

**И. А. Григорова**, проф., акад. УАН, зав. каф. нервных болезней ХГМУ;  
**А. Э. Духовской**, гл. городской детский нейрохирург, руководитель Городского центра детской нейрохирургии ХГКБ скорой и неотложной помощи  
**Н. С. Куфтерина**, студентка 5 курса II медицинского факультета ХГМУ

Харьковский государственный медицинский университет (г. Харьков);  
 Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной помощи им. проф. А. И. Мещанинова

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАМОТРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Известно, что посттравматическая эпилепсия — это хроническое заболевание, возникающее, как правило, вследствие черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и проявляющееся повторными судорожными или другими припадками, потерей сознания и изменениями личности [4].

По данным различных исследований, риск развития посттравматической эпилепсии варьирует от 9 до 42 % [1], что, в свою очередь, свидетельствует о значительной распространенности данного заболевания и актуальности затронутой нами тематики.

Травматическую болезнь мозга можно рассматривать как процесс резидуальный и процессуальный [2]. Пластическая и энергетическая перестройка внутричерепных структур после ЧМТ требует долгих лет, исходом которой является сосуществование двух противоположно направленных процессов: дегенеративно-деструктивного (демиелинизация и др.) и регенеративно-репаративного. Очаги кровоизлияний, внутримозговые очаги белого и красного размягчения, асептический лептоменингит, распространенные сосудистые изменения, хронические субдуральные гематомы, арахноидальные кисты и рубцы являются морфологическим субстратом возникновения посттравматических припадков. Помимо этого, на III Европейском конгрессе по эпилептологии было доказано, что одним из механизмов развития посттравматической эпилепсии является гиппокампальный склероз, сопровождающийся утратой нейронов, спрутингом мшистых волокон и дисперсией грануляционных клеток [3].

В настоящее время в патогенезе эпилепсии особое внимание уделяется нарушениям Т-клеточных иммунных реакций [5], а также изменению уровней нейромедиаторных аминокислот (глутамата, ГАМК и др.) [6].

В исследованиях Lorigados-Pedre L. (2004) было показано, что при эпилепсии отмечаются достоверное увеличение относительного содержания дифференцированных CD8 антигенов, а также активационных маркеров CD<sub>25</sub> и HLA-DR периферической крови при различной локализации эпилептогенного центра.

Кроме того, выявлено, что существенно меняется цитокиновый профиль: увеличивается содержание интерлейкина-6 [7] и интерлейкина-1 [8].

Исследования Engelborghs S. (2000) и Wiseman J. (2001) показали увеличение при эпилепсии уровня плазменного глутамата. А Takahashi Y. и Mori H. (2003) показали увеличение аутоантител против NMDA-рецепторов.

Таким образом, проведенный обзор литературы наглядно демонстрирует, что развитие посттравма-

тической эпилепсии протекает на фоне изменений Т-клеточного звена иммунитета и запуска каскада нейромедиаторных аминокислот, т. е. как раз тех патологических состояний, которые доминируют в остром периоде ЧМТ. Это, в свою очередь, побудило нас к поиску лекарственного препарата, непосредственно влияющего на выше описанные патогенетические механизмы.

Из предлагаемого перечня зарегистрированных в Украине лекарственных веществ наиболее соответствовал данным требованиям препарат Ламотрин ООО Фарма Старт (Киев, Украина), механизм действия которого заключается в блокаде потенциалзависимых Na-каналов пресинаптических мембран и угнетении излишнего высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, в первую очередь, глутамата.

Поэтому целью нашего исследования стало изучение терапевтических возможностей Ламотрина при профилактике осложнений ЧМТ и лечении пациентов с посттравматической эпилепсией.

