

С. Г. Бурчинский

Институт геронтологии АМН Украины (г. Киев)

**КРИТЕРИИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА АНТИКОНВУЛЬСАНТА:
КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Развитие современных нейрохимических и молекулярно-биологических подходов способствовало значительному прогрессу знаний об основных звеньях патогенеза эпилептического процесса, системных и клеточных механизмах формирования судорожного синдрома и, наконец, стимулировало разработку стратегии патогенетически обоснованной фармакотерапии.

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии эпилепсии является сегодня одной из ведущих в эпилептологии. Эпилепсия является одним из немногих заболеваний в нейропсихиатрии, при котором при условии правильного выбора противосудорожного препарата в 70—80 % случаев можно добиться эффективного результата — прекращения судорожных припадков и других симптомов [1]. Вместе с тем, в эпилептологии исключительно важное значение приобретает индивидуализация лечения на основе анамнеза пациента, особенностей клинической картины заболевания, предшествующей или сопутствующей терапии и т. д. В связи с этим первоочередную важность приобретает выбор стратегии и инструмента фармакотерапии у конкретного пациента.

Основными общими принципами фармакотерапии эпилепсии являются:

- 1) использование, по возможности, монотерапии;
- 2) начало лечения с низких доз для обеспечения среднего или более низкого уровня сывороточной концентрации препарата;
- 3) при необходимости — увеличение дозы препарата, которое проводится только после достижения его стационарной концентрации в сыворотке, т. е. не ранее чем через пять периодов полужизни противосудорожного препарата (ПЭП). Увеличение дозы продолжается до прекращения припадков или появления побочных эффектов.
- 4) прием ПЭП с частотой, равной периоду его полужизни и аналогичному периоду его биологической активности;
- 5) переход на монотерапию другим ПЭП или комбинированное лечение двумя ПЭП при неэффективности монотерапии;
- 6) учет возможности межлекарственного взаимодействия;
- 7) контроль сывороточной концентрации ПЭП при подозрении на токсическое действие, изменение фармакокинетики или несоблюдение режима приема;
- 8) при достижении контроля над припадками и отсутствии побочных эффектов дозы ПЭП должны оставаться неизменными независимо от общепринятых доз и сывороточной концентрации ПЭП [6].

Сегодня принятая стратегия лечения эпилепсии предполагает первоначальную монотерапию базовым противосудорожным препаратом, медленное плавное повышение его дозы до клинически эффективной или до появления побочных эффектов, т. е. титрование;

затем переход к альтернативной монотерапии другим базовым препаратом или новым антиконвульсантом и только потом, в случае неэффективности, применение комбинированной терапии двумя противосудорожными препаратами [7, 12, 33]. Следует помнить и о том, что полноценный ответ на первый ПЭП является наиболее достоверным критерием благоприятного прогноза [3].

Поскольку шанс ремиссии при впервые выявленной эпилепсии наиболее высок на первом ПЭП, существенное внимание необходимо обратить на оптимальный выбор именно первого препарата.

В настоящее время возможности данного выбора существенно расширились в связи с внедрением в клиническую практику антиконвульсантов нового поколения, обладающих сопоставимой, а в ряде случаев и более высокой эффективностью по сравнению с конвенционными препаратами, и существенно более благоприятными характеристиками безопасности.

Внедрение в практику ПЭП нового поколения стало органической составляющей основного современного приоритета в лечении эпилепсии — улучшения качества жизни больных. При этом ведущее значение приобретает положение о недопустимости устранения припадков любой ценой, т. е. побочные эффекты при применении ПЭП не должны превышать их позитивного влияния [11]. Именно с данной точки зрения ПЭП нового поколения позволили вывести на качественно новый уровень фармакотерапию в эпилептологии.

Одним из наиболее популярных и широко применяемых во всем мире антиконвульсантов нового поколения является ламотриджин.

Ламотриджин впервые был внедрен в клиническую практику в 1994 г. в США, а сейчас он реализуется более чем в 90 странах и опыт его применения охватывает свыше 5 млн человек во всем мире.

Как и многие другие новые антиконвульсанты, ламотриджин вначале был зарегистрирован как препарат для дополнительного лечения криптогенной или симптоматической эпилепсии у взрослых. На сегодняшний день этот препарат широко применяется как средство лечения взрослых и детей старше 12 лет с парциальными и генерализованными припадками, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса — Гастро в составе комбинированной терапии или монотерапии. Кроме того, препарат эффективен при монотерапии типичных абсансов [10]. Более того, в последнее время ламотриджин рассматривается наряду с вальпроатами в числе препаратов первой линии выбора при лечении эпилепсии и с парциальными, и с генерализованными припадками [15, 25].

