

# Ламотриджин — препарат выбора в лечении эпилепсии

## Обзор доказательной базы по применению в различных клинических ситуациях

### Ламотриджин — препарат первой линии для монотерапии впервые диагностированной парциальной и генерализованной эпилепсии

В открытом рандомизированном мультицентровом исследовании LAM-SAFE сравнивали ламотриджин с карбамазепином и вальпроатом в начальной монотерапии у подростков и взрослых с впервые диагностированной фокальной (ФЭ) (парциальной) или идиопатической генерализованной эпилепсией (ГЭ). Пациенты с фокальной эпилепсией (176) получали карбамазепин или ламотриджин; больные с генерализованными припадками (63) — вальпроат или ламотриджин. В результате у 94% больных с ФЭ из группы карбамазепина и 89% больных, получавших ламотриджин, с 17-й по 24-ю неделю исследования припадки не отмечались. 19% больных прекратили прием карбамазепина из-за побочных эффектов или недостаточной эффективности; в группе ламотриджина частота отмены составила 9%. В группе ГЭ результативность лечения вальпроатом и ламотриджином (отсутствие припадков с 17-й недели лечения) составила 84% и 61% соответственно. Отмена препаратов потребовалась в 3% и 12% случаев соответственно. Полученные между группами различия не достигли уровня статистической достоверности, на основании чего авторы заключили, что ламотриджин наряду с традиционными противоэпилептическими препаратами (ПЭП) отвечает требованиям к препарату первой линии выбора по критериям эффективности и переносимости.

(Steinhoff B.J., Ueberall M.A., Siemes H., Kurlemann G., Schmitz B., Bergmann L.; LAM-SAFE Study Group. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure*. 2005 Dec; 14(8): 597-605.)

### Ламотриджин — препарат выбора у пожилых лиц с впервые диагностированной эпилепсией

М. Brodie с соавторами обследовали 150 пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, средний возраст которых составлял 77 лет. Пациенты были рандомизированы к назначению ламотриджина или карбамазепина в соотношении 2:1. Исследование начиналось с короткого периода титрования, и после подбора дозы пациенты переходили в 24-недельный «слепой» период наблюдения. Наиболее значимым результатом стали различия между группами по количеству пациентов, выбывших из исследования по причине развития побочных эффектов: 18% в группе ламотриджина и 42% на терапии карбамазепином. На фоне приема ламотриджина реже наблюдались кожная сыпь (3% против 19% в группе карбамазепина) и сонливость (12% и 29% соответственно). Доля пациентов, свободных от припадков в последние 16 нед исследования, составила 39% среди лечившихся ламотриджином и 21% в группе карбамазепина ( $p=0,027$ ). Продолжили лечение ламотриджином 71% больных, карбамазепином — 42% ( $p<0,001$ ).

В 2007 г. были представлены результаты многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования по сравнению эффективности карбамазепина длительного высвобождения и ламотриджина у пациентов старше 65 лет, перенесших как минимум два неспровоцированных парциальных и/или генерализованных тонико-клонических припадков. Длительность лечения составила 40 нед, из которых 4 отводились на титрование дозы. Ламотриджин начинали назначать с 25 мг/сут, поддерживающая суточная доза составляла в среднем 100 мг, максимальная — 500 мг. Для карбамазепина — 100, 400 и 2000 мг/сут соответственно. Результаты показали

сопоставимую эффективность обоих препаратов с тенденцией к более высокой частоте полной ремиссии на фоне карбамазепина при лучшей переносимости ламотриджина. (Saetre E., Perucca E., Isojarvi J., Gjerstad L.; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007 Jul; 48(7): 1292-302.)

В соответствии с клиническим руководством Международной противоэпилептической лиги (ILAE), которое основано на анализе рандомизированных клинических исследований ПЭП в качестве монотерапии, только ламотриджин и габапентин обладают доказанной эффективностью в лечении впервые выявленной эпилепсии у пожилых лиц и отмечены как препараты первой линии для данной категории пациентов (уровень доказательности А).

(Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul; 47(7): 1094-120.)

### Ламотриджин хорошо переносится пожилыми пациентами с постинсультными припадками

Из-за чрезвычайно высокой распространенности инсульта является самой частой причиной неспровоцированных припадков у лиц пожилого возраста. Пациенты с постинсультной эпилепсией нуждаются в эффективных и безопасных ПЭП, поскольку одновременно получают большое количество других лекарственных средств, с которыми ПЭП могут вступать в нежелательные взаимодействия. R. Gilad с соавторами провели сравнительное исследование карбамазепина и ламотриджина у больных с постинсультной эпилепсией. При недостоверных различиях в пользу ламотриджина по эффективности (72% свободных от припадков пациентов против 44% в группе карбамазепина) переносимость ламотриджина была достоверно лучшей: по причине побочных эффектов ламотриджин пришлось отменить у 3% пациентов, в то время как карбамазепин — у 31% больных.

(Gilad R., Sadeh M., Rapoport A., Dabby R., Boaz M., Lampl Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol*. 2007 Jul-Aug; 30(4): 189-95.)

### Ламотриджин превосходит карбамазепин по переносимости и не уступает по критерию достижения 12-месячной ремиссии парциальной эпилепсии

В рандомизированном контролируемом исследовании SANAD (Standard and New Antiepileptic Drug) изучались эффективность и безопасность карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбамазепина и топирамата у пациентов, которым карбамазепин был показан в качестве стандартной начальной терапии (ветвь А, 1721 пациент, из них 88% с симптоматической или криптогенной парциальной эпилепсией и 10% с неклассифицированными припадками). Идея состояла в поиске нового ПЭП, который может стать альтернативой карбамазепину по клинической эффективности, влиянию на качество жизни больных, соотношению цена/эффективность. Таким препаратом был признан ламотриджин, который превзошел карбамазепин по основным критериям: времени до отмены препарата (вследствие непереносимости побочных эффектов или недостаточного контроля над

припадками) и не уступал по времени достижения 12-месячной ремиссии эпилепсии.

(Marson A.G., Appleton R., Baker G.A., Chadwick D.W., Doughty J., Eaton B., Gamble C., Jacoby A., Shackley P., Smith D.F., Tudur-Smith C., Vanoli A., Williamson P.R. Health Technol Assess. 2007 Oct; 11(37): 1-134.)

### Ламотриджин улучшает когнитивные функции и эмоциональный фон

У больных идиопатической генерализованной эпилепсией показано нормализующее действие ламотриджина на спектр фоновой электрической активности головного мозга, дозозависимое уменьшение патологической таламокортикальной синхронизации, отсутствие негативных количественных изменений на электроэнцефалограмме, что, по мнению авторов, лежит в основе умеренного психостимулирующего эффекта препарата. (Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003; 44 Suppl 4: 21-9.)

В рамках двойного слепого рандомизированного исследования сравнивались когнитивные эффекты ламотриджина и топирамата, применяемых в качестве дополнительной терапии (в качестве монотерапии использовали карбамазепин или фенитоин) у больных парциальной эпилепсией. Результаты наблюдения свидетельствуют о более высокой частоте когнитивных побочных эффектов на фоне приема топирамата, преждевременная отмена которого потребовалась в 6% случаев. (Blum D., Meador K., Biton V., Fakhoury T., Shneker B., Chung S., Mills K., Hammer A., Isojarvi J. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006 Aug 8; 67(3): 400-6.)

Положительный когнитивный профиль ламотриджина продемонстрирован также на здоровых волонтерах. (Aldenkamp A.P., Arends J., Bootsma H.P., Diepman L., Hulsman J., Lambrechts D., Leenen L., Majoie M., Schellekens A., de Vocht J. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002 Jan; 43(1): 19-26.)

