



Швейцарські стандарти якості



Нова форма випуску

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг

Таблетки дисперговані

UA-LAMO-IMP-022020-015

Коротка інструкція для медичного застосування препарату містить ЛАМОТРИН® 25, 50, 100

Діюча речовина. Ламотридин. 1 таблетка диспергована містить 25, 50 або 100 мг ламотридину. **Лікарська форма.** Таблетки дисперговані. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09. **Фармакологічні властивості.** Ламотридин — це протисудорожний препарат, механізм дії якого пов'язаний із блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та з тривалим надмірним вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). **Показання.** Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса — Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса — Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотридином. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполарні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у пацієнтів із біполарними розладами. **Протипоказання.** Ламотридин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотридину або будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, головний біль, нистагм, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. РП МОЗ України: № UA/14222/01/01, № UA/14222/01/02, № UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України № 105 від 03.03.2015. **Виробник:** Actavis ehf./Actavis ehf, Спесіфар С.А./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | Більвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Ю.И. Горанский, В.Н. Герцев
Одесский национальный медицинский университет

Клинические особенности применения ламотриджина при эпилепсии у беременных

С целью изучения имеющегося мирового опыта клинического применения ламотриджина как одного из наиболее часто назначаемых в настоящее время противоэпилептических препаратов женщинам с эпилепсией, в том числе в период беременности, а также предоставления практически значимых рекомендаций по особенностям его применения практикующим неврологам, нами проведен информационный поиск статей и абстрактов в базах данных MEDLINE, The Cochrane Library, Google Scholar по состоянию на 31.12.2019 г. с использованием ключевых слов: «safety», «antiepileptic drugs», «epilepsy», «pregnancy», «lamotrigine», «seizures», «congenital abnormalities». Установлено, что ламотриджин — один из наиболее безопасных препаратов для лечения эпилепсии у женщин. Изучены особенности его применения и представлены пять наиболее важных, с нашей точки зрения, клинических рекомендаций, позволяющих оптимизировать проводимую терапию: постепенный переход на монотерапию ламотриджином на этапе планирования беременности, прием фолиевой кислоты в высоких дозах (5 мг) в период от 3 мес до зачатия до конца I триместра беременности, регулярный клинический осмотр и мониторинг содержания препарата в плазме крови, корректирование доз ламотриджина в каждый триместр беременности и снижение дозы после родов, избегание грудного вскармливания новорожденного с тщательным соотношением потенциальной пользы и возможного риска развития побочных эффектов.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, ламотриджин, безопасность, клинические рекомендации.

Введение

Проблема лечения эпилепсии остается одной из наиболее актуальных в современной медицине. Распространенность эпилепсии в развитых странах составляет 5–10 случаев на 1000 населения. В странах СНГ распространенность заболевания варьирует от 0,96 до 10 случаев на 1000 человек населения (Vanerjee P.N., 2009; Voitiuk A.A., 2019). Эпилепсия — одно из наиболее частых и серьезных неврологических заболеваний, занимающее третье место среди органических заболеваний головного мозга. Не отмечается существенных гендерных различий в заболеваемости эпилепсией у взрослых, она незначительно преобладает у мужчин, за некоторыми исключениями, такими как ювенильная миоклоническая эпилепсия и абсансная эпилепсия, которые чаще отмечают у женщин (Hauser W.A. et al., 1993; Waaler P.E. et al., 2002; Kotsopoulos I.A.W. et al., 2002). Однако в пубертатный период и в возрасте до 30 лет распространенность эпилепсии существенно выше у женщин, кроме того, некоторые генетические нарушения с ассоциированной эпилепсией (например синдром Ретта и синдром Айкарди) и эпилептические припадки в период беременности могут возникать только у женщин (Benzeer A. et al., 2018).

Для эпилепсии у женщин характерен целый ряд дополнительных проблем, связанных с репродуктивной функцией: менструальным циклом, сексуальным развитием, фертильностью, контрацепцией, а также беременностью, родами, лактацией и менопаузой (Drislane F.W. et al., 2002; Reddy D.S., 2004; Herzog A.G., 2006; Boggs J.G., Benbadis S.R., 2014). Они возникают вследствие того, что эпилепсия сама по себе и воздействие противоэпилептических препаратов (ПЭП) комплексно влияют на репродуктивную систему, что приводит к снижению фертильности у женщин и мужчин, а также вызывает различные эндокринные расстройства. Выявлена тесная временная связь между пароксизмальными эпилептиформными разрядами и патологическими нарушениями секреции пролактина и лютеинизирующего гормона (Drislane F. et al., 1994). В последние годы появились работы, посвященные проблемам в сексуальной сфере женщин с эпилепсией. Выявлено, что значительная часть женщин с эпилепсией испытывают сексуальную дисфункцию различной степени выраженности (Harden C., 2008).

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных неврологических состояний в период беременности с распространенностью 0,5–1% (Edey S. et al., 2014). Например только в Великобритании ежегодно рождаются 2500 детей от женщин с эпилепсией (UK Epilepsy and Pregnancy Register, 2016). Около 1/3 женщин с эпилепсией находятся в репродуктивной возрастной группе (Adab N., Chadwick D.W., 2006).

