

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕРИЧЕСКОГО ЛАМОТРИДЖИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЭПИЛЕПСИИ (результаты фокусного наблюдения в учреждениях амбулаторной сети городского здравоохранения г. Москвы)

Бадалян О.Л.<sup>2</sup>, Богомазова М.А.<sup>2</sup>, Журавлева И.И.<sup>2</sup>, Исмаилов А.М.<sup>2</sup>,  
Артемова И.Ю.<sup>2</sup>, Комелькова Е.Г.<sup>2</sup>, Лесинкер Л.Н.<sup>2</sup>, Логвинов Ю.И.<sup>2</sup>,  
Отческая О.В.<sup>2</sup>, Петров С.В.<sup>2</sup>, Соломатин Ю.В.<sup>2</sup>, Теплышева А.М.<sup>2</sup>,  
Удовиченко Т.Н.<sup>2</sup>, Хромых Е.А.<sup>2</sup>, Чуканова А.С.<sup>2</sup>, Лебедева А.В.<sup>2</sup>,  
Бурд С.Г.<sup>1</sup>, Бойко А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Городские поликлиники г. Москвы

*Резюме: проведено фокусное наблюдение изучения эффективности, переносимости и качества жизни взрослых пациентов с различными формами фокальной эпилепсии в режиме комбинированной терапии с Сейзаром (ламотриджин). В наблюдении приняло участие 32 пациента с фокальными формами (криптогенными и симптоматическими) эпилепсии: 19 мужчин и 13 женщин в возрасте от 23 до 79 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии. Наблюдались пациенты, уже принимавшие различную противоэпилептическую терапию в режиме монотерапии с различной степенью эффективности. На момент включения в наблюдение выборка состояла из 20 человек, принимавших вальпроовую кислоту (ВПА) в различных дозировках и 12 пациентов, которые принимали топирамат (ТПМ). Сейзар добавляли вторым препаратом с начальной дозой 25 мг в сутки. Результаты проведенного фокусного наблюдения позволяют сделать вывод о возможной целесообразности назначения Сейзара, особенно, у пациентов с недостаточной эффективностью вальпроовой кислоты.*

*Ключевые слова: эпилепсия, комбинированная терапия, ламотриджин, Сейзар.*

В последние годы в связи с ростом затрат в сфере практического здравоохранения все чаще встает вопрос об оптимальном выборе лекарственного препарата, который сочетал бы в себе клиническую эффективность, безопасность и низкую стоимость [2,5,7,8]. Таким образом, изучение сравнительной клинической эффективности и безопасно-

сти генерических препаратов представляется одной из наиболее актуальных задач в области клиники, фармацевтики и фармакоэкономики [3,5,7,8].

Эпилепсия относится к заболеваниям, для которых вопрос биоэквивалентности генерических и оригинальных форм стоит особенно остро. У больных эпилепсией уже небольшие различия биодоступности генериков и соответствующих им оригинальных препаратов могут привести к далеко идущим последствиям, например, возобновлению приступов, даже у тех пациентов, у которых наблюдалась медикаментозная ремиссия в течение многих лет [5,8]. В связи с этим существуют достаточно жесткие требования соответствия брендовому ЛС, которые включают три важнейших компонента, обозначаемых как фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность [1,4,6]. Первый из них (фармацевтическая эквивалентность) предполагает, что оригинальное и воспроизведенное ЛС содержат одну и ту же активную субстанцию в одинаковом количестве и в одинаковой форме. Допускаются лишь отличия по использованному вспомогательным средствам (наполнителям, красителям, особенностям покрытия). Второй (фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность) предусматривает, что биодоступность (скорость и степень всасывания) и метаболизм оригинального и воспроизведенного ЛС после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, что их эффективность и безопасность не могут не быть одинаковы. Наконец, последний компонент (терапевтическая эквивалентность) предполагает, что брендовый препарат и генерик, по результатам клинических исследований, обладают равной эффективностью и безопасностью.