Механизм действия ламотриджина достаточно своеобразен и определяется сочетанием нейронального и нейромедиаторного компонентов, что позволяет говорить о наличии: а) клеточных, и б) системных эффектов данного препарата.

Основой действия ламотриджина является селективная блокада потенциалзависимых медленно инактивирующихся натриевых каналов нейронов, в результате чего происходит ингибирование нейронов с высокочастотной эпилептиформной активностью без влияния на деятельность нормально функционирующего нейрона. Ламотриджин также ингибирует высвобождение и синтез основного возбуждающего медиатора — глутамата, играющего важную роль в генезе эпилептических припадков. Этот феномен обуславливает антиэпилептическую активность ламотриджина, тесно связанную с селективным воздействием на Na^+ -каналы [8]. При этом происходит подавление высвобождения и выброса в синаптическую щель возбуждающих аминокислот, и в первую очередь глутамата. Кроме того, ламотриджин блокирует и потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов гиппокампа и стриатума, где упомянутые каналы играют важную роль в регуляции выброса глутамата [42].

По некоторым данным, ламотриджин обладает способностью при хроническом применении повышать содержание ГАМК в мозге, что существенно расширяет его потенциал как антиконвульсанта [31], а также обладает серотонинергическим действием.

Таким образом, эффекты ламотриджина, с одной стороны, характеризуются выраженной селективностью в плане воздействия на нейроны, а с другой широтой влияния на ведущие механизмы эпилептогенеза. Данное свойство ламотриджина представляется особенно ценным в клиническом плане с точки зрения сочетания эффективности и широты клинико-фармакологического профиля препарата.

Эффективность и безопасность ламотриджина при лечении эпилепсии были подтверждены в ряде двойных слепых, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований.

В первую очередь, представляет интерес применение данного препарата у больных с парциальными припадками с вторичной генерализацией либо без нее. При упомянутых формах параметры эффективности данного препарата в рамках монотерапии (сокращение частоты припадков, уменьшение их тяжести) были сопоставимы с таковыми для конвенционных препаратов — карбамазепина и фенитоина, в то время как переносимость ламотриджина была существенно выше, а частота побочных эффектов ниже, в результате чего значительно больше число пациентов, принимавших ламотриджин, завершили исследования [19, 37, 39].

Аналогичное исследование, проведенное на целевой популяции гериатрических пациентов, также подтвердило преимущество ламотриджина перед карбамазепином по критерию безопасности при равной эффективности, что позволяет рассматривать ламотриджин как препарат выбора при лечении эпилепсии в пожилом и старческом возрасте [20].

Также показано, что переход с монотерапии конвенционным антиконвульсантом (карбамазепин или вальпроат) на ламотриджин ассоциируется с лучшими клиническими и социально-психологическими результатами по сравнению с переходом на альтернативный конвенционный препарат [14, 30].

В рамках мультицентрового исследования перевода пациентов с резистентной парциальной эпилепсии

на ламотриджин или вальпроат было показано более длительное удержание пациентов на терапии ламотриджином и, соответственно, достоверно больший (в 2 раза) процент пациентов, закончивших исследование по сравнению с пациентами, получавшими вальпроат [25, 27].

Недавно опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования SANAD по изучению стандартных и новых ПЭП (карбамазепина, ламотриджина, габапентина, оксикарбазепина и топирамата) в лечении парциальной эпилепсии. Целью данного исследования было выявление нового препарата, который может стать заменой карбамазепину по ряду клинических характеристик, параметрам качества жизни, соотношению цена/эффективность. Таким препаратом был признан ламотриджин, превзошедший карбамазепин по параметру времени до отмены препарата, показавший лучшую переносимость и не уступавший по параметру времени до достижения 12-месячной ремиссии [35].

Ламотриджин также проявил высокую эффективность и при различных формах первично генерализованных припадков — как при тонико-клонических, так и при атипичных абсансах и атонических припадках [18, 26].

Отдельного рассмотрения заслуживает применение ламотриджина как адьювантного препарата в рамках комбинированной фармакотерапии.