Цель — изучить имеющийся мировой опыт клинического применения ламотриджина для лечения эпилепсии у женщин, в том числе в период беременности, а также представить наиболее важные практически значимые рекомендации по его применению.

Объект и методы исследования

Для изучения безопасности применения ПЭП, в частности ламотриджина, как одного из наиболее часто назначаемых в настоящее время женщинам с эпилепсией, нами проведен поиск статей и абстрактов по базам данных MedLine, The Cochrane Library, Google scholar по состоянию на 31.12.2019 г. с использованием ключевых слов «safety», «antiepileptic drugs», «epilepsy», «pregnancy», «lamotrigine», «seizures», «congenital abnormalities». Найдено 476 статей и абстрактов, из которых отобран 31 источник, наиболее соответствующий критериям поиска и поставленным целям и задачам.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что применение ПЭП оказывает определенное негативное влияние на формирование и развитие плода и ребенка. Известно, что риск больших врожденных пороков развития значительно возрастает при применении нескольких ПЭП. Ряд метаанализов результатов беременности после политерапии ПЭП показал, что применение нескольких препаратов связано с более высоким уровнем больших врожденных пороков развития, варьирующим в диапазоне 16,8–6,0% (против 3,7% для монотерапии) (Morrow J. et al., 2006).

В то же время и при монотерапии не все ПЭП имеют одинаковый профиль безопасности в отношении возникновения пороков развития у детей, что продемонстрировано J. Weston и соавторами (2016). Установлено, что у детей, подвергшиеся воздействию карбамазепина, отмечали более высокий риск развития пороков развития, чем у детей, рожденные от женщин без эпилепсии (n=1367 и 2146 соответственно; отношение рисков (ОР) 2,01) и женщин с нелеченной эпилепсией (n=3058 и 1287 соответственно; ОР 1,50). Дети, подвергшиеся воздействию фенобарбитала, имели более высокий риск возникновения пороков развития, чем дети, рожденные от женщин без эпилепсии (n=345 и 1591 соответственно; ОР 2,84). Дети, подвергшиеся воздействию фенитоина, имели повышенный риск возникновения пороков развития по сравнению с детьми, рожденными женщинами без эпилепсии (n=477 и 987 соответственно; ОР 2,38) и женщинами с нелеченной эпилепсией (n=640 и 1256 соответственно; ОР 2,40). Дети, подвергшиеся воздействию топирамата, имели повышенный риск развития уродств по сравнению с детьми, рожденными женщинами без эпилепсии (n=359 и 442 соответственно; ОР 3,69). Дети, подвергшиеся воз-

действию вальпроата, имели более высокий риск возникновения пороков развития по сравнению с детьми, рожденными женщинами без эпилепсии ($n=467$ и 1936 соответственно; ОР $5,69$) и женщинами с нелеченной эпилепсией ($n=1923$ и 1259 соответственно; ОР $3,13$), в связи с этим большинство исследователей настоятельно рекомендуют замену вальпроата другими ПЭП (Harden C. L. et al., 2009a; b; c; Christensen J. et al., 2013; Dupont S., 2018).

J. Weston и соавторами (2016) не выявлено повышенного риска возникновения серьезных пороков развития при применении ламотриджина. Габапентин, леветирацетам, окскарбазепин, примидон и зонисамид не были связаны с повышенным риском, однако данных об этих препаратах проанализировано значительно меньше. Сделан вывод о том, что леветирацетам и ламотриджин — ПЭП с наиболее низким риском развития перинатальной патологии, а также о необходимости получения и изучения дополнительных материалов о риске возникновения отдельных типов пороков развития.

J. Burch, A. Ciarroni (2019) оценивали частоту врожденных пороков развития у детей, связанных с применением ламотриджина, в сравнении с карбамазепином, габапентином, леветирацетамом, окскарбазепином, фенобарбиталом, фенитоином, топираматом, зонисамидом и вальпроатом; ни в одном исследовании не проводили сравнения ламотриджина с примидоном. Основные пороки развития были редкими, чаще всего отмечены при применении вальпроата (8% детей), фенитоина (7%) и фенобарбитала (6%); данные для ламотриджина варьировали в пределах $1,8$ – $3,5\%$. В абсолютных числах наибольшее снижение отмечено при сравнении в группе ламотриджина и вальпроата (23 и 83 на 1000 новорожденных соответственно), фенитоином (35 и 66 на 1000 новорожденных соответственно) и фенобарбиталом (18 и 55 на 1000 новорожденных соответственно). Оценивали пороки развития нервной трубки, сердца, орофациальной расщелины/черепно-лицевой области и скелета/конечностей; аналогично наиболее высокие показатели отмечены в группе вальпроата, фенитоина и фенобарбитала, хотя показатели составили $\leq 4\%$ во всех группах во всех сравнениях.

В связи с широким применением в нашей стране относительно нового препарата — леветирацетама, актуально сравнение безопасности применения ламотриджина именно с ним.

