сейзара могут применяться однократно в сутки, что минимизирует неудобства и повышает качество жизни и комплаентность лечения [3].

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).

У детей в возрасте от 3 до 12 лет (в политерапии) применяется для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при СЛГ [3]. Примечательно, что в этой возрастной группе разрешена и монотерапия Сейзаром при достижении контроля над приступами после этапа политерапии.

Издательский дом «АБВ-пресс»

Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов (у детей с 3 лет). Препарат 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.

Не следует забывать о необходимости медленной титрации, что позволяет улучшить переносимость терапии и во многих случаях избежать возникновения аллергических реакций, которые возможны при применении ламотриджина и требуют отмены препарата. В соответствии с инструкцией по применению у детей с 12 лет и взрослых рекомендуется начинать лечение с 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 начальной дозу у детей) с интервалом в 1–2 нед. Мы рекомендуем начинать титрацию с 12,5 мг/сут, в том числе у взрослых, и проводить повышение дозы 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 в неделю, а у взрослых по 25 мг в неделю. При достижении дозы 50 мг/сут при хорошей переносимости можно увеличить скорость титрации и повышать дозу у взрослых по 25–50 мг в неделю, у детей по 25 мг в неделю.

Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл.

Материалы и методы

Характеристики исследуемой группы: пол и возраст. Проанализированы результаты применения Сейзара у 22 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет (средний возраст – 15,3 года), проходивших лечение в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки (ИДНЭ им. Свт. Луки). Всего в исследовании участвовало 8 взрослых пациентов и 14 детей (до 18 лет), из них 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет и 8 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Пациенты детского возраста составили 63,6 % от общего числа наблюдений.

Распределение по полу было следующим: 10 пациентов мужского пола и 12 – женского пола (5 девочек и 7 женщин).

Распределение по формам эпилепсии: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия (ИГЭ) ($n = 9$), идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия (ИФЭ) ($n = 2$), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 1$), структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ($n = 4$), генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии ($n = 6$).

Сейзар назначался в монотерапии в качестве первого АЭП или при переводе с других АЭП в связи с низкой эффективностью и/или побочными эффектами предшествующей терапии (у 9 пациентов), а также в качестве дополнительного препарата в связи с недостаточной эффективностью основного препарата (в 13 случаях).

Детям в возрасте от 3 до 12 лет Сейзар назначался только как дополнительный препарат в политерапии ($n = 6$). Пациентам в возрасте от 12 до 18 лет Сейзар был назначен в монотерапии ($n = 4$) или в качестве дополнительного препарата при политерапии ($n = 4$).

Взрослым пациентам Сейзар был назначен в монотерапии в 5 случаях и в политерапии в 3 случаях. В целом, 9 пациентов первоначально получали Сейзар в монотерапии и 13 – как компонент политерапии.

В 2 случаях Сейзар был введен как компонент политерапии, в дальнейшем после наступления ремиссии сопутствующие препараты были постепенно отменены. И в настоящее время эти пациенты принимают Сейзар в монотерапии.

В 1 из этих случаев (пациент В.Р., 24.09.2005 г. р., диагноз «структурная фокальная эпилепсия: дисэмбриопластическая доброкачественная опухоль, состояние после операции») Сейзар был введен в политерапии 3-м препаратом (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.

Второй пациент (Н.Е., 30.07.1993 г. р., диагноз «структурная фокальная эпилепсия») 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.

В 1 случае, напротив, Сейзар оказался недостаточно эффективен в монотерапии ИГЭ (юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)), и пациентка (Н.М., 14.03.1982 г. р.) в дальнейшем перешла на комбинацию Сейзара с вальпроатом. Введение Сейзара позволило уменьшить дозу депакина до 750 мг/сут у данной больной, что очень важно с учетом детородного возраста пациентки и плохой переносимости вальпроата (так как наиболее токсичными для плода считаются суточные дозы вальпроата >1000 мг) [53].

Таким образом, в дальнейшем 10 пациентов получали Сейзар в монотерапии и 12 – как компонент политерапии. В 3 случаях препарат был отменен (1 – в связи с побочными эффектами, в монотерапии; 2 – в связи с низкой эффективностью, в политерапии). В настоящее время 9 пациентов получают Сейзар в монотерапии и 10 – в политерапии.

Издательский дом «АБВ-пресс»

В целом, Сейзар применялся в структуре политерапии у 13 пациентов, из них 8 получали дуотерапию и 5 пациентов – 3 АЭП. Наиболее распространенной комбинацией было сочетание Сейзара и препаратов вальпроевой кислоты (депакин, конвулекс), которая применялась у 5 из 8 пациентов, получавших 2 АЭП; 2 пациента получали комбинацию Сейзара и этосуксимида (петнидан*, суксилеп) в дуотерапии; 1 пациент получал Сейзар и клобазам* (фризиум).

Из пациентов, принимавших 3 АЭП, в 2 случаях в дополнение к Сейзару и вальпроатам пациенты получали этосуксимид (суксилеп или петнидан); в 1 случае применялась комбинация топамакс + суксилеп + Сейзар; 1 пациент получал вальпроат, лакосамид и Сейзар; 1 пациент получал Сейзар, перампанел и сультиам*.

Клинический состав группы. Все пациенты, вошедшие в исследование, были классифицированы по формам эпилепсии:

1) ИГЭ – 9 пациентов, из них:
   - ЮМЭ – 3;
   - эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ГСП) – 1;
   - юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) – 2;
   - ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами – 1;
   - абсансная эпилепсия с дебютом в детском возрасте – 2 (из них у 1 пациентки диагностирована генетическая абсансная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *CACNA1H*);
2) ИФЭ – 2 пациента (ИФЭ детского возраста с центрально-височными пиками, или роландическая эпилепсия);
3) генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии – 6 пациентов, их них:
   - синдром псевдо-Леннокса – 2;
   - СЛГ – 3 (из них 1 пациент с мутацией в гене *TBC1D24* – эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, тип 16, OMIM: 615338);
   - синдром Ландау–Клеффнера – 1;
4) фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (предположительно генетическая) – 1 пациент;
5) структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия – 4 пациента, из них:
   - дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭТ) левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия – 1;
   - гамартома гипоталамуса, состояние после хирургического лечения – 1;
   - последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) – 1;
   - предположительно структурная фокальная эпилепсия (без подтверждения эпилептогенных нарушений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)) – 1.

Режим дозирования. Сейзар применялся в дозах от 75 до 400 мг/сут в 1–2 приема в день. Важно отметить, что наличие дозы Сейзара 200 мг в таблетке позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что очень удобно для пациентов. В настоящее время 4 пациента (из них 1 пациентка 15 лет и 3 пациента старше 18 лет) получают Сейзар однократно в день (в 1 случае – утром и в 3 случаях – на ночь).

Период катамнестического наблюдения составил от 4 мес до 5 лет.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз эпилепсии, возраст пациентов от 3 лет, регулярное посещение врача с проведением обследований, регулярный прием АЭП (для пациентов, получавших лечение на момент включения в исследование). Следует отметить, что мы включали в исследование пациентов с любыми установленными формами эпилепсии, которые получали Сейзар и регулярно находились под нашим наблюдением.

Критерии исключения: недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе; нерегулярный прием АЭП.

Всем пациентам было проведено обследование, включавшее подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (Нейроскоп 5.4 («Биола», Россия); 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 и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение МРТ (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высокоразрешающей МРТ (ВР-МРТ) (3 Т по эпилептологической программе) по показаниям (в 12 случаях).

Для исключения побочных эффектов 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

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

Издательский дом «АБВ-пресс»

педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. Так как Сейзар имеет линейную кинетику, необходимость в определении концентрации ламотриджина в крови возникает только в отдельных случаях (когда необходимо убедиться, что пациент принимает препарат в достаточной дозе). Концентрацию ламотриджина в процессе лечения определяли у 7 пациентов.

Эффективность Сейзара 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; клинико-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)).

Результаты

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов. В целом, терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара ($n = 22$) была достигнута у 7 (31,8 %) пациентов; уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 10 (45,4 %) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 5 (22,7 %) случаях (табл. 1). Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. Только в 2 (9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью.

Таблица 1. *Эффективность Сейзара у 22 наблюдаемых пациентов, n (%)*

Table 1. *Efficacy of Seizar in 22 patients examined, n (%)*

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 (аггравация) Worsening (aggravation)
7 (31,8)	10 (45,4)	5 (22,7)	0

Таким образом, в целом положительный терапевтический эффект (наступление клинической медикаментозной ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигнут у 17 (77 %) пациентов из 22. Во всех случаях достигнутая ремиссия расценивалась как клиническая: отсутствие приступов при сохранении эпилептиформной активности различной степени выраженности на ЭЭГ.