На базе нейрохирургических отделений Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А. И. Мещанинова под нашим наблюдением находилось 105 больных с различными периодами тяжелой ЧМТ и развитием посттравматической эпилепсии, в возрасте от 18 до 71 года (средний возраст  $37 \pm 6,2$ ), среди которых было 59 мужчин и 46 женщин. Все пациенты получали Ламотрин в качестве основной терапии, которая проводилась по стандартной методике с учетом индивидуальных особенностей организма, характера пароксизмальных расстройств и периода ЧМТ.

В среднем курс лечения Ламотрином составил 8 недель, при этом основная схема назначения препарата выглядела следующим образом: первые 2 недели пациенты получали Ламотрин в дозе 25 мг/сутки, в течение 3 и 4 недели — 50 мг/сутки, на 5-й неделе препарат назначался в дозе 100 мг/сутки и в последующем каждую неделю дозировку увеличивали на 100 мг до максимальной дозы 400 мг/сутки.

При назначении Ламотрина мы руководствовались следующими показаниями: уровень сознания менее 10 баллов по шкале ком Глазго; наличие корковых контузионных очагов; вдавленные переломы свода черепа; субдуральная, эпидуральная, внутримозговая гематома; проникающая травма черепа; развитие судорожного приступа вследствие ЧМТ.

Контрольные обследования больных проводили до и после лечения, а также на 30-й день терапии. При этом оценивалось влияние Ламотрина на частоту приступов, функциональные и структурные

церебральные изменения, а также психическое состояние больных и побочные эффекты терапии. Использованы клиничко-неврологические, нейрофизиологические и лабораторные методы исследования. Обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ "Microsoft Excel 8.0", "Statistica 6.0" ("Statsoft") на IBM PC.

В зависимости от периода ЧМТ все пациенты были распределены на 3 группы: в I группу вошли 43 пациента с острым периодом ЧМТ (40,9 %); II группу составили 27 больных с резидуальным периодом ЧМТ (25,8 %); III — 35 пациентов с отдаленным периодом ЧМТ (33,3 %). Контрольная группа состояла из 33 человек без перенесенной ЧМТ в анамнезе, сопоставимых по возрасту и полу.

Пациенты I группы получали ламотрин с лечебно-профилактической целью, начиная с первого дня поступления пациента в стационар, т. е. в течение 24 часов после перенесенной ЧМТ. На фоне проведенной терапии у 77,1 % пациентов удалось избежать развития посттравматической эпилепсии; у 22,9 % больных были зарегистрированы единичные приступы (рис. 1).

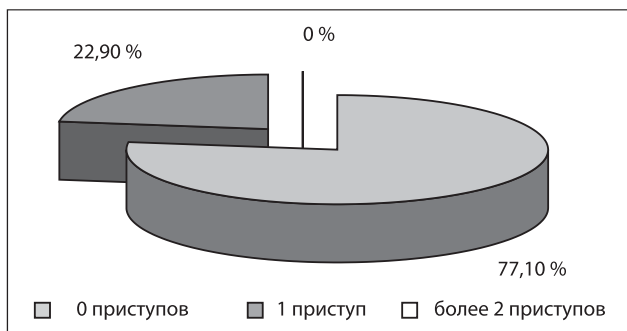


Рис. 1. Эффективность Ламотрина у пациентов I группы

При этом у 7 человек приступы были фокальными и у 2-х пациентов — недифференцируемыми. Ни те, ни другие в дальнейшем не повторялись (катамнез от 6 месяцев). Это свидетельствует о высокой терапевтической эффективности Ламотрина в остром периоде ЧМТ.

У пациентов II и III групп наиболее часто наблюдались генерализованные приступы. Они были зарегистрированы у 71,44 % больных II группы и 77,43 % пациентов III группы. Реже отмечались фокальные и недифференцированные эпилептические приступы. Они составили 21,42 % и 7,14 % пациентов II группы, а также 16,12 % и 6,45 % больных III группы соответственно. На фоне проведенной терапии у пациентов II и III групп полная терапевтическая ремиссия была достигнута в 22,9 % случаев; значительное снижение частоты приступов (урегулирование частоты приступов на 50 % и более) наблюдалось у 63,9 % больных; терапевтический эффект был минимальным или полностью отсутствовал только у 13,1 % пациентов.