В открытом исследовании T.A. Fakhoury с соавт. показана эффективность ламотриджина и подтверждены его антидепрессивные свойства при применении в виде дополнительной и монотерапии у пациентов с сочетанием эпилепсии и депрессии легкой и умеренной степени.

(Fakhoury T.A., Barry J.J., Mitchell Miller J., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav*. 2007 Feb; 10(1): 155-62.)

Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*. 2007; 30(7): 555-67.)

### Ламотриджин — препарат выбора у женщин

#### Не повышает частоту развития метаболического синдрома

Обследование больных эпилепсией женщин в возрасте 18-45 лет показало повышение частоты развития метаболического синдрома на фоне приема вальпроата, тогда как при приеме ламотриджина и топирамата эта патология не зафиксирована.

(Kim J.Y., Lee H.W. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007 Jul; 48(7): 1366-70.)

### Препарат выбора у беременных (отсутствие тератогенности)

По данным Регистра беременностей Великобритании, частота аномалий развития плода на фоне приема ламотриджина составила 3,2% (средняя частота для антиконвульсантов в целом — 4,2%, при политерапии — 6,0%, на фоне вальпроатов —

6,2%, у женщин с эпилепсией, не принимающих ПЭП, — 3,5%). Показано, что с повышением доз ПЭП частота аномалий развития возрастает. Так, при приеме ламотриджина в дозах до 200 мг риск составляет 1,9%, а при более высоких дозах — 5,4%. Прием вальпроатов в суточной дозе, превышающей 1000 мг, увеличивает риск до 9,1%.

(Morrow J., Russel A., Guthrie E. et al. Malformation risk of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77: 193-8.)

С 1992 г. ведется специальный международный регистр беременных, которые получают терапию эпилепсии ламотриджином (International Lamotrigine Pregnancy Registry). По данным этого масштабного обсервационного исследования, риск серьезных врожденных аномалий развития после монотерапии ламотриджином в течение первого триместра беременности составляет 2,9%, что сопоставимо с частотой в общей популяции и данными других регистров монотерапии ПЭП у беременных (3,3-4,5%).

(Cunington M., Tennis P. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. // *Neurol* 2005 Mar 22; 64(6): 955-60.)

### Ламотриджин безопасен при грудном вскармливании

Имеются предварительные данные, свидетельствующие о безопасности грудного вскармливания на фоне приема ламотриджина. Несмотря на то что концентрация ламотриджина в грудном молоке достаточно высока (по разным данным 10-60% от концентрации в плазме крови у матери), побочные эффекты у младенцев не наблюдаются. (Panayiotopoulos C.P. THE EPILEPSIES: Seizures, Syndromes and Management. 2005. Bladon. Medical Publishing. 541p.)

### Ламотриджин не ухудшает интеллектуальное развитие детей, матери которых принимали этот ПЭП

На протяжении 1999-2004 гг. в нескольких клинических центрах США и Великобритании проводилось проспективное исследование NEAD (The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), целью которого было изучить отсроченное влияние противоэпилептической терапии беременных на когнитивные функции рожденных ими детей. Наблюдали беременных, получавших монотерапию вальпроатами, ламотриджином, карбамазепином или фенитоином.

На основании анализа результатов нейropsychологического обследования 309 детей по достижении ими возраста 3 лет выявлено, что коэффициент интеллекта (IQ) составил в среднем 101 у детей, матери которых лечились ламотриджином, 99 — после приема фенитоина, 98 — карбамазепина и 92 — вальпроата (после учета влияния на результаты возраста, IQ матерей, дозы ПЭП, гестационного возраста на момент рождения ребенка, а также приема матерями препаратов фолиевой кислоты). Различия IQ детей между группами ПЭП были статистически достоверными:  $p=0,009$  между группами вальпроата и ламотриджина;  $p=0,04$  между группами вальпроата и фенитоина;  $p=0,04$  между группами вальпроата и карбамазепина.

(Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-1605.)

Подготовили Елена Гичко, Дмитрий Молчанов

Продолжение в следующем номере.