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. ***Идиопатические формы эпилепсии.*** В нашем исследовании Сейзар получали 9 пациентов с ИГЭ и 2 пациента с ИФЭ (всего 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии).

Полная клиническая ремиссия достигнута у 3 (27,5 %) пациентов, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 6 (54,5 %), отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (18 %) пациентов.

Клиническая ремиссия достигнута у 3 пациентов с ИГЭ, в том числе у 1 пациентки с диагнозом «ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными судорожными приступами», у 1 пациентки с генетической абсансной эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H* (в обоих случаях в монотерапии), и у 1 пациентки с ЮМЭ (в комбинации с вальпроатом).

Среди больных ИФЭ (роландической) у 1 пациента в политерапии с вальпроатом достигнута ремиссия. У 2-го пациента в возрасте 8 лет при введении Сейзара в монотерапии возникла кожная сыпь, и препарат был отменен. Этот случай отнесен к категории «отсутствие эффекта», так как в течение 3 нед на фоне приема ламотриджина приступы продолжались.

Также Сейзар был недостаточно эффективен (уменьшение частоты приступов около 30 %) у пациента с абсансными приступами (предположительно генетической этиологии), резистентными к терапии многими АЭП, однако препарат не был отменен.

В настоящее время 10 пациентов из данной группы продолжают принимать Сейзар.

Эффективность Сейзара в зависимости от типа приступов при ИГЭ. Абсансы регистрировались у 6 пациентов из 9: 2 пациента с ЮМЭ (в сочетании с эпилептическим миоклонусом и ГСП), 2 пациента с ЮАЭ (в сочетании с ГСП), 2 пациента с дебютом абсансов в детском возрасте при отсутствии других типов приступов (из них 1 пациентка с генетической абсансной эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H,* и 1 пациент с предположительно генетической абсансной эпилепсией, этиология не установлена). В целом, абсансы регистрировались у 6 из 11 пациентов в данной группе. Во всех случаях у пациентов этой группы регистрировались типичные абсансы, характеризующиеся на ЭЭГ пик-волновой активностью с частотой 3 Гц. Сейзар был эффективен в отношении абсансов в 5 (83 %) случаях из 6, включая пациентку с мутацией в гене *CACNA1H*. Эффект в отношении абсансов отсутствовал у 1 пациента с абсансными приступами (предположительно генетической этиологии), резистентными к терапии многими АЭП.

Издательский дом «АБВ-пресс»

Генерализованные судорожные приступы регистрировались у 3 пациентов с ЮМЭ, у 1 пациента с эпилепсией с изолированными ГСП, у 2 пациентов с ЮАЭ и у 1 пациентки с ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами. В целом, ГСП регистрировались у 7 пациентов. Терапевтический эффект Сейзара был получен в 6 случаях из 7 (в 3 случаях при монотерапии и в 4 – при политерапии). В 1 случае у пациентки с ЮМЭ при переходе на монотерапию произошел рецидив. При добавлении вальпроата в небольшой дозе в комбинации с Сейзаром достигнута длительная ремиссия.

Миоклонические приступы регистрировались у 3 пациентов с ЮМЭ, у 1 пациентки с ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами и у 1 пациентки с генетической абсансной эпилепсией с дебютом в детском возрасте, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*. В 2 случаях зарегистрирован эпилептический миоклонус век. В целом, миоклонические приступы регистрировались у 5 пациентов. Сейзар был эффективен в отношении миоклонических приступов у 4 пациентов из 5, в том числе в отношении эпилептического миоклонуса век.

В группе пациентов с идиопатическими формами эпилепсии было максимальное число пациентов, изначально принимавших Сейзар в монотерапии: 6 пациентов (из 9 в общей группе). Из пациентов, получавших монотерапию Сейзаром, в 2 случаях достигнута ремиссия, в 2 случаях – уменьшение частоты приступов более чем на 50 %, в 1 случае возникла аллергическая реакция и препарат был отменен, в 1 случае при попытке перехода пациентки с ЮМЭ с вальпроата на ламотриджин с целью оптимизации терапии у женщины репродуктивного возраста, а также в связи с жалобами на выраженные нейроэндокринные побочные эффекты вальпроата возник рецидив ГСП после многолетней ремиссии. Это привело к возврату на терапию вальпроатом с последующим наступлением и длительным сохранением ремиссии.

У 3 пациенток детородного возраста с ИГЭ в данной группе путем назначения Сейзара удалось оптимизировать терапию при подготовке к беременности.

Таким образом, в данной группе идиопатических форм эпилепсии эффективность Сейзара была наиболее высокой (положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был отмечен у 9 (81 %) пациентов из 11, в том числе у 4 из 5 пациентов, исходно получавших Сейзар в монотерапии).

Хотя во всех случаях ремиссия была расценена как клиническая при сохранении эпилептиформной активности на ЭЭГ, улучшение ЭЭГ в виде значительного снижения индекса эпилептиформной активности зарегистрировано у всех 9 пациентов из 11, у которых был достигнут выраженный терапевтический эффект.

Генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии. Как уже упоминалось выше, данная группа включала 2 пациентов с синдромом псевдо-Леннокса, 3 пациентов с СЛГ (из них 1 пациент с мутацией в гене *TBC1D24* – эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, тип 16, OMIM: 615338) и 1 пациента с синдромом Ландау–Клеффнера (всего 6 пациентов). Все пациенты получали Сейзар в политерапии. Полная ремиссия достигнута у 1 (17 %) пациента с синдромом псевдо-Леннокса, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 3 (50 %) (1 пациент с синдром псевдо-Леннокса и 1 пациент с СЛГ, обусловленным мутацией в гене *TBC1D24*), отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (33 %) пациентов (1 пациент с синдромом Ландау–Клеффнера и 1 пациент с СЛГ). В этой группе в половине случаев у больных наблюдалось выраженное уменьшение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Таким образом, в группе пациентов с эпилептическими энцефалопатиями эффективность Сейзара была ниже, чем в других группах пациентов (положительный эффект достигнут у 4 (66 %) пациентов из 6, однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью к антиэпилептической терапии. У 2 пациентов в связи с отсутствием эффекта Сейзар был в дальнейшем отменен.

Структурные и предположительно структурные фокальные эпилепсии. Как уже упоминалось выше, данная группа включала 4 пациентов, из них:

- ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия – 1 пациент;
- гамартома гипоталамуса, состояние после хирургического лечения – 1 пациент;
- последствия перинатального поражения ЦНС – 1 пациент;
- предположительно структурная фокальная эпилепсия (без подтверждения эпилептогенных нарушений по данным МРТ) – 1 пациент.

В результате терапии у 2 (50 %) пациентов достигнута ремиссия, у 1 (25 %) пациента – 50 % снижение частоты приступов, и в 1 случае эффекта не наблюдалось. Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента с диагнозом «ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия». У данного пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировались повторное прехирургическое обследование и повторная операция. Однако при добавлении ламотриджина приступы прекратились,

издательский дом «АБВ-пресс»

операция не была проведена, и в дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось перейти на монотерапию ламотриджином, отменив вначале вальпроат, а затем и лакосамид. У 2-го пациента с диагнозом «структурная фокальная эпилепсия; гамартома гипоталамуса», получавшего клобазам в сочетании с Сейзаром, приступы прекратились после хирургического лечения. В дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось отменить клобазам и перейти на монотерапию Сейзаром.

Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии. Сейзар назначен 1 пациентке с фокальной эпилепсией неустановленной этиологии (предположительно генетической) в качестве инициальной терапии при возникновении приступов после многолетней ремиссии. В настоящее время период наблюдения составляет 4 мес, приступы отсутствуют.

Таким образом, в группе структурных фокальных эпилепсий и фокальных эпилепсий неустановленной этиологии эффективность Сейзара была высокой (положительный эффект в виде снижения частоты приступов или достижения клинической ремиссии отмечен у 4 (80 %) пациентов из 5).

Переносимость терапии. В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость терапии Сейзаром. Отмена Сейзара из-за побочных эффектов (кожная сыпь) потребовалась лишь в 1 (4,5 %) случае из 22.

Побочные эффекты при добавлении Сейзара отмечены у 5 пациентов, что составило 22,7 %. Среди побочных эффектов отмечались транзиторные нарушения со стороны ЦНС: головные боли, головокружение, двоение (данные побочные эффекты 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) – 1 (4,5 %) случай; транзиторное головокружение – 1 (4,5 %) случай; транзиторная диплопия (при приеме ламотриджина в сочетании с карбамазепином) – 1 (4,5 %) случай. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены в 1 (4,5 %) случае (транзиторное снижение аппетита, тошнота появились в период титрации ламотриджина в сочетании с вальпроатом и в дальнейшем отсутствовали). Во всех этих случаях побочные эффекты были временными и не требовали отмены препарата.

