

УДК 616.853:616.8-085.2/.3

КОЛЕСНИК Е.А., БЕЛЯЕВ А.А., МУРАТОВА Т.Н., СОН А.С.  
Кафедра нейрохирургии и неврологии  
Одесский национальный медицинский университет

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭПИЛЕПТАЛА® У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

**Резюме.** В статье рассматриваются принципы терапии посттравматической эпилепсии. Золотым стандартом лечения этого заболевания является монотерапия с учетом снижения риска развития побочных эффектов, повышения комплайенса, экономической выгоды пациента. Среди противоэпилептических препаратов в числе препаратов первой линии как при парциальных, так и при генерализованных эпилептических приступах рассматривается ламотриджин. Из препаратов ламотриджина, которые имеются на фармацевтическом рынке Украины, хорошо зарекомендовал себя Эпилептал®.

**Ключевые слова:** посттравматическая эпилепсия, антиконвульсанты, Эпилептал® (ламотриджин).

Эпилепсия — хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание головного мозга, проявляющееся повторяющимися судорожными, несудорожными и/или психопатологическими пароксизмами в результате чрезмерных нейронных разрядов, а также нередко изменениями личности [5]. Посттравматическая эпилепсия является следствием черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и относится к локализованно-обусловленным формам эпилепсии [3]. Во всем мире ЧМТ является основной идентифицированной причиной симптоматической эпилепсии в молодом возрасте. ЧМТ остается актуальной проблемой медицины, приобретая новые характеристики. По данным ВОЗ, ежегодно количество ЧМТ в мире увеличивается минимум на 2 %, составляя 35–40 % в структуре травматических повреждений [3]. Посттравматическая эпилепсия развивается у 11–20 % больных, перенесших ЧМТ [8, 9, 16]. Несмотря на то, что лечение 70–80 % больных эпилепсией успешно проводится одним из более чем 20 препаратов, у 20–30 % отмечаются малокурабельные, неконтролируемые приступы либо выраженные побочные эффекты противоэпилептической терапии [14]. Монотерапия сегодня остается золотым стандартом лечения эпилепсии [2]. При монотерапии существенно снижается риск развития побочных эффектов, упрощается соблюдение больным рекомендованного дозового режима, лечение является экономически более доступным [4, 7, 19, 22]. Поэтому принятая стратегия лечения эпилепсии предполагает первоначальную монотерапию базовым противоэпилептическим препаратом (ПЭП), медленное повышение его дозы до клинически эффективной; затем переход к альтернативной монотерапии другим базовым

ПЭП или новым антиконвульсантом и только потом, в случае неэффективности, применение комбинированной терапии двумя ПЭП [6, 10, 17]. Современный перечень ПЭП включает в себя препараты первого поколения (фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид), второго поколения (карбамазепин, вальпроаты, клоназепам) и препараты нового поколения (фелбамат, фосфенитоин, тиагабин, леветирацетам, прегабалин, окскарбамазепин, вигабатрин).

Одним из наиболее эффективных и широко применяемых во всем мире антиконвульсантов нового поколения является ламотриджин. Ламотриджин, созданный для применения при рефрактерной (резистентной, устойчивой к воздействию трех и более противоэпилептических средств) эпилепсии, первоначально использовался в качестве дополнительного средства при парциальных, тонико-клонических приступах, недостаточно контролируемых другими противоэпилептическими препаратами [11, 14]. В дальнейшем была установлена эффективность ламотриджина у пациентов с синдромом Леннокса — Гасто, парциальными и генерализованными пароксизмами (тонико-клоническими, миоклоническими, тоническими, атоническими, абсансами), в ряде случаев — как средства монотерапии [11–13, 15, 20]. В настоящее время, согласно рекомендациям Американской академии неврологии и Американского общества по изучению эпилепсии, при выборе конкретного средства для лечения пациентов с впервые выявленной эпилепсией новые ПЭП (и в первую очередь ламотриджин) рассматриваются наравне с конвенционными препаратами, при этом данный выбор должен основываться на индивидуальных особенностях конкретного пациента