Как видно из представленных диаграмм (рис. 2, 3), эффективность ламотрина колебалась в зависимости от вида эпилептического синдрома. При этом наибольший эффект был достигнут при лечении генерализованных приступов, что проявлялось наличием полной терапевтической ремиссии в 28,2 % случаев и отсутствием случаев, в которых Ламотрин был бы неэффективен. При фокальном эпилептическом синдроме терапевтическая эффективность Ламотрина была несколько ниже: полная ремиссия была достигнута всего в 5,9 % случаев, достоверно значимое урегулирование приступов отмечалось у 52,9 % пациентов, в то время как у достаточно большого числа пациентов (41,2 %) терапевтический эффект отсутствовал или был незначительным. Аналогичная ситуация была и с недифференцированными приступами.

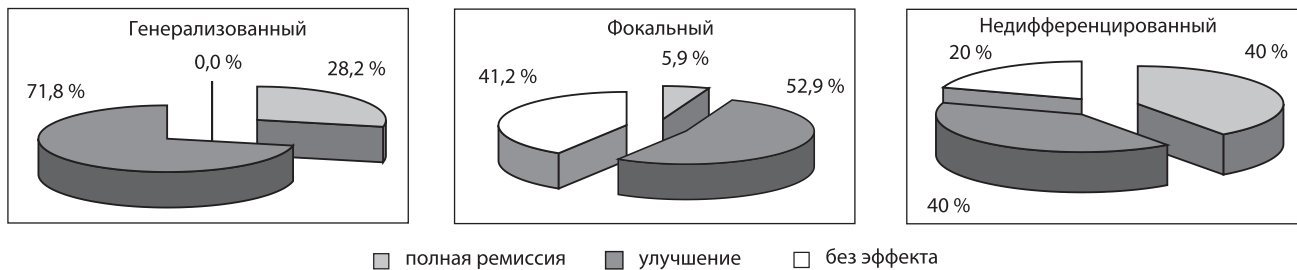


Рис. 2. Эффективность Ламотрина у пациентов II группы

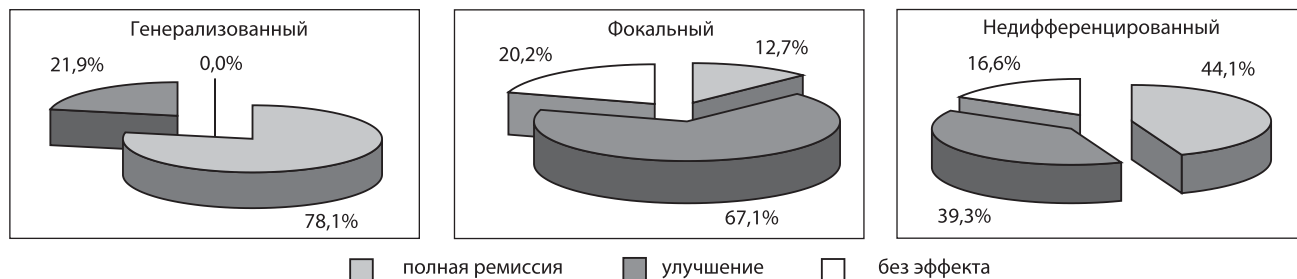


Рис. 3. Эффективность Ламотрина у пациентов III группы

Сравнивая полученные данные с данными зарубежных исследований, необходимо отметить следующее: 1) в отличие от данных O. Dulac, 1994 [10], F. Besag et al., 2000 [11], L. Frank et al., 1997 [12], в нашем исследовании Ламотрин купировал и значительно снижал частоту генерализованных судорожных приступов, возникших на фоне посттравматической эпилепсии; 2) фокальные же приступы оказались наименее чувствительными к терапии Ламотрином, что согласуется с данными E. Schlumberger и соавт., 1992 [13].