На момент написания статьи 19 (86 %) из 22 включенных в исследование пациентов продолжают прием Сейзара (период катамнестического наблюдения варьирует от 4 мес до 5 лет), что подтверждает высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. В 1 (4,5 %) случае препарат отменен в связи с появлением кожной сыпи и в 2 (9 %) – в связи с недостаточной эффективностью. Показатель удержания на терапии составляет 86 %.

Обсуждение

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов. В нашем исследовании в целом положительный терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигнут у 17 (77 %) пациентов из 22. Терапевтическая ремиссия при добавлении Сейзара ($n = 22$) была достигнута у 7 (31,8 %) пациентов, уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 10 (45,4 %) пациентов, эффект от лечения отсутствовал в 5 (22,7 %) случаях. Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. Показатель удержания на терапии составляет 86 %.

Полученные нами данные по эффективности Сейзара при различных формах эпилепсии согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Ламотриджин широко представлен во всех международных и национальных рекомендациях (прежде всего, рекомендациях Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE)) (табл. 2), 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 (T. Glauser и соавт., 2013) [34] ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса C), при фокальных приступах у детей (рекомендации класса D), при абсансах у детей (рекомендации класса C).

Представленные в табл. 3 рекомендации эксперта (C.P. Panayiotopoulos, 2007, 2010) демонстрируют эффективность ламотриджина при широком спектре эпилептических приступов, включая фокальные приступы различных типов, билатеральные тонико-клонические и абсансы. Однако автор подчеркивает возможность аггравации миоклонических приступов [47, 48].

В табл. 4 приведены рекомендации C.P. Panayiotopoulos по применению новых и старых АЭП в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов.

В соответствии с рекомендациями C.P. Panayiotopoulos (2007, 2010) [47, 48] назначение ламотриджина показано при следующих типах приступов: фокальные приступы различных типов с вторичной генерализацией или без нее (в качестве препарата первого выбора), изолированные ГСП (в качестве препарата первого выбора), изолированные абсансы (в качестве препарата первого выбора), тонические приступы (в качестве препарата первого выбора) [47, 48]. Вместе с тем не все авторы придерживаются аналогичной точки зрения в отношении ламотриджина как препарата

Издательский дом «АБВ-пресс»

Таблица 2. *Рекомендации International League Against Epilepsy по инициальной монотерапии антиэпилептическими препаратами при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) [34]*

Table 2. *Recommendations of the International League Against Epilepsy for the initial monotherapy with antiepileptic drugs in patients with different types of epileptic seizures and various epileptic syndromes (T. Glauser et al., 2013) [34]*

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	**Исследования класса I, *n*** Class I studies, *n*	**Исследования класса II, *n*** Class II studies, *n*	**Исследования класса III, *n*** Class III studies, *n*	**Доказательный уровень эффективности препарата (препараты перечислены в алфавитном порядке)** Level of evidence for the efficacy of the drugs (listed in alphabetical order)
Фокальные приступы у взрослых Focal seizures in adults	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS. B: VPA. C: GBP, **LTG**, OXC, PB, TPM, VGB. D: CZP, PRM
Фокальные приступы у детей Focal seizures in children	1	0	19	A: OXC. B: нет. (none) C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB. D: CLB, CZP, **LTG**, ZNS
Абсансы у детей Absence seizures in children	1	0	7	A: ETM, VPA. B: нет. (none) C: **LTG**. D: нет (none)
Роландическая эпилепсия Rolandic epilepsy	0	0	3	A: нет. (none) B: нет. (none) C: CBZ, VPA. D: GBP, LEV, OXC, STM
Юношеская миоклоническая эпилепсия Juvenile myoclonic epilepsy	0	0	1	A: нет. (none) B: нет. (none) C: нет. (none) D: TPM, VPA

Примечание. *CBZ – карбамазепин, CLB – клобазам, CZP – клоназепам, GBP – габапентин, ETM – этосуксимид, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, STM – сультиам, TPM – топирамат, ZNS – зонисамид, VPA – вальпроат, VGB – вигабатрин*.*
Уровни доказательности: A – 1 или более исследований I класса либо 2 или более исследований II класса – эффективность данного препарата при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; B – 1 исследование или мета-анализ II класса – антиэпилептический препарат вероятно эффективен; C – 2 или более исследований III класса – антиэпилептический препарат возможно эффективен; D – 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей – антиэпилептический препарат потенциально эффективен.
Note. *CBZ – carbamazepine, CLB – clobazam, CZP – clonazepam, GBP – gabapentin, ETM – ethosuximide, LEV – levetiracetam, LTG – lamotrigine, OXC – oxcarbazepine, PB – phenobarbital, PHT – phenytoin, PRM – primidone, STM – sultiame, TPM – topiramate, ZNS – zonisamide, VPA – valproate, VGB – vigabatrin.*
Levels of evidence: A – at least one class I study (or) at least two class II studies; the drug is effective for this form of epilepsy and in this category of patients; B – one class II study or class II meta-analysis; the drug is likely to be effective; C – at least two class III studies; the drug is probably effective; D – one class III study or expert opinion or opinion of experienced clinicians; the drug is potentially effective.

первого выбора при многих типах эпилептических приступов [34].

Высокую эффективность ламотриджина продемонстрировали сравнительные исследования, среди которых наиболее масштабным и фундаментальным является исследование SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs) – открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование класса III, целью которого являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии [26]. Исследование проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. Пациенты (n = 1721) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин, были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина или топирамата.

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

Издательский дом «АБВ-пресс»

Таблица 3. *Эффективность основных антиэпилептических препаратов при различных типах эпилептических приступов (C.P. Panayiotopoulos, 2007, 2010, с изменениями) [47, 48]*

Table 3. *Efficacy of main antiepileptic drugs for various types of epileptic seizures (C.P. Panayotopoulos, 2007, 2010, with amendments) [47, 48]*

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Тип приступов Type of seizures				
	Фокальные (простые или сложные) Focal (simple or complex)	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Генерализованные тонико-клонические Generalized tonic-clonic	Миоклонические Myoclonic	Абсансы Absence seizures
Вальпроат Valproate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Карбамазепин Carbamazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Клобазам Clobazam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?
Клоназепам Clonazepam	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Этосуксимид Ethosuximide	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Габапентин Gabapentin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Ламотриджин **Lamotrigine**	**Эффективен** **Effective**	**Эффективен** **Effective**	**Эффективен** **Effective**	**Вызывает аггравацию** **Causes aggravation**	**Эффективен** **Effective**
Леветирацетам Levetiracetam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Окскарбазепин Oxcarbazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Фенобарбитал Phenobarbital	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?
Фенитоин Phenytoin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Прегабалин Pregabalin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неизвестно Unknown	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Неизвестно Unknown
Тиагабин* Tiagabine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Топирамат Topiramate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Вигабатрин Vigabatrin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Зонисамид Zonisamide	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?

Издательский дом «АБВ-пресс»

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

Таблица 4. *Рекомендации по применению новых и старых антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (C.P. Panayiotopoulos, 2010, с изменениями) [47, 48]*

Table 4. *Recommendations for the use of new and old antiepileptic drugs in the treatment of epileptic seizures and main epileptic syndromes (C.P. Panayotopoulos, 2010, with amendments) [47, 48]*

Эпилептические приступы/синдромы Epileptic seizures/syndromes	**АЭП первого выбора в порядке убывания значимости – в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом)** First-line AED in descending order of significance: separately for old and new drugs (new AED in italics)	**АЭП второго выбора в порядке убывания значимости – в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом)** Second-line AED in descending order of significance: separately for old and new drugs (new AED in italics)
Фокальные (простые и сложные) приступы с или без вторичной генерализации Focal (simple and complex) seizures with or without secondary generalization	Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. *Леветирацетам, окскарбазепин, **ламотриджин**, топирамат* Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. *Levetiracetam, oxcarbazepine, **lamotrigine**, topiramate*	Клобазам, вальпроат. *Лакосамид, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин* Clobazam, valproate. *Lacosamide, gabapentin, zonisamide, pregabalin, tiagabine*
Изолированные генерализованные судорожные приступы Isolated generalized convulsive seizures	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин. *Леветирацетам, **ламотриджин**, топирамат* Valproate, phenobarbital, phenytoin. *Levetiracetam, **lamotrigine**, topiramate*	Карбамазепин. *Окскарбазепин* Carbamazepine. *Oxcarbazepine*
Изолированные миоклонические приступы Isolated myoclonic seizures	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал. *Леветирацетам* Clonazepam, valproate, phenobarbital. *Levetiracetam*	Фенитоин, этосуксимид. *Топирамат, зонисамид* Phenytoin, ethosuximide. *Topiramate, zonisamide*
Изолированные абсансы (типичные и атипичные) Isolated absence seizures (typical and atypical)	Вальпроат, этосуксимид. ***Ламотриджин*** Valproate, ethosuximide. ***Lamotrigine***	Клоназепам. *Леветирацетам, зонисамид, топирамат* Clonazepam. *Levetiracetam, zonisamide, topiramate*
Негативный миоклонус и атонические приступы Negative myoclonus and atonic seizures	Этосуксимид, вальпроат. *Леветирацетам* Ethosuximide, valproate. *Levetiracetam*	Клоназепам. *Зонисамид, топирамат* Clonazepam. *Zonisamide, topiramate*
Тонические приступы Tonic seizures	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал. *Топирамат, **ламотриджин*** Valproate, phenytoin, phenobarbital. *Topiramate, **lamotrigine***	Клоназепам, клобазам. *Зонисамид* Clonazepam, clobazam. *Zonisamide*