Сегодня вопрос: всегда ли конечный результат лечения лучше при последовательной монотерапии, чем при альтернативной политерапии, остается открытым [11]. При обширном мета-анализе проведенных исследований в различных мировых эпилептологических центрах [23] было выявлено, что примерно у 1/3 больных, безуспешно получавших ранее последовательно два и более антиконвульсанта, после перевода на поли (дуо) терапию отмечалась ремиссия. Таким образом, дуотерапия может быть показана, прежде всего, у больных с полиморфными и/или асинхронными припадками, не отвечающими на первый противоэпилептический препарат. У пациентов с катастрофическими эпилепсиями (тяжелые формы, сопровождающиеся прогрессивностью течения и прогрессивными изменениями психики), т. е. эпилептическими энцефалопатиями лечение следует сразу начинать с политерапии [11]. Комбинация препаратов также может быть рекомендована после двух неудачных попыток монотерапии, т. к. шанс успеха третьего препарата минимален [32].

Проблема рационального комбинирования ПЭП является одной из наиболее дискуссионных в эпилептологии. В целом считается, что наиболее эффективны сочетания блокаторов натриевых каналов и препаратов с ГАМК-ергическими свойствами [22]. Поэтому обоснованной выглядит комбинация ламотриджина с вальпроатами.

Данное предположение нашло свое подтверждение как в экспериментальных [5], так и в клинических [3, 4] исследованиях. Упомянутое сочетание выявило особенно эффективным при парциальных и вторично генерализованных припадках [3, 38], что является лучшим доказательством успеха применения средств с синергическим механизмом действия.

Еще одной полезной в клиническом плане комбинацией является сочетание ламотриджина и топирамата при всех типах припадков [40], однако упомянутая

комбинация нуждается в дальнейшем широкомасштабном изучении.

Здесь уместно отметить, что в целом ламотриджин характеризуется низким потенциалом межлекарственного взаимодействия, что облегчает его применение в рамках комплексной терапии с другими ПЭП, а также с различными средствами психо- и соматотропного типа действия.

Особого упоминания заслуживает благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции и психоэмоциональную сферу, не свойственное конвенционным антиконвульсантам, что представляется весьма важным, учитывая частоту когнитивных и депрессивных расстройств у больных эпилепсией. В известной мере упомянутый эффект может определяться снижением за счет блокады кальциевых каналов патологической гиперактивности нейронов гиппокампа в зоне СА1 [34], т. е. в регионе, в значительной степени ответственном за регуляцию эмоциональной сферы, когнитивные функции и подкорково-корковые взаимоотношения. В то же время в положительном когнитивном действии ламотриджина существенную роль может играть ингибирование повышенного выброса глутамата — известного фактора развития когнитивных расстройств.

Под влиянием ламотриджина у пациентов с эпилепсией выявлялось улучшение внимания, подвижности, способности к запоминанию, речевой активности в сочетании с положительным влиянием на настроение и уменьшением астенизации [16, 19]. Более того, для ламотриджина характерно наличие прямого антидепрессивного действия, нарастающего при длительном приеме препарата [24], что позволяет считать его препаратом выбора при наличии коморбидной депрессии [8], а также является основой успешного применения рассматриваемого препарата при биполярных аффективных расстройствах [2].

Отдельного рассмотрения требует проблема адекватной фармакотерапии у женщин. Известно, что широко применяемые в лечении эпилепсии вальпроаты весьма неблагоприятно влияют на репродуктивную сферу у женщин, нарушая метаболизм эстрадиола в фолликулах и менструальный цикл в целом, вызывая апоптоз овариальных фолликулярных клеток и способствуя развитию поликистоза яичников и гиперандрогении [15, 29, 41]. Отмеченные нарушения сочетаются с вальпроатиндуцированными гиперинсулинизмом и дислипидемией, а также с увеличением массы тела [36].

Ламотриджин не оказывает негативного воздействия на метаболизм половых гормонов у женщин, не изменяет уровни инсулина и липидов в крови, не влияет на массу тела, что делает его препаратом выбора у женщин детородного возраста, а также при наличии сопутствующего сахарного диабета, артериальной гипертензии или ожирения, т. е. у значительной части популяции больных эпилепсией [8, 9, 21, 36].

Особой оценки заслуживает проблема безопасности при терапии ламотриджином. В целом, достаточно высокие показатели переносимости данного препарата связаны с ограниченным количеством его побочных эффектов, особенно в сравнении с карбамазепином или фенитоином.

Чаще при применении ламотриджина наблюдались такие побочные эффекты как головокружение, головная

боль, тошнота, сонливость, диплопия, астения, а также кожная сыпь [19, 28]. Следует помнить, что именно кожная сыпь макуло-папулезного характера и крайне редко отмечающиеся опасные для жизни кожные реакции (синдромы Стивенса — Джонсона и Лайелла) являются основной причиной прекращения лечения при приеме ламотриджина [17]. Риск развития сыпи может быть существенно снижен за счет минимизации стартовой дозы препарата и соблюдения рекомендуемых схем титрования дозы [28].

