

Ламотриджин в практике взрослого эпилептолога

Ю.А.Белова✉, И.Г.Рудакова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

✉: julianabelova@mail.ru

В статье приведены данные, полученные эпилептологом на амбулаторном приеме. Из 198 пациентов с эпилепсией: идиопатическая эпилепсия диагностирована у 14 (7,1%), фокальная эпилепсия неизвестной этиологии – у 97 (48,9%), структурная фокальная эпилепсия – у 87 (44%). Противопреэпилептическая терапия может быть эффективной и безопасной при условии оптимизированного подхода к лечению эпилепсии. Экономические факторы напрямую влияют на решение проблемы эффективности лечения. Комплексный механизм действия обуславливает широкий спектр активности ламотриджина, что дает возможность использования его при всех формах эпилепсии у пациентов разных возрастных категорий и женщин фертильного возраста.

Ключевые слова: эпилепсия, терапия, антиэпилептические препараты.

Для цитирования: Белова Ю.А., Рудакова И.Г. Ламотриджин в практике взрослого эпилептолога. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 142–144.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.142-144

Short survey

Lamotrigine in the practice of an adult epileptologist

Yu.A.Belova✉, I.G.Rudakova

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

✉: julianabelova@mail.ru

Abstract

The article presents the data obtained by epileptologist on outpatient admission. Out of the 198 patients with epilepsy: idiopathic epilepsy was diagnosed in 14 (7.1%), focal epilepsy of unknown etiology in 97 (48.9%), structural focal epilepsy in 87 (44%). Antiepileptic therapy can be effective and safe provided an optimized approach to the treatment of epilepsy. Economic factors directly influence the solution of the problem of treatment effectiveness. The complex mechanism of action causes a wide range of activity lamotrigine, which makes it possible to use it in all forms of epilepsy in patients of different ages and women, fertility age.

Key words: epilepsy, treatment, anti-epileptic drugs.

For citation: Belova Yu.A., Rudakova I.G. Lamotrigine in the practice of an adult epileptologist. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 142–144.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.142-144

Согласно новой классификации эпилепсий, представленной на Международном конгрессе по эпилепсии в Барселоне 2–6 сентября 2017 г., диагноз эпилепсии может быть установлен при наличии любого критерия из ниже следующих:

- по крайней мере два ничем не спровоцированных (или рефлекторных) припадков, происходящих с интервалом более 24 ч друг от друга;
- один ничем не спровоцированный (или рефлекторный) припадок с вероятностью развития дальнейших приступов (аналогичной общему риску рецидива после двух ничем не спровоцированных приступов – по крайней мере, 60%), происходящих в течение следующих 10 лет;
- установленный диагноз эпилептического синдрома.

Диагноз эпилепсии может быть снят либо у людей, которые страдали эпилептическим синдромом в детстве или юности, но миновали возраст риска, либо у тех, чьи припадки не рецидивировали в течение последних 10 лет, при этом эти пациенты не применяли противосудорожную терапию в течение как минимум последних 5 лет. Это определение подчеркивает различие между неспровоцированными и спровоцированными нерефлекторными (или остросимптоматическими, так называемыми эпилептоидными) припадками. Последние представляют собой судороги, вызванные факторами, временно снижающими порог судорожной готовности, не связанные со стойкой предрасположенностью и, таким образом, не способные претендовать на диагноз эпилепсии (например, припадки, происходящие в течение 7 дней после инсульта или черепно-мозговой травмы, а также связанные с нарушениями обменных процессов) [1, 2].

В настоящее время эпилепсией страдают 65 млн человек во всем мире [3]. Распространенность в развитых странах

составляет 5,8 случая на 100 населения, в развивающихся странах – 10,3 на 1000 населения в городских поселениях и 15,4 на 1000 населения в сельских районах [4–6]. В Российской Федерации распространенность составляет 3,2 случая на 1000 населения [7–9].

Решение о начале противосудорожной лекарственной терапии должно приниматься на основе тщательной оценки индивидуальной пользы и рисков, а также отношения пациента к лечению и его предпочтений (а для пациентов-детей – их семьи).

Для решения вопроса об эффективности препарата для старта терапии Международной лигой по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE) было инициировано исследование, в результате которого представлен наиболее систематизированный анализ существующих данных [7, 8]. Все опубликованные за последние 72 года исследования – 64 рандомизированных клинических исследования (РКИ) и 11 метаанализов были ранжированы по уровню их доказательности, что позволило сделать выводы с позиций доказательной медицины. Отмечено, что представленные в обзоре данные о доказанной эффективности противосудорожных препаратов (ПЭП) ограничены в связи с недостатком адекватных РКИ I и II класса [10, 11]. Тем не менее для целого ряда ПЭП получены доказательства достоверной эффективности. Так, среди ПЭП, достоверно эффективных для лечения симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии (уровень доказательности А), перечислены: карбамазепин, фенитоин, леветирацетам и зонисамид – у взрослых, окскарбазепин – у детей, габапентин и ламотриджин – у пожилых. К вероятно эффективным (уровень В) отнесены вальпроаты – у взрослых [10].