Примечание. *АЭП – антиэпилептические препараты.*
Note. *AED – antiepileptic drugs.*

Данное исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости и не меньшую эффективность, а следовательно, и хорошие перспективы в лечении фокальных приступов. Однако в лечении ИГЭ вальпроат имел преимущество перед топираматом и ламотриджином и рассматривался как препарат первого выбора в лечении ИГЭ с точки зрения эффективности, по данным авторов этого исследования [26].

По данным систематического обзора применения ламотриджина в монотерапии у детей (Y.T. Liu и соавт., 2016), включавшего 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1016 пациентов, эффективность ламотриджина в монотерапии по параметру достижения полного контроля над приступами существенно не отличалась в группах карбамазепина и вальпроата, при этом переносимость ламотриджина была лучше, чем у карбамазепина [39].

Дифференцированная эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии и типа приступов. ***Идиопатические формы эпилепсии.*** В этой группе продемонстрирован наибольший эффект Сейзара. Сейзар получали 9 пациентов с ИГЭ и 2 пациента с ИФЭ (всего 11 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии). Полная клиническая ремиссия достигнута у 3 (27,5 %) пациентов, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 6 (54,5 %) пациентов, отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (18 %) пациентов. В этой группе было максимальное число пациентов, изначально принимавших Сейзар в монотерапии: 6 пациентов (из 9 в общей группе).

Типичные абсансы у пациентов с ИГЭ. Сейзар был эффективен в отношении типичных абсансов

Издательский дом «АБВ-пресс»

в 5 (83 %) случаях из 6, включая пациентку с мутацией в гене *CACNA1H*. Эффект в отношении абсансов отсутствовал у 1 пациента с абсансными приступами (предположительно генетической этиологии), резистентными к терапии многими АЭП.

Приводим клинический случай, демонстрирующий эффективность Сейзара при генетической абсансной эпилепсии у наблюдаемой нами пациентки.

Клинический случай 1

Пациентка А. Т., *31.03.2004 г. р., 16 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с марта 2018 г., с возраста 13 лет 11 мес, с диагнозом «генетическая абсансная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене CACNA1H».*

Перинатальный анамнез не отягощен. Особенности наследственного анамнеза: отец девочки был усыновлен в возрасте 4 лет (родная 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 принимала депакин – на фоне лечения отмечено ухудшение скорости реакции и концентрации внимания, ухудшение успеваемости, увеличение массы тела. Девочка была переведена на индивидуальное обучение ввиду «заторможенности».

При анализе ЭЭГ и ВЭМ при первой консультации в ИДНЭ в марте 2018 г.: эпилептические приступы никогда 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 экзоне 35 гена CACNA1H (ассоциированная в гетерозиготном состоянии с ИГЭ, абсансной эпилепсией, тип 6, OMIM: 611942). У матери данная мутация отсутствует.

Рекомендуется исследование данной мутации по Сэнгеру у отца с последующей консультацией генетика.

С большой вероятностью данная мутация является причиной заболевания пациентки.

При проведении МРТ (рутинная, ноябрь 2017 г.) видимых эпилептогенных нарушений не выявлено.

Учитывая отсутствие манифестных приступов и минимальную выраженность эпилептиформной активности, была рекомендована постепенная отмена депакина.

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 возникаеп при ритмической фотостимуляции, нередко с бифронтальным преобладанием, максимальной продолжительностью до 3 с.

Во сне индекс эпилептиформной активности существенно снижается.

В отдельных случаях при ритмической фотостимуляции зарегистрированы фантомные абсансы (прекращение счета вслух) с легким миоклоническим компонентом.

С учетом подросткового возраста пациентки с целью минимизации побочных эффектов вальпроата на эндокринную систему рекомендована замена вальпроата на 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.

Последняя консультация в ИДНЭ им. Свт. Луки в июне 2020 г.

В настоящее время пациентка и родители приступов не замечают.

По данным ВЭМ (июнь 2020 г.) в бодрствовании отмечается небольшая положительная динамика в виде снижения индекса диффузных пик-полипик-волновых разрядов максимальной продолжительностью около 3 с, возникающих, главным образом, при закрывании глаз и при ритмической фотостимуляции. Во сне – резкая положительная динамика. Регистрируются единичные низкосинхронизированные пик-волновые комплексы по лобно-центрально-вертексным отведениям билатерально синхронно, и однократно зарегистрирован короткий диффузный низкосинхронизированный разряд. Эпилептических приступов зарегистрировано не было.

В настоящее время получает Сейзар в дозе 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут); концентрация ламотриджина в крови (утром, до приема препарата) – 5,6 мкг/мл (норма – 4–10 мкг/мл).

В связи с хорошим терапевтическим эффектом рекомендовано продолжение терапии.

Клинический пример демонстрирует эффективность и хорошую переносимость Сейзара у девочки с генетической абсансной эпилепсией, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*. Назначенный в инициальной терапии вальпроат вызывал выраженные побочные эффекты, значительно снижающие качество жизни (как нейроэндокринные нарушения, так и снижение школьной успеваемости). С учетом плохой переносимости вальпроата и подросткового возраста пациентки с целью минимизации побочных эффектов вальпроата на эндокринную систему была рекомендована замена вальпроата на монотерапию ламотриджином (Сейзар). Пациентка получает Сейзар в дозе 200 мг/сут с периодом катамнестического наблюдения более 1,5 года. Сейзар эффективен: фантомные абсансы на фоне терапии не регистрируются. Терапию переносит хорошо.

Издательский дом «АБВ-пресс»

Сейзар зарегистрирован для лечения абсансов у детей с 3-летнего возраста и может применяться в монотерапии у данной категории больных. Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана в зарубежных исследованиях [18, 29, 33, 55]. O. Dulac (1994) показал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах [29]. 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 [22]. 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 [33]. Эффективность ламотриджина составила 64 % (полная ремиссия) в сравнении с 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 [55]. C.P. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриджином при ЮАЭ у женщин с целью избежать нередких побочных эффектов вальпроатов на репродуктивную функцию, а в работе, опубликованной в 2007 г., отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов [8]. 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 [18]. H. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроевой кислотой и ламотриджином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией и доказали равноценную эффективность 3 препаратов [8]. 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 (M. Hasan и соавт., 2006) [8, 14]. В нашем исследовании аггравации абсансов при приеме Сейзара зарегистрировано не было.

Миоклонические приступы у пациентов с ИГЭ. В целом, Сейзар был эффективен в отношении миоклонических приступов у 4 пациентов из 5, в том числе в отношении эпилептического миоклонуса век.

Миоклонические приступы (во всех случаях в сочетании с приступами другого типа) регистрировались у 5 пациентов с ИГЭ, включенных в наше исследование, в том числе у 3 пациентов с ЮМЭ, у 1 пациентки с ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами и у 1 пациентки с генетической абсансной эпилепсией с дебютом в детском возрасте, обусловленной мутацией в гене *CACNA1H*. В 2 случаях зарегистрирован эпилептический миоклонус век.

Данные литературы в отношении эффекта на миоклонические приступы противоречивы. Прежде всего, это связано с тем, что ламотриджин может быть эффективен в отношении миоклонических приступов при ИГЭ, однако может вызывать аггравацию миоклонических приступов при некоторых других формах эпилепсии. В частности, наиболее известен потенциал аггравации ламотриджина в отношении миоклонических приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдром Драве) (P. Genton, 2000; A. Arzimanoglou, 2002) [18]. Такие пациенты не были включены в наше исследование. В некоторых работах при указании на аггравацию миоклонических приступов форма эпилепсии не уточняется либо указывается также потенциальная возможность аггравации миоклонических приступов при ЮМЭ (O. Dulac, 1994; E. Ben-Menachem, 2003; Wallace, 1996; Catania и соавт., 1999; R. Guerrini и соавт., 1998; Biraben и соавт., 2000; Maiga и соавт., 2006; Genton и соавт., 2006; Janszky и соавт., 2000) [8, 14, 29]. В нашем исследовании аггравации миоклонических приступов при приеме Сейзара зарегистрировано не было.