Клиническая эффективность Ламотрина сочеталась с позитивными изменениями ЭЭГ. Исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ, особенно заметное

при генерализованном эпилептическом синдроме, было зафиксировано у 59,1 % больных. У 31,2 % пациентов отмечалось уменьшение индекса медленных волн.

*Пример.* Пациентка А., 1983 г. р. находилась на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении ХГКБСНМП им. проф. А. И. Мещанинова с диагнозом: Тяжелая ЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Субарахноидальное кровоизлияние. Коровые контузионные очаги лобно-височных областей.

На рис. 4 приведены данные ее электроэнцефалографического исследования до и через 2 месяца терапии Ламотрином.

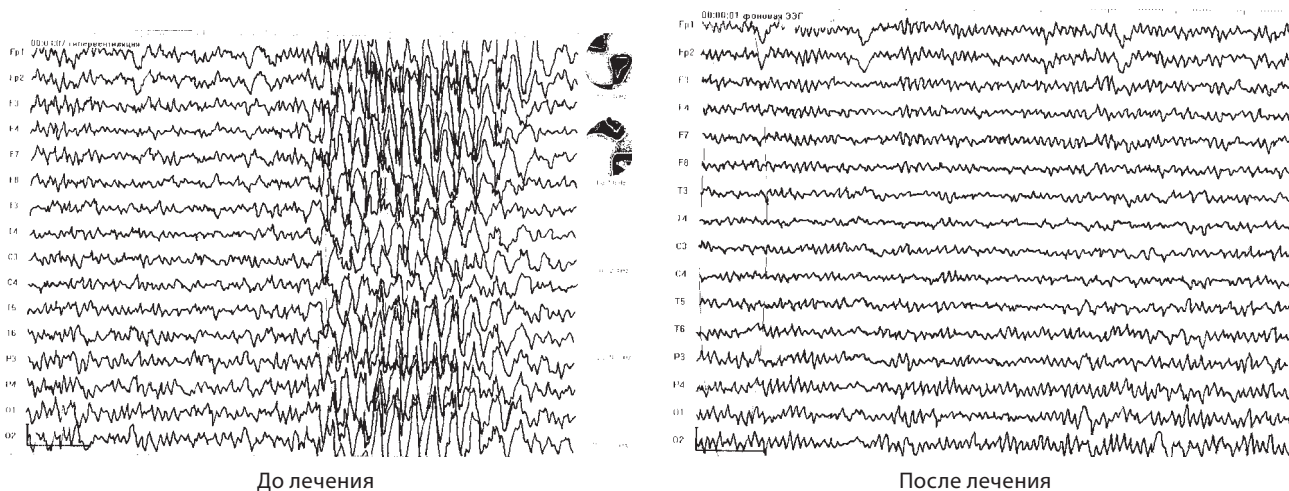


Рис. 4. ЭЭГ-динамика на фоне терапии Ламотрином

На рис. 5 представлена зависимость клинических проявлений от длительности проведенной терапии. Как видно из данного графика, регресс симптоматики отмечался уже через 1 месяц лечения, однако наибольший терапевтический эффект отмечался все-таки после полного курса лечения, т. е. через 2 месяца.