[14]. В целом, согласно современным представлениям, выбор в пользу ламотриджина должен быть сделан у пациентов с фармакорезистентностью к традиционным ПЭП либо в случаях, когда назначение последних невозможно или нежелательно:

— вследствие наличия противопоказаний к их применению или плохой переносимости;

— при риске негативного перекрестного взаимодействия с другими, параллельно применяемыми лекарственными препаратами (особенно оральными контрацептивами);

— у женщин в детородном возрасте [21].

Эффективность и безопасность ламотриджина при лечении эпилепсии были подтверждены в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых сравнительных исследований. Важнейшим выводом из них являлось заключение о значительной широте терапевтического спектра препарата, то есть его эффективности при всех типах припадков и большинстве клинических форм эпилепсии [18, 23].

В настоящее время в клинической практике используется значительное количество генерических препаратов ламотриджина, что позволяет сделать лечение эпилепсии более доступным (особенно учитывая необходимость длительных сроков проведения противоэпилептической фармакотерапии). Однако, с другой стороны, повышается вероятность снижения терапевтической эффективности и риск развития осложнений вследствие разного качества генериков. В связи с этим вопрос выбора адекватного, высококачественного и максимально доступного генерического ламотриджина приобретает особое значение [1].

Среди препаратов ламотриджина на фармацевтическом рынке Украины появился отечественный препарат Эпилептал®, выпускаемый в форме таблеток 25, 50 и 100 мг, что позволяет максимально индивидуализировать терапию с учетом формы заболевания, возраста, сопутствующей патологии, а также оптимизировать процесс титрования дозы и в итоге облегчает достижение комплаенса в процессе лечения. Эпилептал® полностью соответствует всем европейским стандартам качества и в то же время является одним из наиболее экономически доступных препаратов ламотриджина, что с учетом длительного приема ПЭП приобретает особое значение для пациентов.

**Целью** настоящего исследования явилось уточнение клинической безопасности и эффективности применения отечественного ламотриджина (Эпилептал®) для лечения посттравматической эпилепсии.

## Материалы и методы

Обследовано 56 больных посттравматической эпилепсией в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст  $34,3 \pm 5,7$  года), с длительностью заболевания не менее 2 лет (в среднем  $6,4 \pm 2,6$  года), которые принимали ламотриджин других производителей на протяжении не менее 1 года в качестве монотерапии (в среднем  $4,5 \pm 1,5$  года) в дозировке от 150 до 250 мг/сут. Диагноз был установлен на основе клинических и дополнительных данных согласно Международной классификации эпилепсии (1989), тип эпилептических приступов определяли по действующей

Международной классификации (1981). Всем пациентам проводили клиническое неврологическое обследование, электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование, магнитно-резонансную (МРТ) и/или компьютерную томографию (КТ) для верификации органических изменений головного мозга.

В ходе исследования пациенты были переведены с шагом 25 мг в 3 дня на прием исследуемого препарата ламотриджина (Эпилептал®) в дозе, соответствующей принимаемой ранее. После пошагового перевода на Эпилептал® пациенты исследуемой группы в течение 1 месяца принимали Эпилептал®. Нами проводился анализ частоты и характера припадков, побочных эффектов и их выраженности, а также сравнительная оценка с течением заболевания до перехода на прием исследуемого препарата. Проводили также оценку изменений ЭЭГ у пациентов до перевода на Эпилептал®, после достижения нужной дозы и через 1 месяц приема Эпилептала®. Переносимость и безопасность препарата оценивали на основании жалоб пациентов и общих анализов крови и мочи.