Противоэпилептическая терапия может быть эффективной и безопасной при условии оптимизированного подхода к лечению эпилепсии: выбор препарата в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов, использование пролонгированных форм препаратов в адекватной дозировке, приверженность пациентов лечению [12, 13].

Материалы и методы

Методом случайной выборки из направленных к эпилептологу за период осень 2016–осень 2017 гг. в рамках работы консультативного кабинета были обследованы 314 человек. Из них диагноз «неэпилептические пароксизмальные состояния» был установлен у 100 (31,4%) пациентов, спровоцированные эпилептические приступы, требующие дальнейшего наблюдения, – 16 (5,1%); диагноз «эпилепсия» был диагностирован у 198 (63,1%) пациентов, все случаи были детально проанализированы.

Результаты исследования

Длительность активной эпилепсии у обследованной группы ($n=198$) составляла $5,2\pm 4,3$ года, из них 47,1% – мужчины и 52,3% – женщины, средний возраст – $31,1\pm 11,6$ года – наиболее активный работоспособный возраст. Идиопатическая эпилепсия диагностирована у 14 (7,1%), фокальная эпилепсия неизвестной этиологии – у 97 (48,9%), структурная фокальная эпилепсия – у 87 (44%), при этом почти у половины из них этиологическим фактором было травматическое поражение вещества головного мозга. Практически во всех случаях проводилась коррекция противоэпилептической терапии. За период наблюдения медикаментозной ремиссии удалось достигнуть у 48 (24,2%) пациентов, резистентное течение констатировано у 27 (13,6%).

Основным требованием к противоэпилептической терапии является баланс эффективности и безопасности – высокая клиническая эффективность при хорошей субъективной переносимости ПЭП. В режиме рациональной монотерапии лечение получали 58,8%, рациональной дуотерапии – 27,6%, политерапия проводилась у 13,6%. Наиболее часто используемыми препаратами были карбамазепины и вальпроаты (59,5 и 43,4% соответственно), леветирacetам – в 30,4%, топирамат – 17,3%, фенобарбитал – 7,5%, ламотриджин – 5%, лишь в 3% была возможность добавить к лечению новые ПЭП (перампанел, лакосамид). Надо отметить, что пациенты приобретали препараты более чем в 60% случаев за собственные средства. Таким образом, экономические факторы напрямую влияют на решение проблемы эффективности лечения.

Цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее частых причин развития эпилептических припадков у пациентов старших возрастных групп [14–16]. В обследованной группе пациентов с эпилепсией в 7,4% в качестве причины эпилепсии определен мозговой инсульт, средний возраст пациентов $51\pm 3,6$ года. При этом монотерапия была эффективна почти у 83%, а рациональная дуотерапия в 16,3% в целом позволила добиться контроля над приступами у всех пациентов с постинсультной эпилепсией. Ламотриджин в качестве 2-го препарата (3%) показал хорошую эффективность и переносимость у пациентов с тяжелой соматической патологией.

Формирование фармакорезистентности является труднокурабельным вопросом в лечении эпилептических приступов. Достижение стойкого купирования приступов является основным фактором, определяющим качество жизни, однако около 1/3 пациентов не могут достичь этой цели. Фармакорезистентность остается серьезной проблемой и решается лишь в малой степени применением ПЭП, которые были введены в обращение в течение последних двух десятилетий или даже последних 7 лет [3].

В обследованной группе у 13,6% диагностировано резистентное течение, при этом длительность активной эпилеп-

сии составила $6,5 \pm 1,5$ года. Пациенты этой группы отличались выраженными эмоционально-личностными нарушениями, высоким уровнем тревоги. Добавление к лечению ламотриджина позволило уменьшить частоту приступов с фокальным началом на 25%. Кроме того, стабилизация состояния и дополнительный эффект ламотриджина как нормотимика (по механизму действия блокатор натриевых каналов воздействует на кальциевые каналы, ГАМКергический и серотонинергический компоненты) позволили улучшить эмоциональное состояние пациентов.

Любое лекарственное средство считается потенциально тератогенным. За текущий период на прием к эпилептологу обратились 17 беременных с эпилепсией на разных сроках гестации. Из них: 1 – с диагнозом «юношеская миоклоническая эпилепсия»; 1 – с диагнозом «структурная фокальная посттравматическая эпилепсия», у остальных – диагноз «фокальная эпилепсия неизвестной этиологии». У 8 (47,1%) из 17 – ремиссия: 6 – на монотерапии: левитирацетам (3:20%), карбамазепин (2:13%), вальпроат (1:6,6%); 2 пациентки противозепилептическую терапию не получили (со сроком безмедикаментозной ремиссии более 5 лет). У 2 пациенток установлено резистентное течение эпилепсии, сохранялись приступы с фокальным началом с измененным уровнем сознания, склонностью к серийному течению, ведение беременности проводилось на фоне дутерапии препаратами: левитирацетам и ламотриджин, вальпроат и ламотриджин. Все пациентки, получающие терапию, и их родные были предупреждены о возможных рисках исхода беременности. Об одной из пациенток с резистентной эпилепсией получены данные: родила здорового мальчика, в срок, родоразрешение оперативное, путем кесарева сечения, вскармливание – искусственное. Всем женщинам рекомендовано продолжить наблюдение у эпилептолога в послеродовом периоде.