В отношении развития больших мальформаций при сравнении с леветирацетамом в трех исследованиях с участием 4792 новорожденных не выявлено статистически значимых различий между группами (ОР $0,62$): пороки отмечены у 14 и 23 на 1000 новорожденных в группе леветирацетама и ламотриджина соответственно (Weston J. et al., 2016). В отношении развития дефекта нервной трубки также не выявлено статистически значимой разницы между группами (ОР $1,59$) (дефект отмечен у 2 и 1 на 1000 новорожденных соответственно). В отношении развития пороков сердца тоже не выявлено статистически значимой разницы между группами (ОР $0,86$) (4 и 4 на 1000 новорожденных соответственно). В отношении риска орофациальных и краниофациальных мальформаций не отмечено статистически значимой разницы между группами (ОР $0,59$) (1 и 1 на 1000 новорожденных соответственно). В отношении риска развития деформаций скелета и конечностей не отмечено статистически значимой разницы между группами (ОР $0,82$) (1 и 1 на 1000 новорожденных соответственно).

Вместе с тем отметим, что ни одно из исследований не было рандомизированным контролируемым и все они классифицированы как имеющие высокий риск отклонений и высокий или неясный риск слепой оценки результатов. Кроме того, подробности схем, используемых для каждого ПЭП, не сообщали, что затрудняет оценку обобщения результатов для нужд клинической практики.

Помимо низкого риска возникновения пороков развития, ламотриджин также имеет благоприятный профиль воздействия на течение и исходы беременности в целом. В работе G. Pariente и соавторов проведен системный обзор и метаанализ, не выявивший связи между пренатальной монотерапией ламотриджином и повышенной частотой врожденных дефектов и другими состояниями, связанными с неблагоприятными исходами беременности (Pariente G. et al., 2017). Проанализировано в общей сложности 21 исследование, описывающее исходы беременности и частоту врожденных пороков развития. По сравнению с контрольными группами, подобранными по заболеванию ($n=1412$), и здоровой группой контроля ($n=774$ – 571) внутриутробное воздействие монотерапии ламотриджином было связано со значительным снижением частоты врожденных дефектов (отно-

шение шансов (ОШ) $1,15$ и $1,25$ соответственно). Не установлено повышения частоты выкидышей, мертворожденных, преждевременных родов и меньшей массы тела новорожденных для гестационного возраста после внутриутробного воздействия ламотриджином по сравнению с общей популяцией. Также внутриутробное воздействие монотерапии ламотриджином не было связано с повышением частоты врожденных дефектов по сравнению с внутриутробным воздействием карбамазепина, и отмечено, что ламотриджин статистически значительно менее тератогенен, чем вальпроевая кислота ($n=12,958$ и $10,748$; ОШ $0,84$ и ОШ $0,32$ соответственно).

Кроме влияния на непосредственные исходы беременности исследователи оценивали влияние ламотриджина и на дальнейшее развитие детей. R. Bromley и соавторы (2014) изучали результаты внутриутробного воздействия ПЭП, в том числе ламотриджина, на дальнейшее психомоторное развитие детей. В работу включено 22 проспективных когортных исследования и 6 исследований на основе регистра. В результате выявлено, что коэффициент развития был ниже у детей, подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=50$), чем у детей, рожденных женщинами без эпилепсии ($n=79$); средняя абсолютная разница (САР) $-5,58$. Коэффициент развития детей, подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=163$), также был ниже по сравнению с детьми женщин с нелеченной эпилепсией ($n=58$) (САР $-7,22$; 95% доверительный интервал (ДИ) $12,76$ – $1,67$; $p=0,01$). Однако дальнейший анализ с использованием модели случайных эффектов показал, что эти результаты обусловлены изменчивостью в исследованиях и что не отмечено значимой связи с карбамазепином. Коэффициент интеллекта (IQ) детей старшего возраста, подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=150$), был не ниже, чем у детей, рожденных женщинами без эпилепсии ($n=552$) (САР $-0,03$; 95% ДИ $-3,08$ – $3,01$; $p=0,98$). Аналогичным образом дети, подвергшиеся воздействию карбамазепина ($n=163$), не были скомпрометированы с точки зрения IQ по сравнению с детьми женщин с нелеченной эпилепсией ($n=87$) (САР $1,84$; $p=0,36$). Коэффициент развития детей, подвергшихся воздействию вальпроата натрия ($n=123$), был ниже, чем детей женщин с нелеченной эпилепсией ($n=58$) (САР $-8,72$; $p=0,002$). IQ детей, подвергшихся воздействию вальпроата ($n=76$), был ниже, чем рожденных женщинами без эпилепсии ($n=552$) (САР $-8,94$; $p<0,00001$). Дети, подвергшиеся воздействию вальпроата ($n=89$), также имели более низкий IQ, чем дети, рожденные женщинами с нелеченной эпилепсией ($n=87$) (САР $-8,17$; $p=0,0005$). Что касается сравнения препаратов, у детей младшего возраста не выявлено значимой разницы в коэффициенте развития детей, подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=210$) по сравнению с вальпроатом ($n=160$) (САР $4,16$; $p=0,06$). Однако IQ детей, подвергшихся воздействию вальпроата ($n=112$), был значительно ниже, чем у подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=191$) (САР $8,69$; $p<0,00001$). IQ детей, подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=78$), по сравнению с ламотриджином ($n=84$) достоверно не отличался (САР $-1,62$; $p=0,41$). Не отмечено значимых различий в коэффициенте развития детей, подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=172$) по сравнению с фенитоином ($n=87$) (САР $3,02$; $p=0,28$). Интеллектуальные способности детей, подвергшихся воздействию карбамазепина ($n=75$), не отличались от таковых, подвергшихся воздействию фенитоина ($n=45$) (САР $-3,30$; $p=0,16$). IQ был значительно ниже у детей, подвергшихся воздействию вальпроата ($n=74$), по сравнению с ламотриджином ($n=84$) (САР $-10,80$; $p<0,00001$). Коэффициент развития был выше у детей, подвергшихся воздействию фенитоина ($n=80$), по сравнению с вальпроатом ($n=108$) (САР $7,04$; $p=0,04$). Аналогичным образом IQ был выше у детей, подвергшихся воздействию фенитоина ($n=45$), по сравнению с вальпроатом ($n=61$) (САР $9,25$; $p<0,0001$). О дозозависимом влиянии вальпроата сообщали в шести исследованиях, причем более высокие дозы (≥ 800 – 1000 мг/сут) ассоциировались с худшим когнитивным исходом у ребенка. Не выявлено убедительных доказательств эффекта дозы для карбамазепина, фенитоина или ламотриджина. В результате проведенной работы сделан вывод о снижении IQ в группе, подвергшейся воздействию вальпроата, достаточном для того, чтобы повлиять на образование и профессиональные результаты в дальнейшей жизни.