## Результаты исследования и обсуждение

У пациентов группы исследования до начала приема препаратов ламотриджина в 28,5 % случаев (16 больных) были первично-генерализованные припадки, в 71,5 % (40 больных) — парциальные припадки и парциальные припадки с вторичной генерализацией. С частыми эпилептическими припадками до начала приема препаратов ламотриджина было 21 (37,5 %), с припадками средней частоты — 27 (48,2 %) и с редкими приступами — 8 (14,3 %) больных. После начала приема ламотриджина (не менее чем за 2 года до перевода на Эпилептал®) урежение приступов на 50 % наблюдалось у 24 (42,9 %), урежение приступов на 75 % — у 19 (33,9 %), медикаментозная ремиссия — у 13 (23,2 %) больных. Замена ламотриджина других производителей на Эпилептал® у всех пациентов с 50% урежением приступов и у всех пациентов с урежением приступов на 75 % не привела к учащению или утяжелению эпилептических приступов, не было также необходимости в увеличении принимаемых доз. В группе пациентов с медикаментозной ремиссией перевод на Эпилептал® не сопровождался изменением частоты и тяжести припадков, то есть сохранялась медикаментозная ремиссия. Таким образом, эффективность Эпилептала® была такой же, как и при приеме ламотриджина других производителей.

У большинства пациентов на ЭЭГ регистрировались умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга — дезорганизованный тип ЭЭГ с замедлением основной активности в области структурного дефекта (по данным МРТ или КТ) с периодическими вспышками эпилептиформной активности в виде острых волн, спайков с тенденцией к вторично-билатеральной синхронизации. Замена ламотриджина на Эпилептал® привела к положительному изменению ЭЭГ-показателей у пациентов.

Побочные эффекты регистрировались во время каждого визита в течение всего периода лечения. У одного пациента (1,8 %) наблюдалось головокружение и еще у одного (1,8 %) — незначительная сонливость, у двух

(3,6 %) больных в первые дни приема — тошнота. Все побочные эффекты имели легкий характер и проходили к концу первой — началу второй недели и не требовали изменения лечения. Эпилептал® показал сходную переносимость с другими ламотриджинами.

## Выводы

1. Препарат Эпилептал® является эффективным средством в качестве монотерапии посттравматической эпилепсии.

2. Перевод пациентов с других ламотриджин на препарат Эпилептал® поддерживает достигнутую медикаментозную ремиссию, увеличивая приверженность пациентов в связи с более выгодными фармакоэкономическими показателями.

3. Переносимость Эпилептала® была хорошей, поэтому препарат может быть рекомендован в терапии посттравматической эпилепсии.

## Список литературы

1. Бурчинский С.Г. Ламиктал: новые перспективы применения в психиатрической практике / С.Г. Бурчинский // *Архів психіатрії*. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 170-173.
2. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии / М. Броди // *Международный неврологический журнал*. — 2005. — № 4. — С. 72-83.
3. Гусев Е.И. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации / Под ред. акад. РАМН, проф. Е.И. Гусева. — М.: Поматур, 2004. — 40 с.
4. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зенков, А.Г. Кириченко. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
5. Дубенко А.Е. Современные принципы лечения эпилепсии / А.Е. Дубенко // *Международный медицинский журнал*. — 1998. — № 1. — С. 69-72.
6. Дубенко А.Е. Эпилепсия у взрослых (диагностика и лечение) / А.Е. Дубенко и др. // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 215. — С. 14-15.
7. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня / В.А. Карлов // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2004. — Т. 104, № 8. — С. 28-34.
8. Лихтерман Л.Б. Современные подходы к диагностике и лечению черепно-мозговой травмы и ее последствий / Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов, А.Д. Кравчук // *Вопросы нейрохирургии*. — 1996. — № 1. — С. 35-37.

9. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов // *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. — М., 1998. — 126 с.

10. Марценковский И.А. Лечение эпилепсии / И.А. Марценковский // *Здоров'я України*. — 2004. — № 8. — С. 38-39.