Среди препаратов, имеющих генерические аналоги, стоит отметить ламиктал (действующее вещество ламотриджин), который показан в качестве дополнительной или монотерапии при парциальных и генерализованных припадках, включая тонико-клонические судороги и припадки, ассоциированные с синдромом Леннокса-Гасто для взрослых и детей старше 12 лет [2,5,7]. Данный препарат может применяться в режиме комбинированной терапии эпилепсии у детей до 12 лет.

Механизм действия ламотриджина обусловлен блокадой потенциалзависимых натриевых каналов SCN1A пресинаптических мембран нейронов [5,11], а также ингибированием избыточного высвобождения глутаминовой кислоты посредством блокады высоко-вольтажных кальциевых каналов N- и P/Q-типа с одновременным минимальным ингибированием кальциевых каналов R-типа и неполным ингибированием кальциевых каналов T-, L-типа [9]. К менее выраженным механизмам действия стоит отнести 4AP (аминопиридин) чувствительную, K<sup>+</sup> опосредованную гиперполяризованную проводимость в кортикальных нейронах [12].

В настоящий момент на российском рынке существует несколько генерических препаратов с активным компонентом ламотриджин, к которым, в частности, относится Сейзар производства Алкалоид (Македония). В литературе уже появился ряд публикаций, посвященных сравнительным исследованиям биоэквивалентности генерических препаратов ламотриджинного ряда [4,5,7]. В статье Ugeskr Laeger (2007) [5] было проведено изучение вариабельности концентрации препарата в плазме при замене оригинальной формы ламотриджина на его генерик. В результате данного исследования было показано, что применение генерика ламиктала не приводило к изменению концентрации в плазме и к разбросу в значениях концентрации. Следовательно, нет свидетельств различия эффекта при назначении ламиктала или его генерического аналога.

**Целью данной работы** стало изучение эффективности, переносимости и качества жизни взрослых пациентов с различными формами фокальной эпилепсии на фоне политерапии Сейзаром (ламотриджин).

## Материалы и методы

### Описание клинической группы

В наблюдении приняло участие 32 пациента с фокальными формами (криптогенными и симптоматическими) эпилепсии: 19 мужчин и 13 женщин в возрасте от 23 до 79 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии. Диагноз эпилепсии был установлен на основе Международной классификации эпилепсии (1989). Тип эпилептических приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981).

Наблюдались пациенты, которым уже назначена различная противоэпилептическая терапия в режиме монотерапии с различной степенью эффективности. На момент включения в наблюдение выборка состояла из 20 человек, принимавших вальпроовую кислоту (ВПА) в различных дозировках и 12 пациентов, которые принимали топирамат (ТПМ).

Распределение по формам эпилепсии и описание клинической группы представлено в таблице 1.

| Основные характеристики пациентов на период включения в наблюдение | Количество пациентов |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Общее количество пациентов                                         | 32                   |
| Количество мужчин                                                  | 19                   |
| Количество женщин                                                  | 13                   |
| Количество пациентов с СФЭ                                         | 19                   |
| Количество пациентов с КФЭ                                         | 13                   |
| Количество пациентов, принимающих ВПА                              | 20                   |
| Количество пациентов, принимающих ТПМ                              | 12                   |

**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов на базовой линии.

### Критерии включения в наблюдаемую группу:

1. Пациенты в возрасте 23–79 лет;
2. Пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии или эпилептического синдрома в соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов (ILAE, 1989);
3. Пациенты, принимающие вальпроаты/топирамат с различной степенью эффективности;
4. Получение информированного согласия у пациента за несколько дней до визита 1 или в день визита 1.

### Критерии исключения из наблюдаемой группы:

1. Повышенная чувствительность к препаратам вальпроовой кислоты в анамнезе;
2. Острый и хронический гепатит;
3. Тяжелые нарушения функции печени и/или поджелудочной железы: увеличение показателей АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы более чем в 3 раза от нормы;
4. Геморрагический диатез, тромбоцитопения;
5. Клинически значимые изменения на ЭКГ;
6. Суицидальные попытки в анамнезе;
7. Наличие в анамнезе передозировки лекарственными средствами;
8. Наличие в анамнезе псевдодоплептических приступов.