A.A. Veroniki и соавторами (2017) проведен системный обзор и метаанализ влияния ПЭП на развитие нервной системы младенцев/детей, подвергшихся воздействию указанных препаратов в период беременности или кормления грудью. Проводили систе-

матический обзор и метаанализ сети байесовских случайных эффектов. Изучена информация из баз данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановского центрального регистра контролируемых испытаний до 27.04.2017 г. В целом оценивали 29 когортных исследований, в том числе 5100 младенцев/детей. Монотерапия и политерапия ПЭП включала первое поколение (карбамазепин, клоазам, клоназепам, этосуксимид, фенобарбитал, фенитоин, примидон, вальпроат) и новые поколения ПЭП (габалентин, ламотриджин, леветиритацетам, окскарбазепин, топирамат, вигабатрин). Женщины с эпилепсией, которые не получали ПЭП в период беременности или кормления грудью, служили контрольной группой. Как первичные исходы изучались задержка когнитивного развития и аутизм/диспраксия. Дефицит внимания с гиперактивностью, задержка речевого развития, судороги у новорожденных, задержка психомоторного развития и социальные нарушения оценивались как вторичные исходы. Сетевой метаанализ по задержке когнитивного развития (11 когортных исследований, 933 ребенка, 18 процедур) выявил, что среди всех ПЭП только вальпроат был статистически значимо связан с большим количеством детей, имевших задержку развития когнитивных функций по сравнению с контрольной группой (ОШ=7,40). Сетевой метаанализ по аутизму (5 когортных исследований, 2551 ребенок, 12 процедур) выявил, что окскарбазепин (ОШ 13,51), вальпроат (ОШ 17,29), ламотриджин (ОШ 8,88) и ламотриджин + вальпроат (ОШ 132,70) были связаны со значительно более высоким риском развития аутизма по сравнению с контрольной группой. Проведя сетевой метаанализ по задержке психомоторного развития (11 когортных исследований, 1145 детей, 18 процедур), авторы выявили, что вальпроат (ОШ 4,16) и карбамазепин + фенобарбитал + вальпроат (ОШ 19,12) были связаны со значительно более высокой вероятностью возникновения психомоторной задержки по сравнению с группой контроля. Авторами сделан вывод о том, что вальпроат отдельно или в сочетании с другими ПЭП связан с наиболее высоким риском неблагоприятного влияния на развитие нервной системы по сравнению с контрольной группой. Применение окскарбазепина и ламотриджина были связаны с повышенным количеством развития случаев аутизма.

В то же время считают необходимым отметить, что методика проведения и результаты данных исследований являются до некоторой степени дискуссионными. S. Hjorth и соавторы (2019) указывают на методологические погрешности и нюансы оценки влияния медикаментозной терапии на развитие детей. Авторы констатируют, что в исследованиях, как правило, используется несколько критериев оценки результатов, включая диагностику и психометрические инструменты, выполненные медицинскими работниками, родителями или учителями для оценки развития ребенка, однако лишь в нескольких исследованиях адекватно сообщается о достоверности этих данных. Для того чтобы установить безопасность воздействия лекарственного средства на внутриутробное развитие, необходимо оценивать несколько областей развития нервной системы до подросткового возраста с использованием соответствующих исходных возрастных критериев. Требуется консенсус в отношении того, какие параметры следует использовать для каждой возрастной группы и каждой области развития. Пока данный консенсус не достигнут, констатируют авторы, исследователям рекомендуется в большей степени объединять различные источники данных в одном исследовании и помнить, что при принятии решения о том, какие результаты могут быть объединены, необходимо глубокое знание различных показателей и аспектов их применения.

Таким образом, суммируя приведенное выше, можно утверждать, что одним из наиболее безопасных препаратов для лечения эпилепсии у женщин является ламотриджин.