C.P. Panayiotopoulos (2007) отмечает эффективность ламотриджина в лечении эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами [47, 48]. Результаты наших исследований также демонстрируют высокую эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе) (К.Ю. Мухин, 2000) [7]. В исследовании H. 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) [23].

Структурные и предположительно структурные фокальные формы эпилепсии и фокальные эпилепсии неустановленной этиологии. Сейзар получали 4 пациента со структурными фокальными эпилепсиями. В 2 случаях достигнута клиническая ремиссия, в 1 случае отмечено 50 % снижение частоты приступов, в 1 случае эффекта не было.

Как уже упоминалось выше, Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента с диагнозом «ДНЭТ левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли, структурная фокальная височная эпилепсия». У данного пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировались

издательский дом «АБВ-пресс»

повторное прехирургическое обследование и повторная операция, но 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.

Приводим историю болезни данного пациента.

Клинический случай 2

Пациент В.Р., *24.09.2005 г.р., 14 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с марта 2015 г., с 9 лет, с диагнозом: состояние после удаления опухоли левой затылочно-височной области, структурная фокальная височная эпилепсия слева. Приступы: сложные зрительные галлюцинации, фокальные с остановкой активности, с автоматизмами.*

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 НИИ им. Н.Н. Бурденко (при гистологическом исследовании образования в Эрлангене идентифицирована ДНЭТ). Ремиссия сразу после операции, без лечения, в течение 3 лет. Возобновление приступов в октябре 2013 г. Проводимая медикаментозная терапия (трилептал, депакин, топамакс, кеппра, вимпат, в монотерапии и в комбинациях) – без существенного эффекта.

При первой консультации в ИДНЭ им. Свт. Луки в марте 2015 г., в возрасте 9 лет, у ребенка наблюдалось 3 типа приступов: 1) ощущение слабой боли и «вращения», «шевеления» внутри головы. Может сопровождаться замиранием с остановкой активности, а также обмяканием и падением. Частота – 1 раз в неделю; 2) 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; 3) 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.

По данным ВЭМ в бодрствовании отмечается продолженное низкоамплитудное неритмичное замедление по левым височным отведениям, во сне – частые пробеги сгруппированных острых волн, латерализованных по левой гемисфере, с максимумом в височных отведениях.

При проведении 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, учитывая локализацию, 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 (Сейзар) в дозе 125 мг/сут в июле 2015 г. были достигнуты ремиссия приступов (с сентября 2015 г.) и нормализация ЭЭГ. ВЭМ (ноябрь 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 побочные эффекты: жалобы на головные боли, головокружение, двоение в глазах. 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. Доза ламотриджина повышена до 200 мг/сут без усиления побочных эффектов. С мая 2018 г. началась постепенная отмена лакосамида, препарат был полностью отменен с 15 декабря 2018 г.

В настоящее время (последняя консультация проведена 25 июня 2020 г.) пациент находится в ремиссии длительностью около 5 лет, получает Сейзар в монотерапии в дозе 200 мг/сут (100 мг 2 раза в день); концентрация ламотриджина – 4 мкг/мл (норма – 4–10 мкг/мл).

По данным ВЭМ (май 2020 г.): бодрствование – норма. Во сне в структуре невыраженного периодического регионального замедления по левым задневисочно-затылочным отведениям регистрируются редкие пик-волновые комплексы, преимущественно локализованные в левых затылочных отведениях. Таким образом, отмечено появление редкой эпилептиформной активности на ЭЭГ, сохраняется клиническая ремиссия. Рекомендовано продолжение терапии Сейзаром в прежней дозе. Терапию переносит хорошо, побочные эффекты отсутствуют.

Наблюдаемый нами пациент Н.Е. со структурной фокальной эпилепсией 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).

Приводим историю болезни данного пациента с высокой эффективностью Сейзара при структурной фокальной эпилепсии после оперативного лечения.

Клинический случай 3

Пациент Н.Е., *30.07.1993 г.р., 26 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с февраля*

Издательский дом «АБВ пресс»

2002 г., с 8 лет, с диагнозом «структурная лобная эпилепсия (G40.2)». Ремиссия с декабря 2008 г. В ноябре 2002 г. при проведении МРТ была диагностирована гамартома мамиллярных тел гипоталамуса. Оперативное вмешательство (деафферентация гамартомы) проведено в ноябре 2008 г. в НИИ им. 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 операции 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. Получал Сейзар в монотерапии в дозе 350 мг/сут. В дальнейшем доза была постепенно снижена до 200 мг/сут. По данным ВЭМ сохранялись короткие диффузные разряды бифронтальной локализации больше справа во сне. 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). Ночной ВЭМ: 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 ЭЭГ в апреле 2020 г.: основная активность фона сохранна. Бодрствование перед сном: норма. Во сне и непосредственно сразу после пробуждения регистрируется низким индексом низкоамплитудная пик-волновая активность с локализацией по правым и левым лобно-центральным отведениям независимо.

Совместно решено продолжить терапию Сейзаром в дозе 175 мг/сут без дальнейшего снижения с последующим контролем ЭЭГ в сентябре 2020 г. и решением вопроса о возможности дальнейшего снижения дозы ламотриджина. Терапию переносит хорошо, побочные эффекты отсутствуют.

Также Сейзар был назначен 1 пациентке 15 лет с фокальной эпилепсией неустановленной этиологии (предположительно генетической) в качестве инициальной терапии при возникновении приступа после многолетней ремиссии. В настоящее время период наблюдения составляет 4 мес, приступы отсутствуют.

Таким образом, в группе структурных фокальных эпилепсий и фокальных эпилепсий неустановленной этиологии эффективность Сейзара была высокой (положительный эффект в виде снижения частоты приступов или клинической ремиссии был достигнут у 4 (80 %) пациентов из 5).

Зарубежные исследования также демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях, в том числе у детей. В наиболее крупном сравнительном исследовании SANAD были продемонстрированы преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости и не меньшая эффективность в лечении фокальных приступов [26]. M. Brodie и соавт. (1996) сравнивали эффективность и переносимость ламотриджина и карбамазепина при различных видах эпилептических приступов. Эффективность обоих препаратов в лечении фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее достоверно не различалась, однако ламотриджин имел преимущества по переносимости [24]. 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 [50].

Ламотриджин эффективен у детей и подростков как при политерапии, так и в монотерапии. В исследовании T. Barron (2000) монотерапия ламотриджином проведена 83 пациентам (43 пациента с фокальными, 32 – с генерализованными и 8 пациентов – с неклассифицируемыми формами эпилепсии) [19]. Ремиссия была достигнута в 45 % случаев (из них 44 % – фокальные формы эпилепсии и 36 % – генерализованные) [19].

Тем не менее в зарубежной литературе описаны отдельные случаи аггравации у пациентов с ИФЭ при назначении ламотриджина (P. Gelisse и соавт., 2012; C. Cerminara и соавт., 2004) [14, 25]. В нашем исследовании подобных случаев аггравации при ИФЭ не отмечено. Недавно проведенный систематический анализ Кокрановской базы данных (M. Panebianco и соавт., 2020) показал эффективность добавочной терапии ламотриджином даже у пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами [49].

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, более 5 лет, до назначения ламотриджина) [56]. По нашим данным, эффективность лечения Сейзаром при фокальных формах эпилепсии была достигнута при применении доз 200 мг/сут и менее, в том числе и при однократном приеме препарата на ночь.

Эпилептические энцефалопатии. Сейзар получали 6 пациентов с генетическими или предположительно генетическими эпилептическими энцефалопатиями. Данная группа включала 2 пациентов с синдромом псевдо-Леннокса, 3 пациентов с СЛГ (из них 1 пациент с мутацией в гене *TBC1D24* – эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, тип 16, OMIM: 615338) и 1 пациента с синдромом Ландау–Клеффнера. Все пациенты получали Сейзар в политерапии. Полная ремиссия приступов достигнута у 1 (17 %) пациента с синдромом псевдо-Леннокса, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 3 (50 %) (1 пациент с синдромом

Издательский дом «АБВ-пресс»

псевдо-Леннокса и 1 пациент с СЛГ, обусловленным мутацией в гене *TBC1D24*), отсутствие существенного эффекта отмечено у 2 (33 %) пациентов (1 пациент с синдромом Ландау–Клеффнера и 1 пациент с СЛГ). В этой группе в половине случаев у пациентов наблюдалось выраженное уменьшение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Таким образом, в этой группе пациентов с эпилептическими энцефалопатиями эффективность Сейзара была ниже, чем в других группах пациентов (положительный эффект достигнут у 4 (66 %) пациентов из 6), однако следует отметить, что данная группа включала пациентов с тяжелыми формами эпилепсии, резистентными к терапии.