В итоге, ламотриджин как антиконвульсант нового поколения характеризуется следующими преимуществами:

- 1) комплексность механизмов действия — влияние на основные пути патогенеза эпилепсии;
- 2) широта клинико-фармакологического спектра, эффективность при всех формах патологического процесса и всех типах припадков;
- 3) возможность эффективного применения как при монотерапии, так и при комбинированной терапии;
- 4) благоприятное влияние на когнитивные функции и психоэмоциональную сферу;
- 5) низкая токсичность.

Среди препаратов ламотриджина на фармацевтическом рынке Украины сегодня следует выделить препарат Ламотриджин-Плива. Упомянутый препарат продолжает давние и известные традиции компании Плива по выпуску как «классических» антиконвульсантов (Финлепсин, Конвульсофин), снискавших заслуженную популярность во всем мире, так и ПЭП нового поколения (Эпирамат). Ламотриджин-Плива является оптимальным препаратом ламотриджина по критерию цена/качество, что позволяет рассчитывать на его широкое внедрение в отечественную эпилептологическую практику.

Список литературы

1. Белоусова Е., Власов П., Ермаков А. и др. Не ошибиться в выборе. Экспертный консенсус по сравнительной оценке противоэпилептических препаратов, применяемых в России // Вісник психіатр. психофармаколог. — 2005. — № 2. — С. 133—136.
2. Бурчинский С. Г. Ламиктал: новые перспективы применения в психиатрической практике // Архів психіатрії. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 170—173.
3. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // Междунар. неврол. журнал. — 2005. — № 4. — С. 72—83.
4. Вольф П. Фармакорезистентность и эпилепсия // Там же. — 2006. — № 4. — С. 9—12.
5. Громов Л. О., Євтушенко О. О. Вибір комбінації протиепілептичних засобів на основі їх нейромедіаторного профілю дії // Ліки. — 2005. — № 3—4. — С. 70—75.
6. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А. Фармакотерапия эпилепсий взрослых // Рус. мед. журнал. — 2003. — № 25. — С. 1405—1409.
7. Дубенко А. Е. Современные принципы лечения эпилепсии // Междунар. мед. журнал. — 1998. — № 1. — С. 69—72.
8. Дубенко А. Е. Ламиктал как препарат первого выбора для лечения эпилепсии // Український вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вып. 1(42). — С. 101—103.
9. Ємельянова О. І., Філоненко М. А., Сердюк Е. А. Побічна дія протиепілептичних засобів нового покоління у дітей, вагітних та хворих похилого віку // Лікарська справа. — 2006. — № 1—2. — С. 44—51.
10. Ермаков А. Ю., Болдырева С. Р., Литвинович Е. Ф. Сравнительная эффективность ламотриджина и других противоэпилептических препаратов в лечении криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий // Журнал неврол. и психиатр. — 2007. — Т. 107, № 12. — С. 94—97.