В то же время применение ламотриджина в клинической практике имеет особенности и нюансы. Как известно, ламотриджин — ПЭП класса фенилтриазина, химически не связанный с существующими ПЭП. Химическое название ламотриджина — 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин, его молекулярная формула $C_9H_7Cl_2N_5$, молекулярная масса — 256,091 г/моль. Механизм действия ламотриджина полностью не выяснен. Это триазин, который избирательно связывает натриевые каналы, стабилизируя пресинаптические мембраны нейронов и ингибируя высвобождение глутамата (Betchel N.T., Saadabadi A., 2019). Доказано также, что ламотриджин оказывает значительное влияние на другие нейротрансмиттеры,

такие как серотонин, норадреналин или дофамин (Verrotti A. et al., 2018). Считается, что ламотриджин может взаимодействовать с активными напряжениями кальциевыми каналами, способствуя его широкому диапазону активности. Исследования *in vitro* также показали, что ламотриджин ингибирует дигидрофолатредуктазу. Период полураспада ламотриджина — 29 ч.

Ламотриджин применяют для лечения в случае парциальных приступов, первичных генерализованных тонико-клонических приступов, биполярного расстройства I, синдрома Леннокса — Гасто, а также для лечения при острой биполярной депрессии, фибромиалгии, шизофрении и униполярной депрессии (Jansen A.C., Andermann E., 2007; Bendtsen L. et al., 2019; Brigo F. et al., 2019).

Ламотриджин может взаимодействовать с другими лекарственными средствами. Фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин и оланзапин повышают его метаболизм, что приводит к снижению уровня в плазме крови, тогда как вальпроевая кислота, сертралин и флуоксетин — ингибируют, что приводит к повышению уровня в плазме крови (Johannessen Landmark C., Patsalos P.N., 2010).

Ламотриджин изначально создавали как антагонист фолиевой кислоты и он фактически является слабым антагонистом фолиевой кислоты.

Имеются сообщения о статистически значимом повышении риска возникновения общих аномалий развития у детей, рожденных матерями, принимавшими ПЭП и фолиевую кислоту в дозе ниже 5 мг/сут (Kjaer D. et al., 2008; Morrow J.I. et al., 2009; Ban L. et al., 2015). Другие исследования не смогли показать положительного влияния фолиевой кислоты на снижение частоты основных врожденных мальформаций (Vajda F.J. et al., 2003; Vajda F.J. et al., 2004).

Долгосрочное наблюдение детей, рожденных от матерей с эпилепсией, которые применяли в качестве монотерапии ламотриджин, карбамазепин, фенитоин или вальпроат натрия в период беременности, показало, что по сравнению с не принимавшими фолиевую кислоту женщинами (101, 95% ДИ 98–104) средние IQ были выше у детей, родившихся от женщин, принимавших фолиевую кислоту в высоких дозах (108, 95% ДИ 106–111) ($p=0,0009$) (Meador K.J. et al., 2013). Таким образом, учитывая потенциальное положительное влияние фолатов на долгосрочные когнитивные результаты у детей, безопасность их приема и отсутствие доказательств неэффективности фолатов в предотвращении серьезных врожденных пороков развития, считается, что женщины, принимающие ПЭП, должны получать фолиевую кислоту в высоких дозах (5 мг) в период за 3 мес до зачатия и до конца I триместра беременности.

Известно, что концентрация ламотриджина в плазме крови снижается по мере прогрессирования беременности, поэтому рекомендуется регулярный клинический осмотр женщин, применяющих ламотриджин. Может потребоваться повышение дозы ламотриджина на основе мониторинга концентрации препарата в плазме крови или в соответствии с клинической реакцией для поддержания контроля над приступами, особенно на поздних сроках беременности. Дозы ламотриджина рекомендуется регулярно повышать в каждый триместр беременности и снижать дозу после родов (Vajda F.J. et al., 2013).

Особенность применения ламотриджина — медленное титрование дозы, необходимое для предотвращения серьезных, иногда катастрофических, побочных эффектов. Для достижения стабильной начальной дозы требуется 8 нед. Ввиду этого попытка заменить вальпроат на ламотриджин в I триместр установленной беременности позволяет осуществить переход слишком поздно, чтобы повлиять на развитие плода в I триместр. Схемы титрования доз разработаны после развития ряда серьезных побочных эффектов, отмеченных при быстром введении препарата, особенно в присутствии вальпроата. Режим медленного введения ламотриджина может начинаться с дозы 12,5 мг через день в течение 2 нед, затем дозы постепенно удваивают каждую неделю до достижения 200 мг/сут, поскольку при превышении этой дозы усиливается негативное влияние ламотриджина на развитие плода (Kaciogva I. et al., 2019).