Приводим историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай 4

Пациент И.Г., *12.02.1998 г.р., 22 лет, наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с возраста 8 лет 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, 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 по возрасту. Речь: первые слова с 1 года 5 мес.

Анамнез болезни: дебют приступов в 3 года 4 мес – билатеральный судорожный приступ в бодрствовании, во время игры, длительностью 3 мин. Далее продолжение и учащение билатеральных судорожных приступов, появление эпилептических спазмов (в виде «кивков»), эпизодов в виде «подгибания ног» (с падением на колени или на одно колено), приступов с падением назад («запрокидывает» голову назад – падает назад). В целом, со слов матери, у ребенка отмечалось около 20 различных типов приступов. Врачом по месту жительства назначен фенобарбитал, затем фенобарбитал был заменен на вальпроат (депакин хроно), эффекта не отмечалось. Далее на фоне течения заболевания пациент получал многочисленные АЭП как в монотерапии, так и в различных комбинациях, включая, кроме вальпроата и фенобарбитала, также топирамат, леветирацетам, карбамазепин, клоназепам, этосуксимид, окскарбазепин, перампанел, руфинамид, сультиам, фенитоин. Однако выраженного эффекта от противоэпилептической терапии получено не было.

В дальнейшем в картине болезни выявлялось сочетание нескольких видов эпилептических приступов. Приступы по характеру серийные тонические аксиальные, миоклонические, атипичные абсансы и билатеральные судорожные. Приступы ежедневные, возникают многократно в сутки, резистентны к терапии.

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

Проведены МРТ (2001 г., Казань) и ВР-МРТ (2014 г., Фохтеройд, Германия) – патологии не выявлено. Генетическое исследование с использованием панели генов «Неврологическая» (2015 г., «Геномед», Москва): без нарушений. Однако проведенное в Германии исследование (эпилептологическая панель генов) выявило гетерозиготную мутацию в гене TBC1D24 (c.641G>A; pArg214 His). Мутации в данном гене ассоциированы по базе OMIM с эпилептической энцефалопатией младенческого возраста, тип 16 (OMIM: 615338), и активны как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Обследование родителей по Сэнгеру не проводилось, хотя и было рекомендовано. По данным литературы, эта мутация является причиной эпилептической энцефалопатии младенческого возраста в гомозиготном состоянии, 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.

Многократно 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 различных комбинациях получено не было.

В настоящее время пациент получает ламотриджин (Сейзар) 200 мг 2 раза в день, перампанел (файкомпа) 6 мг на ночь, сультиам 150 мг 2 раза в день.

Течение эпилепсии резистентное, приступы продолжаются. Пациент принимал множество доступных в настоящее время АЭП. Принимает Сейзар более 5 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 нему. Сейзар хорошо переносится, родители отмечают улучшение настроения пациента и уменьшение поведенческих нарушений на фоне терапии Сейзаром. В настоящее время рекомендуется увеличение

Издательский дом «АБВ-пресс»

дозы Сейзара по 25 мг в неделю до 250 мг 2 раза в день с дальнейшей оценкой эффекта.

Ламотриджин официально зарегистрирован для применения в политерапии тяжелой эпилептической энцефалопатии детского возраста – СЛГ. По данным G.D. Montouris и соавт. (2014) [43], 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. 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. Проведение метаанализа этих исследований невозможно в связи с различиями дизайна, критериев включения/исключения и критериев оценки эффективности. 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 может применяться в лечении приступов падений. Эффективность и хорошая переносимость ламотриджина были доказаны в плацебоконтролируемом рандомизированном контролируемом исследовании фазы III при СЛГ (Motte и соавт., 1997) [44], включавшем 169 пациентов с СЛГ. 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 (A.S. Eriksson и соавт., 1998) [31]. В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [30] стартовая монотерапия у детей с СЛГ начинается с вальпроата; в дополнительной терапии у детей, подростков и взрослых применяются ламотриджин, руфинамид и топирамат. В соответствии с рекомендациями эксперта (C.P. Panayiotopoulos, 2007, 2010) в лечении СЛГ и других эпилептических энцефалопатий (выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов) к препаратам первого выбора относят вальпроат, ламотриджин, леветирацетам, руфинамид, топирамат. К препаратам второго выбора автор относит клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат [47, 48].

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 глюкуронизацию 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 быть необходимо повышение дозы ламотриджина (J.H. Cross и соавт., 2017) [28]. По рекомендациям экспертов (J.H. Cross и соавт., 2017) [28] у пациентов с недавно диагностированным СЛГ препаратом первого выбора в монотерапии является вальпроат. 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). 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.

Во многих случаях при начале заболевания с генерализованных приступов и дальнейшей эволюции 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 [9, 28].

Переносимость терапии. В нашем исследовании отмечена также хорошая переносимость терапии Сейзаром. Отмена Сейзара из-за побочных эффектов (кожная сыпь) потребовалась лишь в 1 (4,5 %) случае из 22. В целом, побочные эффекты при приеме Сейзара отмечены у 5 пациентов, что составило 22,7 %. Среди побочных эффектов отмечались транзиторные нарушения со стороны ЦНС: головные боли, головокружение, двоение – 1 (4,5 %) пациент; транзиторное головокружение – 1 (4,5 %) пациент; транзиторная диплопия (при приеме ламотриджина в сочетании с карбамазепином) – 1 (4,5 %) пациент. У 1 пациента со структурной фокальной эпилепсией в возрасте 13 лет при попытке повышения дозы ламотриджина до 200 мг/сут появились побочные эффекты: жалобы на головные боли, головокружение, двоение в глазах. Состояние улучшилось при снижении дозы до 125 мг/сут,

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

Издательский дом «АБВ-пресс»

и пациент продолжал терапию в этой дозе с длительным сохранением достигнутой ремиссии. Однако в данном случае пациент получал Сейзар в политерапии в комбинации с вальпроатом и лакосамидом, поэтому могло иметь место взаимное влияние препаратов. В дальнейшем после постепенной отмены вальпроата доза ламотриджина была вновь повышена до 200 мг/сут, при снижении дозы лакосамида и в дальнейшем – после постепенной отмены лакосамида – данные побочные эффекты не отмечались. Переносимость расценивалась как хорошая.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, потеря аппетита) отмечены в 1 (4,5 %) случае. Транзиторное снижение аппетита, тошнота появились в период титрации ламотриджина в сочетании с вальпроатом и в дальнейшем отсутствовали. Во всех этих случаях побочные эффекты были временными и не требовали отмены препарата. В 1 (4,5 %) случае через 3 нед лечения у ребенка 8 лет возникла кожная сыпь и препарат был отменен.

Известно, что ламотриджин (Сейзар) отличается хорошей переносимостью. Сейзар – один из наиболее «мягких» в отношении побочных эффектов 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 [8]. 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 [8].

Преимущества ламотриджина по переносимости отмечены в ряде сравнительных исследований. В исследовании S.I. Johannessen, E. Ben-Menachem (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин продемонстрировал хороший уровень переносимости. По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин продемонстрировал лучший профиль переносимости, при этом не уступая карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности [36].

Многие авторы также подчеркивают хорошую переносимость ламотриджина у пациентов детского возраста (А.С. Петрухин и соавт., 2004; O. Dulac, 1994; E. Ben-Menachem, 2003; A. Arzimanoglou, 2002) [12, 18, 20, 23, 29]. 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 [42].

Влияние на когнитивные функции, поведение и настроение. При введении Сейзара положительное влияние на поведение и настроение, субъективное улучшение самочувствия было отмечено пациентами или родителями детей в 9 (40,9 %) случаях из 22. Ни в одном случае не было отмечено ухудшения данных параметров.

Приводим историю болезни пациентки, у которой выбор Сейзара был обусловлен, прежде всего, хорошей переносимостью препарата и отсутствием негативного влияния на когнитивные функции.

Клинический случай 5

Пациентка Ф.М., *14.06.2005 г.р., 15 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с 2010 г., с 5 лет. Диагноз: фокальная эпилепсия неустановленной этиологии; этиология: наиболее вероятно – генетическая, нельзя исключить структурную этиологию. Когнитивные нарушения.*

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

Дебют приступов в 7,5 мес (инфантильные спазмы). Приступы прекратились к 1-му году жизни на фоне приема вальпроата (депакин). Отмена противоэпилептической терапии (депакин) с февраля 2013 г.

Родители отмечают, что до дебюта приступов развитие соответствовало норме. Задержка развития после начала приступов.