11. Beran R.G. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalized epilepsy / R.G. Beran et al. // *Epilepsia*. — 1998. — Vol. 39. — P. 1329-1333.

12. Donaldson J.A. Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (the Lennox-Gastaut syndrome) / J.A. Donaldson, T.A. Glauser, L.S. Olberding // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38. — P. 68-73.

13. Erikson A.S. The efficacy of lamotrigine in children and adolescent with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study / A.S. Erikson, A. Nergardh, K. Hoppu // *Epilepsia*. — 1998. — Vol. 39. — P. 495-501.

14. French J.A. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / J.A. French et al. // *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — P. 1261-1273.

15. Guberman A. Essentials of clinical epilepsy / A. Guberman, J. Bruni. — Boston: Butterworth — Heinemann, 1999. — 207 p.

16. Hourse W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contribution of population-based studies from Rochester, Minnesota / W.A. Hourse, J.F. Annegers, R.T. Kurland // *Mayo Clinic Proceedings*. — 1996. — Vol. 71. — P. 576-586.

17. Kwan P. Effectiveness of first antiepileptic drug / P. Kwan, M.J. Brodie // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42. — P. 1255-1260.

18. Matsuo F. Lamotrigine / F. Matsuo // *Epilepsia*. — 1999. — Vol. 40, Suppl. 5. — P. 30-36.

19. Meldrum B. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs / B. Meldrum // *Epilepsia*. — 1996. — Vol. 37. — P. 4.

20. Motte J. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox — Gastaut syndrome / J. Motte et al. // *New England Journal of Medicine*. — 1997. — Vol. 337. — P. 1807-1812.

21. Sander J.W.A.S., Shorvon S.D. Epidemiology of the epilepsies // *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.* — 1996. — Vol. 61. — P. 433-443.

22. Stefan H. Recent advances in the diagnosis and treatment of epilepsy // H. Stefan et al. // *Eur. J. Neurol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 519-539.

23. Wong I.C.K. A pharmacoepidemiologic study of factors influencing the outcome of treatment with lamotrigine in chronic epilepsy / I.C.K. Wong et al. // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42. — P. 1354-1358.

Получено 05.03.12 □

Колесник О.О., Беляев А.О., Муратова Т.М., Сон А.С.  
Кафедра нейрохірургії і неврології  
Одеський національний медичний університет

### БЕЗПЕКА І ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕПІЛЕПТАЛУ® У ХВОРИХ ІЗ ПОСТТРАВМАТИЧНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ

**Резюме.** У статті розглядаються принципи терапії посттравматичної епілепсії. Золотим стандартом лікування цього захворювання є монотерапія з огляду на зниження ризику розвитку побічних ефектів, підвищення комплайенсу, економічної вигоди пацієнта. Серед протиепілептичних препаратів в числі препаратів першої лінії як при парціальних, так і при генералізованих епілептичних нападах розглядається ламотриджин. Серед препаратів ламотриджину, що є на фармацевтичному ринку України, добре зарекомендував себе Епілептал®.

**Ключові слова:** посттравматична епілепсія, антиконвульсанти, Епілептал® (ламотриджин).

Kolesnik Ye.A., Belyaev A.A., Muratova T.N., Son A.S.  
Department of Neurosurgery and Neurology  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

### SAFETY AND EFFICIENCY OF EPILEPTAL® IN PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC EPILEPSY

**Summary.** Principles of therapy of posttraumatic epilepsy are considered in the article. The gold standard of treatment of this disease is monotherapy in view of reducing of side effects risk, high compliance, economic benefit for patient. Among first-line antiepileptic drugs both in partial and generalized epileptic attacks lamotrigine is used. Among lamotrigine preparations presented on the pharmaceutical market of Ukraine, Epileptal® has shown good results.

**Key words:** posttraumatic epilepsy, antiepileptic drugs, Epileptal® (lamotrigine).