### Дизайн наблюдения

Наблюдение состояло из двух визитов (1 и 2), на каждом из которых проводилась оценка уровня качества жизни по шкале QOLIE, оценка уровня тревоги и депрессии, на втором проводили клиническую оцен-

ку эффективности терапии Сейзаром и регистрировали нежелательные явления (см. табл. 2).

|                                                       | Визит 1 | Визит 2 |
|-------------------------------------------------------|---------|---------|
| Показатель                                            | 0       | 8       |
| Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS/CES-D | X       | X       |
| Оценка качества жизни по шкале QOLIE-10               | X       | X       |
| Инициация терапии Сейзаром                            | X       |         |
| Оценка профиля переносимости Сейзара                  |         | X       |
| Оценка эффективности терапии Сейзаром                 |         | X       |

Таблица 2. Дизайн наблюдения.

### Статистические методы

Тестировалась статистическая значимость изменения показателей между визитами с помощью парного критерия Стьюдента или его непараметрического аналога, критерия знаковых рангов Уилкоксона. Решение о выборе параметрического или непараметрического метода принималось на основании результатов стандартного теста Колмогорова-Смир-

нова для проверки нормальности выборочного распределения признака. Для определения статистической значимости различий эффективности в группах больных (урегуливание приступов) применялся критерий  $\chi^2$ , или точный тест Фишера с  $p < 0,05$ .

### Корректировка назначенных доз Сейзара

Стартовая доза Сейзара при монотерапии составляет 25 мг один раз в сутки в течение двух недель с последующим повышением дозы до 50 мг один раз в сутки в течение двух недель. Средняя эффективная доза Сейзара для группы пациентов, принимавших вальпроат, составила 157,8 мг/сут.

Для группы пациентов, изначально принимавших топирамат, средняя эффективная доза Сейзара на конец наблюдения составила 153,3 мг/сут.

Был выявлен один случай аггравации приступов после добавления Сейзара к вальпроевой кислоте на дозу 100 мг/сут. У одного пациента (группа ВПА) Сейзар был отменен ввиду неэффективности (доза 75 мг/сут) и выраженных побочных эффектов (тремор). Также из-за сильных головных болей выбыл из исследования пациент, принимавший 50 мг/сут. Сейзара (группа ВПА).

| Доза ПЭП, мг/сут. | Общее количество приступов в месяц на фоне ВПА | Доза Сейзара мг/сут. | Контроль над приступами, %                       | Наличие НЯ                           |
|-------------------|------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1500              | 12                                             | 250                  | 75                                               | Да                                   |
| 1500              | 7                                              | 200                  | 75                                               | Да                                   |
| 2000              | 8                                              | 250                  | 50                                               | Да                                   |
| 1000              | 6                                              | 100                  | 100                                              | Да                                   |
| 2000              | 8                                              | 150                  | 100                                              | Да                                   |
| 1000              | 4                                              | 50                   | 50                                               | Отменен из-за сильных головных болей |
| 1000              | 7                                              | 100                  | 50                                               | Да                                   |
| 1000              | 6                                              | 100                  | 75                                               | Да                                   |
| 2000              | 3                                              | 200                  | 25                                               | Да                                   |
| 2000              | 4                                              | 200                  | 50                                               | Да                                   |
| 1500              | 20                                             | 250                  | 25                                               | Да                                   |
| 2000              | 5                                              | 75                   | Не эффективен, отменен из-за выраженного тремора |                                      |
| 750               | 5                                              | 100                  | 25                                               | Да                                   |
| 1000              | 2                                              | 100                  | 100                                              | Нет                                  |
| 2000              | 4                                              | 150                  | 50                                               | Да                                   |
| 1500              | 4                                              | 150                  | 75                                               | Нет                                  |
| 1500              | 5                                              | 75                   | 75                                               | Нет                                  |
| 1000              | 13                                             | 100                  | 75                                               | Нет                                  |
| 1000              | 6                                              | 100                  | Количество приступов увеличилось на 50%          | Нет                                  |
| 1000              | 5                                              | 200                  | 50                                               | Нет                                  |

Таблица 3а. Характеристика пациентов группы ВПА.