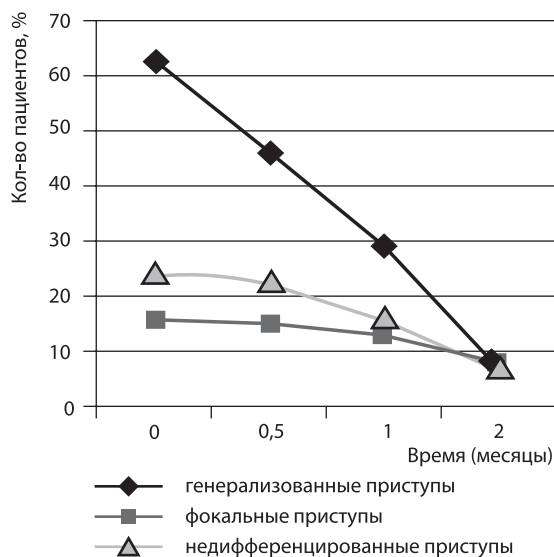


Рис. 5. Зависимость клинических проявлений от длительности терапии Ламотрином

Как и при применении любых препаратов, при терапии ламотрином также отмечались побочные эффекты. Они были зарегистрированы у 32,5 % больных и наиболее часто проявлялись в виде аллергических реакций (18,1 %) и нарушений со стороны ЦНС (11,6 %) (рис. 6). Аллергические реакции проявлялись кожной сыпью с зудом, локализованной в области верхних конечностей и на грудной клетке, а также ознобоподобным состоянием. Нарушения со стороны ЦНС были выражены диссомнией, возбуждением и умеренной головной болью.

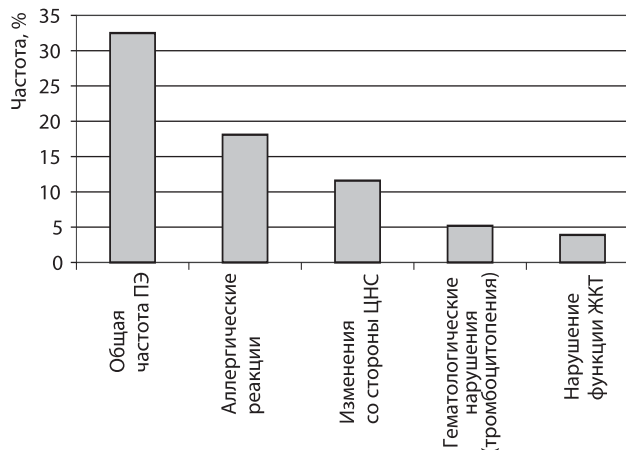


Рис. 6. Побочные эффекты при терапии Ламотрином

Необходимость отмены ламотрина при появлении побочных эффектов возникла у 15,2 % больных, принимающих препарат. Абсолютным показанием к моментальной отмене Ламотрина была тромбоцитопеническая пурпура; относительными показаниями — кожная сыпь и нарастающая тромбоцитопения. Этим больным была назначена антигистаминная терапия и потребовалась полная отмена препарата. В остальных случаях побочные эффекты исчезали при снижении дозы препарата или были выражены минимально, без снижения качества жизни пациентов. При этом степень выраженности и характер побочного эффекта позволяли продолжать лечение при условии хорошего терапевтического эффекта.

Подводя итоги, можно сделать следующие выводы.

1. Назначение Ламотрина необходимо начинать в остром периоде тяжелой ЧМТ с лечебно-профилактической целью, не дожидаясь возникновения посттравматической эпилепсии.

2. Ламотрин эффективен при лечении и профилактике всех видов эпилептических приступов вследствие ЧМТ.

3. Ламотрин наиболее эффективен при лечении генерализованных эпилептических приступов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о необходимости назначения Ламотрина в остром периоде тяжелой ЧМТ, а также демонстрируют эффективность терапии Ламотрином у пациентов с посттравматической эпилепсией. Это позволяет рассматривать данный препарат как средство выбора в лечении подобных последствий тяжелой ЧМТ.