Рецидив билатерального судорожного приступа: 22 марта 2020 г. после длительного отсутствия приступов без лечения в бодрствовании возник билатеральный судорожный (тонический) приступ, начавшийся с ороалиментарных автоматизмов и билатеральных жестовых автоматизмов в руках в состоянии спутанного сознания (в это время 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 говорила «посмотри на меня»).

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

Ночной ВЭМ: в начале заболевания на ЭЭГ регистрировалась гипсаритмия. В дальнейшем на ЭЭГ сохранялась эпилептиформная активность (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) с ведущим очагом в правых затылочных отведениях, с периодическим

Оригинальные статьи
Издательский дом «БИНОМ»

распространением на правое полушарие, а также на обе гемисферы. Во сне индекс эпилептиформной активности значительно нарастал.

По данным последнего ВЭМ (26.03.2020 г.) основная активность фона сохранна. Периодическое региональное замедление по правым лобно-височным отведениям. В бодрствовании эпилептиформная активность отсутствует. Во сне низким индексом регистрируется низкоамплитудная пик-волновая активность по правым затылочным отведениям с распространением на правые центральные и вертексные отделы. В единичных случаях – спайки в левых затылочных отведениях независимо. В целом, положительная динамика по сравнению с ВЭМ в 2017 г.

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

В связи с рецидивом после длительной ремиссии, фокальной формой эпилепсии неизвестной этиологии, наличием когнитивных нарушений пациентке было рекомендовано генетическое исследование – полное секвенирование экзома; в случае отрицательного результата – решить вопрос о проведении расширенного хромосомного микроматричного анализа.

В связи с рецидивом возникла необходимость в возобновлении противоэпилептической 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 наличие когнитивных и поведенческих нарушений.

Сейзар назначен в дозе 200 мг (1 таблетка) на ночь постоянно длительно. Для минимизации риска развития аллергии была рекомендована медленная титрация Сейзара, начиная с 12,5 мг/сут, с титрацией дозы раз в неделю. С начала введения Сейзара в апреле 2020 г. по настоящее время приступы отсутствуют.

Следует учитывать, что 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 (A. Aldenkamp и соавт., 2016) [17]. Хотя пациентка Ф.М., находящаяся в подростковом возрасте, страдает когнитивными нарушениями и в связи с этим 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.

Многие авторы отмечают благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции, настроение и поведение, в том числе у детей [8, 14, 17, 37, 45]. Низкий риск развития депрессии и суицида (<1 %) при приеме ламотриджина [45, 51], 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). 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 [27]. По мнению S.I. Johannessen, E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать ламотриджин, вальпроат или карбамазепин, так как эти АЭП могут применяться как стабилизаторы настроения [36].

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 [42].

Ламотриджин, наряду с карбамазепином, может оказывать положительное влияние на внимание и поведение, а также уменьшает выраженность симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности у больных эпилепсией [51].

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 (A. Aldenkamp и соавт., 2016) [17].

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) «Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей», базирующиеся на результатах обзора литературы (A. Aldenkamp и соавт., 2016) [17]:

– негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: 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,

Издательский дом «АБВ-пресс»

не доказаны: этосуксимид, клобазам*, вигабатрин*, фелбамат*, прегабалин, стирипентол*, 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**.

Переносимость и безопасность Сейзара у женщин детородного возраста. В нашем исследовании участвовало 7 женщин детородного возраста, из них 5 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 побочных эффектов, что позволяет избежать многих осложнений терапии и значительно повышает комплаентность лечения, особенно у девочек-подростков и молодых женщин (C.P. Panayiotopoulos, 2007, 2010; E. Ben-Menachem, 2007) [20, 47, 48]. У 4 пациенток детородного возраста при назначении Сейзара нам удалось оптимизировать терапию при подготовке к беременности.

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).

Приводим историю болезни наблюдаемой нами пациентки.

Клинический случай 6

Пациентка А.С., *08.09.1995 г.р., 24 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с октября 2011 г., с 16 лет. Диагноз: ИГЭ с миоклоническими приступами, эпилептическим миоклонусом век и билатеральными тонико-клоническими приступами.*

Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие по возрасту, наследственность не отягощена.

Первый приступ возник в ноябре 2009 г. (в возрасте 14 лет) в бодрствовании: заведение глаз вверх с последующей потерей сознания, тоническим напряжением, гиперсаливацией, цианозом; продолжительность приступа до 40 с. Также эпизодически отмечались подергивания в правой руке утром после пробуждения, с выпадением предметов; провоцировались недосыпанием. Назначен вальпроат (депакин): судорожные приступы не отмечались в течение 7 мес; жалобы на побочные эффекты в виде выраженной сонливости и нарушения менструального цикла. В июле 2010 г. возник общий судорожный приступ, начавшийся с поворота головы влево, – проведена замена депакина на леветирацетам (кеппра) в дозе 1500 мг/сут, сохранялись эпизодические подергивания рук утром. В июне 2011 г. после выпускного вечера (депривация сна) отмечено появление зрительных галлюцинаций «квадратиков перед глазами» с последующим тоническим напряжением конечностей и трансформацией в билатеральный судорожный приступ. Аналогичный приступ повторился через 1 мес.

При первой консультации в ИДНЭ им. Свт. Луки в октябре 2011 г. (16 лет) в неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют. ВЭМ: регистрируются короткие диффузные разряды низкой степени синхронизации, эпизодически с началом в левой височной области. Во время ВЭМ зарегистрирован эпилептический миоклонус век.

Проведена МРТ (рутинная, август 2011 г.) – структурных эпилептогенных нарушений не выявлено (включая МРА). Доза кеппры была увеличена до 2000 мг/сут. На фоне приема кеппры в данной дозе ремиссия судорожных приступов сохранялась в течение 2,5 года (с августа 2011 г. по январь 2014 г.), однако сохранялся миоклонус век, усиливающийся при волнении; ЭЭГ – без существенной динамики. В возрасте 18 лет – рецидив судорожных приступов (январь 2014 г. и начало февраля 2014 г., в Египте). Прием кеппры был продолжен в связи с ранее достигнутой длительной ремиссией. В декабре 2014 г. возник приступ с потерей сознания при засыпании, без ауры. Свидетели приступа отсутствовали, пациентка приступ не помнит. Проснулась с чувством усталости, отметила петехии на лице, прикус языка. При проведении ночного ВЭМ регистрировались короткие диффузные низкосинхронизированные разряды в бодрствовании и во сне длительностью до 2 с. Для исключения структурной формы эпилепсии была проведена ВР-МРТ по эпилептологической программе (май 2015 г., Санкт-Петербург, ЛДЦ-МИБС) – структурных эпилептогенных нарушений не выявлено. В связи с недостаточной эффективностью рекомендована отмена кеппры и введение вальпроата (конвулекс ретард) в дозе 1000 мг/сут. После введения вальпроата видимых приступов (включая зрительные ауры) не было, однако по данным ВЭМ положительная динамика отсутствовала (сохранение коротких, до 2 с, диффузных низкосинхронизированных полипик-волновых разрядов с нарастанием

Издательский дом «АБВ-пресс»

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

во сне), отмечались выраженные побочные эффекты в виде повышения массы тела, выпадения волос, нарушения менструального цикла (опсоменорея), тромбоцитопении (появление частых экхимозов). Пациентка закончила вуз по специальности «преподаватель иностранного языка».

В июле 2019 г. в связи с клинической ремиссией в течение более 4,5 года было приняло совместное с пациенткой решение о постепенном снижении дозы вальпроата.

Отмена препарата проводилась постепенно в течение года под контролем ВЭМ (на ЭЭГ стабильно сохранялись изменения в виде диффузных низкосинхронизированных полипик-волновых разрядов). Через месяц после полной отмены депакина, в марте 2020 г., после приема алкоголя и при депривации сна возник рецидив судорожного приступа с потерей сознания. Свидетели приступа отсутствуют, однако о возникновении приступа косвенно свидетельствуют прикусывание языка и губы, петехии на лице, характерная патологическая сонливость и головная боль на следующий день. В течение нескольких недель до приступа при недосыпании утром периодически отмечалось подергивание рук.

При осмотре: очаговых симптомов нет. При медленном закрывании глаз – подергивания век (миоклонус век).

Ночной ВЭМ (10.03.2020): основная активность фона сохранна. В бодрствовании и во сне индексом ниже среднего регистрируется преимущественно диффузная низкосинхронизированная пик-, полипик-волновая активность в виде коротких разрядов до 2 с интериктально. В бодрствовании большинство диффузных разрядов возникают после закрывания глаз (феномен "eye closure"). Следует отметить, что большинство диффузных разрядов имеют неустойчивое региональное начало, чаще с левых и правых затылочных и височных отведений.