Еще одна особенность применения ламотриджина — необходимость проведения лекарственного мониторинга у беременных. Проблема измерения уровня ПЭП в плазме крови является спорной (Vajda F.J., 2007). Большинство практикующих врачей не измеряют уровни ламотриджина в плазме крови. Исключение представляет беременность, когда эти измерения могут помочь стабилизировать достигнутые терапевтические уровни, корректируемые в каждый

триместр. Методы анализа уровней в плазме крови также общедоступны (Angelis-Stoforidis P. et al., 1999). Разработана следующая схема лекарственного мониторинга с использованием оптимальной целевой концентрации, определяемой перед беременностью и являющейся эталоном (Sabers A., 2011). Эталонная концентрация ламотриджина в плазме крови определяется до беременности или на ранней ее стадии, насколько это возможно. После зачатия концентрацию ламотриджина в плазме крови измеряют каждые 4 нед на протяжении всей беременности. Когда концентрация ламотриджина в плазме крови снижается ниже эталонной, дозу ламотриджина повышают на 20–25%. После родов концентрация ламотриджина в плазме крови должна измеряться в течение 1-й или 2-й недели, и если концентрация ламотриджина в плазме крови выше, чем эталонная, дозу ламотриджина снижают на 20–25% и процедуру повторяют до тех пор, пока не будет восстановлена эталонная концентрация. Согласно утверждению авторов вышеприведенной схемы, усиление судорог в период беременности может быть предотвращено или уменьшено путем тщательного и систематического следования предлагаемому алгоритму.

Таким образом, суммируя вышеизложенное, можно сказать, что ограничениями применения ламотриджина в период беременности является необходимость тщательного титрования доз и их коррекции в разные периоды беременности, а также тот факт, что медленное введение препарата не обеспечивает защиты от судорог в критический период I триместра. Токсичного действия ламотриджина можно ожидать после родов, если доза препарата не была снижена до уровня, отмечаемого до беременности. Клиническими проявлениями являются нистагм, атаксия, когнитивные нарушения, дизартрия, тошнота и общая слабость.

Ламотриджин выделяется в значительных количествах в грудное молоко. При этом уровни содержания препарата в молоке, сыворотке крови матери и новорожденного варьируют в очень широком диапазоне, что показано I. Kasigova и соавторами (2019). Ретроспективно оценены данные 43 женщин в период кормления грудью, получавших ламотриджин. Изучали поступление ламотриджина через материнское молоко детям, находящимся на грудном вскармливании в течение 1-го постнатального месяца, в период 2002–2017 гг. Концентрация ламотриджина варьировала в пределах 1,1–14,9 мг/л в материнской сыворотке крови, <0,66–9,1 мг/л — в молоке и <0,66–6,9 мг/л — в детской сыворотке крови. Отношение концентрации в молоке/материнской сыворотке крови варьировало в пределах <0,18–0,74, а отношение концентрации в детской/материнской сыворотке крови находилось в пределах <0,15–0,74. Высокозначимые корреляции выявлены между уровнями препарата в молоке и материнской сыворотке крови и между уровнями в младенческой сыворотке крови и молоке, уровнями в материнской сыворотке крови и суточной дозой ламотриджина, а также дозой для матери, связанной с массой ее тела. Авторы подтвердили широкий диапазон соотношения концентрации препарата в молоке и материнской сыворотке крови и отношений концентрации в младенческой и материнской сыворотке крови. Хотя степень воздействия ламотриджина на детей, находящихся на грудном вскармливании, была меньше, чем в период беременности, 16% измеренных уровней в сыворотке крови младенцев были в пределах терапевтического диапазона, применяемого для пациентов с эпилепсией. По мнению авторов, мониторинг концентрации ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, является наиболее важным аспектом для анализа фактического воздействия ламотриджина на детей, особенно с клиническими симптомами.

Ранние сообщения о влиянии ламотриджина на детей при грудном вскармливании показывали, что у большинства доношенных детей проблемы с грудным вскармливанием невелики, но рекомендуется тщательный мониторинг токсичности, особенно у гипотрофичных или недоношенных детей (Lander S.M., 2008). В более поздних исследованиях ламотриджин также классифицирован как безопасный ПЭП для женщин в период кормления грудью с редкими и обычно умеренными побочными эффектами среди новорожденных, подвергаемых воздействию высокой концентрации препарата и его метаболитов в молоке (Dalili H. et al., 2015).

Вместе с тем значительное количество женщин с эпилепсией не планируют беременность и применяют современные гормональные методы контрацепции как наиболее надежный способ обратимого предупреждения беременности (Tomson T. et al. (Eds.),

1997). В этом отношении следует учитывать влияние ряда контрацептивов на метаболизм ламотриджина. A. Sabers и соавторами (2003) установлено, что у женщин, получавших ламотриджин сочетанно с комбинированными оральными контрацептивами (этинилэстрадиол + левоноргестрел), на 50% снижалась концентрация ламотриджина в плазме крови по сравнению с женщинами, получавшими только ламотриджин. Поэтому после прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов концентрация ламотриджина повышается до 100%, что может приводить к явлениям интоксикации. Вследствие этого при применении и после отмены комбинированных оральных контрацептивов необходимо измерять уровень ламотриджина в крови и проводить коррекцию дозы в зависимости от полученных результатов (Harden C.L., Lerprik I., 2006).

Выводы

Таким образом, в результате изучения влияния ламотриджина на развитие плода и изучения клинических аспектов его применения у беременных можно рекомендовать следующее:

1. На этапе планирования беременности настоятельно показан постепенный переход на монотерапию эпилепсии, при этом одним из препаратов выбора является ламотриджин как один из немногих препаратов с доказанным минимальным негативным влиянием на развитие плода и ребенка, а также течение и исход беременности.
2. Женщинам, применяющим ламотриджин, рекомендовано назначать высокие дозы (5 мг) фолиевой кислоты в сроки от 3 мес до зачатия до конца I триместра беременности.
3. Применяющим ламотриджин беременным показан регулярный клинический осмотр, а также мониторинг содержания препарата в плазме крови.
4. Дозы ламотриджина рекомендуется регулярно повышать в каждый триместр беременности и снижать дозу после родов до таковой, применяемой до беременности.
5. По возможности следует избегать грудного вскармливания новорожденного и тщательно соотносить потенциальную пользу грудного вскармливания и возможный риск развития побочных эффектов у детей, матери которых применяют ламотриджин.