11. Карлов В. А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня // Там же. — 2004. — Т. 104, № 8. — С. 28—34.
12. Марценковский И. А. Лечение эпилепсии // Здоров'я України. — 2004. — № 8. — С. 38—39.
13. Марценковский И. А. Некоторые современные аспекты лечения эпилепсии // Там само. — 2006. — № 23/1. — С. 43—45.
14. Носкова Т. Ю. Ламотриджин в лечении эпилепсии взрослых // Рус. мед. журнал. — 2007. — Т. 15, № 24. — С. 1828—1841.
15. Перука Э. Фармакотерапия эпилепсии у женщин // Журнал неврол. и психиатр. — 2005. — Т. 105, № 11. — С. 60—62.
16. Aldenkamp A. P., Krom M. D., Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues // *Epilepsia*. — 2003. — V. 44, suppl. 4. — P. 21—29.
17. Besag F. M. C. Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood // *J. Pediatr*. — 1995. — V. 127. — P. 991—997.
18. Binnie C. D. The efficacy of lamotrigine // *Rev. Contemp. Pharmacother*. — 1994. — V. 5. — P. 115—122.
19. Brodie M. J. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // *Lancet*. — 1995. — V. 345. — P. 476, 479.
20. Brodie M. J., Overstall P. W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsy. Res.* — 1999. — V. 37. — P. 81—87.
21. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy // *Epilepsia*. — 2005. — V. 46, suppl. 9. — P. 117—124.
22. Deckers C. L. P., Czuczwar S. J., Hekster Y. A. et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed // *Epilepsia*. — 2000. — V. 41. — P. 1364—1374.
23. Deckers C. L. P., Genton P., Sills G. J. et al. Current limitations of antiepileptic drugs: a conference review // *Epilepsy Res.* — 2003. — V. 53. — P. 1—17.
24. Edwards K. P., Sachellaris J. C., Vuoung A. et al. Lamotrigine monotherapy in epilepsy: double-blind comparison with valproate // *Epilepsy Behavior*. — 2001. — V. 2. — P. 28—36.
25. French J., Kanner A. M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. — 2004. — V. 62. — P. 1252—1264.
26. French J., Kanner A. M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia*. — 2004. — V. 45. — P. 410—423.
27. Gilliam F., Vasquez B., Sackellares J. C. et al. An active-control of lamotrigine monotherapy for partial seizures // *Neurology*. — 1998. — V. 51. — P. 1018—1025.
28. Guberman A. H., Besag F. M. C., Brodie M. J. et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children // *Epilepsia*. — 1999. — V. 40. — P. 985—991.
29. Isojarvi J. I. T. Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy // *Ann. Neurol*. — 1998. — V. 43. — P. 446—459.
30. Kaminow L., Schimschock J. R., Hammer A. E. et al. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2003. — V. 4. — P. 659—666.
31. Kuzniecky R. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine and gabapentin in healthy adults // *Neurology*. — 2002. — V. 58. — P. 368—372.
32. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Eng. J. Med.* — 2000. — V. 341. — P. 314—319.
33. Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug // *Epilepsia*. — 2001. — V. 42. — P. 1255—1260.
34. Langosch J. M. Influence of lamotrigine on synaptic transmission, neuronal excitability and LTP in guinea pig hippocampal slices // *Eur. Neuropharmacol.* — 1999. — V. 9, suppl. 5. — P. S244.
35. Marson A. G., Al-Kharusi A. M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — V. 369. — P. 1000—1015.
36. Morrell M. J., Isojarvi J., Taylor A. E. et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2003. — V. 54. — P. 189—199.
37. Nieto-Barrera A. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2001. — V. 46. — P. 145—155.
38. Pisani F., Otero G., Russo M. F. et al. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction // *Epilepsia*. — 1999. — V. 40. — P. 1141—1146.
39. Steiner T. J. Comparison of lamotrigine (Lamictal) and phenytoin monotherapy in newly-diagnosed epilepsy // *Ibid.* — 1994. — V. 35, suppl. 7. — P. 61.
40. Stephen L. J., Sills G. J., Brodie M. J. Lamotrigine and topiramate may be a useful combination // *Lancet*. — 1998. — V. 351. — P. 958—959.
41. Tauboll E., Gregoraszczyk E. L., Kolodziej A. et al. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells // *Epilepsia*. — 2003. — V. 44. — P. 1014—1021.
42. Walden J. Calcium antagonism as a common mode of action of some antiepileptic drugs in the treatment of epilepsies and affective disorders // *XXIst CINP Congr. Abstr.* — 1998. — P. S-36—2.

Надійшла до редакції 08.09.2008 р.

С. Г. Бурчинський

**Критерії вибору препарату-антиконвульсantu:
клініко-фармакологічні аспекти**

*Інститут геронтології АМН України
(м. Київ)*

У статті розглянуті сучасні підходи до фармакотерапії епілепсії та критерії вибору оптимального протиепілептичного препарату. Особливу увагу приділено препарату нової генерації антиконвульсантів — ламотриджину. Проаналізовані його механізми дії, клініко-фармакологічні ефекти та досвід клінічного застосування. Обґрунтована доцільність застосування ламотриджину в лікуванні різних форм епілепсії та різних типів нападів. Виділено препарат Ламотриджин-Пліва як оптимальний препарат по критерію ціна/ефективність на сучасному вітчизняному фармацевтичному ринку.

S. G. Burchinsky

**Criteria of choice of anticonvulsant drug:
clinical-pharmacological aspects**

*Institute of Gerontology of the AMS of Ukraine
(Kyiv)*

In the present paper a modern approaches to pharmacotherapy of epilepsy and criteria of choice of optimal antiepileptic drug have been looked. A main attention paid to anticonvulsant drug of new generation — lamotrigine. Its mechanisms of action, clinical-pharmacological effects and clinical experience have been analyzed. Expediency of use of lamotrigine in treatment of different forms of epilepsy and different types of seizures has been grounded. Drug Lamotrigine-Pliva as an optimal drug on criteria price/efficacy on the home pharmaceutical market has been marked.