В связи с рецидивом возникла необходимость в возобновлении противоэпилептической терапии. С пациенткой проведена беседа о выборе АЭП. Ранее вальпроат был высокоэффективен в отношении приступов (при отсутствии положительной динамики на ЭЭГ), однако отмечалась плохая переносимость препарата (повышение массы тела, выпадение волос, нарушение менструального цикла (опсоменорея), тромбоцитопения). Наиболее важно, что пациентка находится в детородном возрасте, и назначение вальпроата не рекомендовано в связи с потенциально негативным влиянием данного препарата на репродуктивную функцию женщин и его потенциальным тератогенным эффектом.

В связи с оптимальными параметрами переносимости и безопасности у женщин детородного возраста был выбран ламотриджин (Сейзар) в дозе 200 мг на ночь. Сейзар назначен в дозе 200 мг (1 таблетка) на ночь постоянно длительно. Для минимизации риска развития аллергии была рекомендована медленная титрация дозы Сейзара, начиная с 12,5 мг/сут. В начале введения препарата, на фоне минимальной дозы ламотриджина, возник еще 1 судорожный приступ с потерей сознания утром. Было рекомендовано увеличивать дозу быстрее. При повышении дозы Сейзара видимые приступы отсутствуют в течение 4 мес. По данным последнего ВЭМ (30 июня 2020 г.) отмечается положительная динамика в виде значительного уменьшения индекса эпилептиформной активности. Пациентка хорошо переносит терапию, побочные эффекты отсутствуют. Рекомендовано продолжение монотерапии препаратом Сейзар в дозе 200 мг/сут однократно на ночь.

Представленный клинический случай иллюстрирует трудности выбора АЭП у женщин детородного возраста, страдающих ИГЭ. При данных формах в большинстве случаев высокоэффективен вальпроат, и ремиссия приступов с высокой вероятностью будет достигнута на фоне терапии этим препаратом. Однако 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 приводят 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 [10, 57].

Таким образом, терапия в этой категории пациентов 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 вальпроат 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 1 таблетке позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что повышает комплаентность терапии.

Издательский дом «АБВ-пресс»

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 окскарбазепина. Данные регистров беременности показывают, что 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 %) [52]. 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 %) случая из 2514 случаев беременности для ламотриджина, 10 (3,0 %) случаев из 333 для окскарбазепина и 17 (2,8 %) случаев из 599 для леветирацетама [54]. Хотелось бы обратить внимание на то, что число случаев беременности на фоне 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.

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

Несмотря на доказанный 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 лактатацидозом, что может привести к асфиксии плода (Hiilesmaa, 2013; T. Tomson и соавт., 2019) [35, 53].

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 [40].

По данным регистра EUPAR, применение низких доз вальпроата при политерапии было ассоциировано с менее высокой частотой пороков развития, чем при приеме вальпроата в высоких дозах в монотерапии [53].

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).

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай 7

Пациентка Н.М., *14.03.1982 г.р., 38 лет, находится под наблюдением 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 побочными эффектами (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 приступы 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, возобновились нейроэндокринные побочные эффекты 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 побочных эффектов. 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.*

Заключение

Проведенное исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в монотерапии и комбинированной терапии в отношении самого широкого спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии.

Длительно сохраняющееся противоэпилептическое действие Сейзара (удержание на терапии) и наличие удобной для пациентов дозы 200 мг в таблетке позволяют принимать препарат 1 раз в сутки, что очень востребовано пациентами. В настоящее время 4 пациента (из них 1 пациентка 15 лет и 3 взрослых пациента) получают Сейзар однократно в сутки (в 3 случаях на ночь, в 1 – утром), с хорошим эффектом.

За многие годы применения подтвержден высокий уровень безопасности и переносимости ламотриджина, включая благоприятное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей.

Издательский дом АБВ-Пресс

По нашему мнению, именно хорошая переносимость в сочетании с эффективностью и благоприятным влиянием Сейзара на настроение, когнитивные функции и качество жизни делает данный препарат особенно перспективным в применении у детей, подростков и взрослых.

Принимая во внимание безопасность Сейзара у женщин фертильного возраста (побочных эффектов со стороны нейроэндокринной системы не отмечалось), доказанную безопасность для матери и плода, назначение Сейзара в детском и раннем детском возрасте является обоснованным и необходимым. Такой подход рекомендован, в том числе, рабочей группой по эпилепсии и беременности ILAE и является лучшей практикой при подготовке девочек и девушек к беременности во взрослой жизни (особенно в тех случаях, когда у пациентки диагностирована форма эпилепсии, требующая многолетнего или пожизненного лечения).

У 4 пациенток детородного возраста с помощью введения Сейзара нам удалось оптимизировать терапию АЭП при подготовке к беременности.

В настоящее время наиболее безопасными препаратами для женщин детородного возраста в отношении влияния препаратов на нейроэндокринную систему женщин, фертильность и снижение тератогенеза считаются ламотриджин и леветирацетам. Число случаев беременности при приеме ламотриджина значительно превышает число наблюдений для других новых АЭП. Таким образом, безопасность Сейзара (ламотриджина) при беременности, как и другие аспекты безопасности и переносимости, значительно лучше изучена, чем эффекты других АЭП. Этот тезис находит подтверждение и в рекомендациях Российской противоэпилептической лиги, которая по совокупности факторов эффективности и безопасности Сейзара при лечении женского контингента больных эпилепсией рекомендует его в качестве препарата первого выбора [16].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. ... 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, 2001. 39 p. (In Russ.)].
2. 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 (neuropsychoendocrine aspect). Moscow: Fantom Press, 2010. 224 p. (In Russ.)].
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Сейзар. [Seizar: medication package insert. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: «Бином», 2020. 896 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women: guideline for physicians. Moscow: Binom, 2020. 896 p. (In Russ.)].
5. Максутова Э.Л., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Ламиктал в лечении эпилепсии у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003;2(103):28–33. [Maksutova E.L., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. Lamictal in the treatment of epilepsy in women. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2003;2(103):28–33. (In Russ.)].
6. 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.)].
7. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-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.)].
8. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд. 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.)].
9. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 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.)].
10. 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. [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: 17650/2073-8803-2017-12-2-8-20.
11. 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.
12. Петрухин А.С., Бурд Г.С., Мухин К.Ю. и др. Ламиктал в лечении эпилепсии у детей. Социальная и клиническая

Издательский дом «АБВ-пресс»

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 psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry 1996;6(3):121–4. (In Russ.)].
13. 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 psychopharmacotherapy, annex No. 1. Epilepsy: diagnosis and treatment 2004:20–5. (In Russ.)].
14. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы). 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.
15. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина в лечении эпилепсии. 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 zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2012;7(4):41–54. (In Russ.)].
16. Резолюция заседания экспертов Российской Противоэпилептической Лиги по вопросам терапии женского контингента больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 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 paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(2):195–9. (In Russ.)].
17. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016.
18. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. Epileptic disorders 2002;3:217–25.
19. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children. Pediatr Neurol 2000;23(2):160–3.
20. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. Epilepsia 2007;48:42–5.
21. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. Expert Opin Drug Saf 2004;3(1):1–8.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Front Neurol 2017;8:505.
29. Dulac O. The use of Lamotrigine in children. Rev. Contemp. Pharmacother 1994;5:133–9.
30. Epilepsies: diagnosis and management (2012 updated 2016). NICE guideline CG137. Epileptic Disord 2019;21(6): 497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105.
31. 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.
32. 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.
33. 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;42(3):489.
34. 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.
35. Hiilesmaa V.K., Teramo K.A. Fetal and Maternal Risks with Seizures. In: Epilepsy in women. Ch. 6. Wiley-Blackwell, 2013. Pp. 115–127. DOI: 10.1002/9781118531037.ch10.
36. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. Drugs 2006;66(13):1701–25.
37. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? Drug Saf 2007;30:123–42.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. Drug Saf 2007;30(7):555–67.
46. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly

Оригинальные статьи
Издательский дом «АБВ-пресс»

diagnosed partial epilepsy. Epilepsy Res 2001;46(2):145–55.
47. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
48. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2007. Pp. 155–184.
49. 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.
50. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. Seizure 1992;1(Suppl 3):9–21.
51. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. Pediatr Neurol 2005;32(1):1–10.
52. 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.
53. 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.
54. Vossler 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):83–85. DOI: 10.1177/1535759719835353.
55. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures. Brain Devel 1990;12:734.
56. 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.
57. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. Seizure 2017;44:48–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.005.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
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 Neurology and Epilepsy.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.05.2020. **Принята к публикации:** 10.07.2020.
Article submitted: 07.05.2020. **Accepted for publication:** 10.07.2020.

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

Издательский дом «АБВ-пресс»

Отпечатано в типографии ООО «Тверской Печатный Двор».