Список использованной литературы

- Adab N., Chadwick D.W. (2006) Management of women with epilepsy during pregnancy. *Obstet. Gynaecol.*, 8: 20–25.
- Angelis-Stoforidis P., Morgan D.J., O'Brien T.J. et al. (1999) Determination of lamotrigine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci.*, 727: 113–118.
- Ban L., Fleming K.M., Doyle P. et al. (2015) Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: a population-based cohort study. *PLoS ONE*, 10(7): e0131130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131130>.
- Banerjee P.N. (2009) The descriptive epidemiology of epilepsy. In: P.N. Banerjee, D. Filippi, W. Clen Hauser (Eds.). *Epilepsy Res.*, 85: 31–45.
- Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J. et al. (2019) European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur. J. Neurol.*, 26(6): 831–849.
- Benzeer A., Nagavamsidhar M., Qadrie Z.L. (2018) Epilepsy affecting women whole life – a review. *IJPPR Human*, 11(4): 268–281.
- Betchel N.T., Saadabadi A. (2019) Lamotrigine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>).
- Boggs J.G., Benbadis S.R. (2014) Women's health and epilepsy (<http://emedicine.medscape.com/article/1186482-overview#a3>).
- Brigo F., Igwe S.C., Lattanzi S. (2019) Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD003032.
- Bromley R., Weston J., Adab N. et al. (2014) Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10: CD010236. DOI: 10.1002/14651858.CD010236.pub2.
- Burch J., Ciapponi A. (2019) How does lamotrigine compare with other antiepileptic drugs in terms of congenital malformations in children? (<https://www.cochranelibrary.com/cda/doi/10.1002/cca.2537/full>).
- Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J. et al. (2013) Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 309(16): 1696–703. DOI: 10.1001/jama.2013.2270.
- Dalili H., Nayeri F., Shariat M., Asgarzadeh L. (2015) Lamotrigine Effects on Breastfed Infants. *Acta Med. Iran*, 53(7): 393–394.
- Drislane F., Coleman A., Schomer D. et al. (1994) Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology*, 44: 306–310.
- Drislane F.W., Coleman A.E., Schomer D.L. et al. (2002) Folic acid and epilepsy. *Epilepsy Curr.*, 2(2): 31–34.

- Dupont S.** (2018) Specific aspects of the management of women with epilepsy. *Press Med.*, 47(3): 251–260. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.01.020.
- Edey S., Moran N., Nashif L.** (2014) SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*, 55: e72–e74.
- Harden C.** (2008) Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*, 17: 131–135. 10.1016/j.seizure.2007.11.010.
- Harden C.L., Leppik I.** (2006) Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology*, 67(12 Suppl. 4): S56–S58.
- Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al.** (2009a) Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review). II: Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*, 50(5): 1237–1246.
- Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al.** (2009b) Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*, 73(2): 133–141.
- Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. et al.** (2009c) Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 50(5): 1247–1255.
- Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.** (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, 34: 453–458 (<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>).
- Herzog A.G.** (2006) Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology*, 66(Suppl. 3): S23–S28.
- Hjorth S., Bromley R., Ystrom E. et al.** (2019) Use and validity of child neurodevelopment outcome measures in studies on prenatal exposure to psychotropic and analgesic medications – a systematic review. *PLoS One*, 14(7): e0219778. doi: 10.1371/journal.pone.0219778.
- Jansen A.C., Andermann E.** (2007) Progressive myoclonus epilepsy, Lafora type. In: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon et al. (Eds.). *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle, WA.
- Johannessen Landmark C., Patsalos P.N.** (2010) Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert. Rev. Neurother.*, 10(1): 119–140.
- Kacirowa I., Grundmann M., Brozmanova H.** (2019) A short communication: lamotrigine levels in milk, mothers and breast-fed infants during the 1st postnatal month. *Ther. Drug Monit.*, 41: 401–404.
- Kjaer D., Horvath-Puhó E., Christensen J. et al.** (2008) Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case – control study. *BJOG*, 115(1): 98–103.
- Kotsopoulos I.A.W., Van Merode T., Kessels F.G.H. et al.** (2002) Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 43: 1402–1409. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.t01-1-26901.x>.
- Lander C.M.** (2008) Antiepileptic drugs in pregnancy and lactation. *Aust. Prescriber*, 31(3): 70–72.
- Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al.; NEAD Study Group** (2013) Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.*, 12: 244–252.
- Morrow J., Russell A., Guthrie E. et al.** (2006) Systematic review and meta-analysis that provides a comprehensive summary of the effects of AED monotherapy and polytherapy on pregnancy outcomes. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 77(2): 193–198.
- Morrow J.I., Hunt S.J., Russell A.J. et al.** (2009) Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 80(5): 506–511.
- Pariente G., Leibson T., Shulman T. et al.** (2017) Pregnancy outcomes following in utero exposure to lamotrigine: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 31, 439–450 (<https://doi.org/10.1007/s40263-017-0433-0>).
- Reddy D.S.** (2004) Pharmacology of catamenial epilepsy. *Method find Clin. Pharmacol.*, 26(7): 547–561.
- Sabers A.** (2011) Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol. Scand.*, 126: e1–e4. 10.1111/j.1600-0404.2011.01627.x.
- Sabers A., Ohman I., Christensen J., Tomson T.** (2003) Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*, 61(4): 570–571.
- Tomson T., Gram L., Sillanpaa M., Johannessen S.I. (Eds.)** (1997) *Epilepsy and pregnancy*. Wrightson biomedical publishing LTD: Peters field, UK and Bristol, PA, USA, 215 p.
- UK Epilepsy and Pregnancy Register** (2016) <http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk/>.
- Vajda F.J.** (2007) Monitoring antiepileptic drug therapy with serum level measurements. *Med. J. Aust.*, 187: 581.
- Vajda F.J., Dodd S., Horgan D.** (2013) Lamotrigine in epilepsy, pregnancy and psychiatry – a drug for all seasons? *J. Clin. Neurosci.*, 20(1): 13–16.
- Vajda F.J., O'Brien T.J., Hitchcock A. et al.** (2003) The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J. Clin. Neurosci.*, 10: 543–549.
- Vajda F.J., O'Brien T.J., Hitchcock A. et al.** (2004) Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J. Clin. Neurosci.*, 11: 854–858.
- Veroniki A.A., Rios P., Cogo E. et al.** (2017) Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.*, 7(7): e017248. doi:10.1136/bmjopen-2017-017248.
- Verrotti A., Striano P., Iapadre G. et al.** (2018) The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*, 63: 17–25.
- Voituk A.A.** (2019) Epilepsy: age and gender aspects. *Arch. Neurol. Neurosci.*, 3(4): ANN.MS.ID.000570.
- Waal P.E., Blom B.H., Skeidsvoll H., Mykletun A.** (2000) Prevalence, classification, and severity of epilep. *Epilepsia*, 41: 802–810.
- Weston J., Bromley R., Jackson C.F. et al.** (2016) Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11: CD010224. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.