#### Список литературы

1. Трофимов А. О., Фраерман А. П., Муромская О. В. Использование ламиктала у пострадавших с посттравматической эпилепсией // Матер. юбилейной всероссийской науч.-практ. конф. «Поленовские чтения». — СПб., 2006. — С. 292—293.
2. Духовской А. Э., Варешнюк Е. В. Симптоматические эпилепсии у детей, диагностика и лечение // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 1 (46). — С. 69—72.
3. Карлов В. А. III Европейский конгресс по эпилептологии // Неврологический журнал. — М., 1999. — № 1. — С. 56—60.
4. Гусев Е. И., Гречко В. Е., Бурд Г. С. Нервные болезни. — М.: Медицина, 1988. — 640 с.
5. Laake J. H., Slyngstad T. A., Haug F.-MS., Ottersen O. P. Glutamine from glial cells is essential for the maintenance of the nerve terminal pool of glutamate: immunological evidence from hippocampal slice cultures // J. Neurochem. — Vol. 65. — P. 871—881.
6. Stone T. W., Addae J. I. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection // Eur. J. Pharmacol. 2002. — 447. — P. 285—296.
7. Peltola J; Laaksonen J; Haapala AM; Hurme M. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels // Seizure. 2002; 11(1) // <http://www.medscape.com/medline>

8. Mircea Optica. Cytokines in the nervous system with emphasis on interleukin-1 receptor-mediated activity. — Stockholm: Karolinska university press, 2005. — P. 11—13.

9. Lourdes Lorigados Pedre, Lillia Morales Chac, Nancy Pavyn Fuentes. Alteraciones inmunológicas en pacientes epilépticos asociadas a la localización del foco epileptogénico // Rev. Neurol. — Vol. 39 Num. 02 P6g. 0101 Fecha de publicación: 16/07/2004.

10. Dulac O. The use of Lamotrigine in Children. Rev Contemporary Pharmacotherapy. — 1994; 5: 133—9.

11. Besag FM et al. Successful re-introduction of Lamotrigine after initial rash // Seizure. — 2000; 9(4): 282—6.

12. 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 Neurology. — 1997; 42(3): 295—304.

13. Schlumberger E, Chavez F, Dulac O, Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in epilepsy // Seizure. — 1992; 1 (Suppl. 3): 9—21.

*Надійшла до редакції 16.02.2007 р.*

#### **I. А. Григорова, А. Е. Духовський, Н. С. Куфтеріна** **Терапевтичні можливості Ламотрина під час лікування** **посттравматичної епілепсії**

*Харківський державний медичний університет  
Харківська МКЛ швидкої та невідкладної допомоги  
(Харків)*

В роботі подані результати дослідження терапевтичних можливостей Ламотрина. Авторами наведені дані обстеження 105 осіб з різними періодами важкої ЧМТ та розвитком посттравматичної епілепсії. Отримані дані дозволили дослідникам рекомендувати призначення Ламотрина в гострому періоді важкої ЧМТ, не чекаючи виникнення посттравматичної епілепсії. Також був виявлений ефект даного препарату під час лікування та профілактики всіх видів епілептичних нападів, що виникли внаслідок ЧМТ, а також ефективність Ламотрина під час лікування генералізованих епілептичних нападів. Переконаливо доведено, що Ламотрин є засобом вибору під час лікування наслідків важкої ЧМТ.

#### **I. A. Grigoroza, A. E. Duhovs'ky, N. S. Kufterina** **Therapeutic possibility of Lamotrine in treatment** **of posttraumatic epilepsy**

*Kharkiv State medical University  
The Kharkiv city hospital speed and first aid  
(Kharkiv)*

In the work was presented the results of research the therapeutic possibility of Lamotrine. It was examined 105 persons with different periods of grave craniocerebral injury (CCI) and the development of posttraumatic epilepsy. These facts allowed to recommend the Lamotrine prescription in acute period of grave CCI not waiting the beginning of posttraumatic epilepsy. And also it was revealed the effect of such preparation in treatment and prophylaxis of all types the epileptic attack with occurred in consequence of CCI and also effectiveness of Lamotrine in treatment of generalize attacks. It was proved that Lamotrine is the choice agent in treatment the aftereffect of grave CCI.