Надо отметить, что за период наблюдения ни у одного пациента не отмечено побочных эффектов на терапии ламотриджином, потребовавших отмены препарата.

Комплексный механизм действия обуславливает широкий спектр активности ламотриджина, что дает возможность использования его при всех формах эпилепсии как в моно-, так и дополнительной терапии при парциальных, генерализованных судорожных припадках, монотерапии типичных абсансов.

Препарат практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, обладает линейной фармакокинетикой, метаболизируется в печени путем глюкуронизации с помощью фермента глюкуронилтрансферазы (UGT1A4) без участия системы цитохрома P450. Ламотриджин не меняет фармакокинетику и концентрацию в крови других антиконвульсантов и оральных контрацептивов.

Залогом успешного лечения является не только адекватное назначение ПЭП, но и разъяснение больному принципов проводимой антиэпилептической терапии (ее длительность, постоянство и непрерывность).

Однако экономические факторы напрямую влияют на решение проблемы эффективности лечения, так как основным требованием является длительное бесперебойное предоставление пациенту эффективного препарата и соответствующих медицинских услуг.

Литература/References

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6–25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025 / Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V. et al. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2017; 9 (1): 6–25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025 [in Russian]
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475–82.
3. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P. Epilepsy: New advances. *Lancet* 2015; 385 (9971): 884–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6
4. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I et al. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883–90.
5. Bell GS, Neligran A, Sander JW. An unknown quantity – the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (7): 958–62.
6. Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (2): 33–7. ISSN: 2070-4909/eISSN: 2070-4933 / Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveichuk I.V. et al. Results of pharmacoepidemiological study of epilepsy in Belarus. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoepidemiology and pharmacoepidemiology* 2014; 7 (2): 33–7. ISSN: 2070-4909/eISSN: 2070-4933 [in Russian]
7. Мильчакова Л.Е. Эпидемиология эпилепсии в отдельных субъектах РФ: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. URL: <http://medical-diss.com/docreader/275258> / Milchakova L.E. Epilepsy in certain subjects of the RF: epidemiology, clinical, social aspects, possibilities of optimization of pharmacotherapy. *Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. URL: http://medical-diss.com/docreader/275258*
8. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпидемиологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (4): 16–21. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021 / Avakyan G.N. Questions modern epileptology. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2015; 7 (4): 16–21. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021 [in Russian]
9. Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М. Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса-Гасто. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (1): 15–22. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.015-022 / Mazina N.K., Mazin P.V., Kisilitsyn Yu.V., Markova E.M. Pharmacoeconomic evaluation of rufinamide use for the lennox-gastaut syndrome treatment pharmacoepidemiology. *Modern pharmacoepidemiology and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (1): 15–22. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.015-022 [in Russian]
10. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. For the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54 (3): 551–63.
11. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–120.
12. Белова Ю.А., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии. *Клиническая геронтология*. 2016; 22: 9–10. ISSN: 1607-2499 / Belova Yu.A., Rudakova I.G., Kotov A.S. Efficacy and safety of antiepileptic therapy. *Clinical gerontology*. 2016; 22: 9–10. ISSN: 1607-2499 eISSN: 1607-2499 [in Russian]
13. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Новые возможности монотерапии симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 5: 115–9. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 / Rudakova I.G., Belova Yu.A. New possibilities of monotherapy of symptomatic and cryptogenic partial epilepsy. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 5: 115–9. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 [in Russian]
14. Гехт А.Б., Тлапшкова Л.Б., Лебедева А.В. Постинсультная эпилепсия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2000; 9: 67–70. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 / Hecht A.B., Tlapshokova L.B., Lebedev A.V. Post-stroke epilepsy. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2000; 9: 67–70. DOI: 10.17116/jnevro201511551115-119 [in Russian]
15. Прохорова Э.С. Эпилептические припадки при нарушениях мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1981. / Prokhorova E.S. Epileptic seizures in disorders of cerebral circulation in patients with hypertension and atherosclerosis. *Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1981. [in Russian]*
16. Lo YK, Yiu CH, Hu HH et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994; 90 (2): 83–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белова Юлиана Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО «МОННИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: julianabelova@mail.ru

Рудакова Ирина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОННИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: I.G.Rudakova@yandex.ru