Клінічні особливості застосування ламотриджину при епілепсії у вагітних

Ю.І. Горанський, В.М. Герцев

Резюме. З метою вивчення світового досвіду клінічного застосування ламотриджину як препарату, що найчастіше застосовують у жінок з епілепсією, у тому числі вагітних, а також надання практично важливих рекомендацій щодо особливостей його застосування вивчено статті та реферати з баз даних MEDLINE, The Cochrane Library, Google Scholar станом на 31.12.2019 р. з використанням ключових слів «safety», «antiepileptic drugs», «epilepsy», «pregnancy», «lamotrigine», «seizures», «congenital abnormalities». Встановлено, що ламотриджин – один з найбезпечніших препаратів для лікування при епілепсії у жінок. Вивчено особливості його застосування та представлено п'ять найважливіших, на нашу думку, клінічних рекомендацій з оптимізації терапії, що проводиться: поступовий перехід на монотерапію ламотриджином на етапі планування вагітності, прийом фолієвої кислоти у високих дозах (5 мг) у період від 3 міс до зачаття до кінця I триместру вагітності, регулярний клінічний огляд і моніторинг вмісту препарату у плазмі крові, корекція терапії у кожний триместр вагітності та зниження дози після пологів, уникнення годування грудьми новонародженого з ретельним співвідношенням потенційної користі та можливих побічних ефектів.

Ключові слова: епілепсія, вагітність, ламотриджин, безпека, клінічні рекомендації.

Clinical features of the use of lamotrigine in pregnant women with epilepsy

Yu.I. Goransky, V.N. Hertsev

Summary. In order to study the existing world experience in the clinical use of lamotrigine as one of the most commonly prescribed antiepileptic drugs for women with epilepsy, including during pregnancy, as well as to provide practically significant recommendations on the peculiarities of its use to practicing neurologists, we carried out an information search articles and abstracts in the MEDLINE, The Cochrane Library, Google Scholar databases as of December 31, 2019 using keywords «safety», «antiepileptic drugs», «epilepsy», «pregnancy», «lamotrigine», «seizures», «congenital abnormalities». It was found that lamotrigine is one of the safest drugs for the treatment of epilepsy in women. The features of its use were studied and five of the most important, from our point of view, clinical recommendations to optimize the therapy are presented: a gradual transition to monotherapy with lamotrigine at the stage of pregnancy planning, taking high doses (5 mg) of folic acid from 3 months before conception to the end of the I trimester of pregnancy, regular clinical examination and monitoring of the drug in plasma, dose adjustment of lamotrigine in every trimester of pregnancy and a reduction in dosage after childbirth, avoiding breastfeeding of the newborn with a careful assessment of potential benefits and the possible risk of side effects.

Key words: epilepsy, pregnancy, lamotrigine, safety, clinical recommendations.

Адрес для переписки:

Юрій Іванович Горанський
65082, Одеса, пер. Валиховський, 2
Одеський національний медичний університет,
кафедра неврології та нейрохірургії
E-mail: goranskiy@live.com

UA-LAMO-PUB-042020-022