Примечание. Да – наличие признака; Нет – отсутствие признака.

| Доза ПЭП, мг/сут. | Общее количество приступов в месяц на фоне ТПМ | Доза Сейзара, мг/сут. | Контроль над приступами | Наличие НЯ |
|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------|
| 300               | 15                                             | 200                   | 50%                     | Да         |
| 200               | 8                                              | 150                   | 75%                     | Да         |
| 250               | 11                                             | 200                   | 50%                     | Да         |
| 250               | 4                                              | 150                   | 50%                     | Да         |
| 150               | 4                                              | 200                   | 25%                     | Да         |
| 100               | 3                                              | 100                   | 50%                     | Нет        |
| 250               | 1                                              | 200                   | 75%                     | Да         |
| 150               | 4                                              | 200                   | 50%                     | Да         |
| 200               | 5                                              | 150                   | 50%                     | Да         |
| 200               | 53                                             | 100                   | 75%                     | Да         |
| 200               | 12                                             | 200                   | 75%                     | Нет        |
| 200               | 8                                              | 300                   | 75%                     | Нет        |

**Таблица 3б.** Характеристика пациентов группы ТПМ.

Примечание. Да – наличие признака; Нет – отсутствие признака.

## Распределение пациентов в ходе исследования

В соответствии с дизайном наблюдательной программы была предусмотрена возможность предварительного выхода из нее как по добровольному желанию пациента, так и по решению исследователя (при этом исследователь должен был сформулировать основную причину преждевременного выхода пациента). Возможные причины преждевременного выхода из программы:

- нежелательное явление;
- беременность;
- значимые изменения в показателях анализов крови;
- патологические изменения при инструментальных исследованиях;
- нарушение протокола;
- отказ пациента продолжать участие в программе и отзыв им информированного согласия;
- потеря пациента для дальнейшего наблюдения;
- административные проблемы.

Из 32 пациентов, включенных в исследование, без существенных отклонений от протокола завершили исследование 30 человек. Причиной выбывания из программы двух пациентов явилось стойкое наличие нежелательных явлений (сильные головные боли и тремор), также у одного пациента отмечалось увеличение количества приступов на конец наблюдения. В таблицах 3а и 3б представлена детальная характеристика пациентов группы ВПА и ТПМ с указанием дозы предшествующих ПЭП; уровнем контроля над приступами на протяжении всего наблюдения и наличием нежелательных явлений на протяжении всего наблюдения.

## Анализ эффективности

Клиническая оценка эффективности проводилась на основании урежения частоты приступов добавления к лечению Сейзара.

Комбинированная терапия с использованием Сейзара у всех пациентов был вызван недостаточно эффективной предшествующей терапией.

В результате добавления Сейзара 3 (16,7%) пациента из группы ВПА завершили программу с полным контролем над приступами, причем у двоих из них наблюдалось отсутствие нежелательных явлений. 6 (33,3%) пациентам удалось снизить количество приступов на 75%, в двух случаях – практически полностью избавиться от них (на момент окончания программы у пациентов отмечалось по одному приступу в месяц) – данная группа пациентов требует дальнейшего проспективного наблюдения с возможной коррекцией дозы Сейзара. У 6 (33,3%) пациентов количество приступов уменьшилось на 50%, у 3 (16,7%) – на 25%. Таким образом, в группе ВПА у 18 (90%) из 20 пациентов была отмечена положительная динамика в контроле над приступами.

В группе ТПМ после добавления Сейзара также наблюдалась положительная динамика в контроле над приступами, однако она была несколько менее выражена по сравнению с группой ВПА. В группе ТПМ после добавления Сейзара не наблюдалось пациентов с медикаментозной ремиссией, у 4 (33,3%) пациентов наблюдалось уменьшение приступов на 75%, у 6 (50%) пациентов – на 50%, у 2 (16,7%) пациентов – на 25%. У 3 (25%) пациентов наблюдалось отсутствие нежелательных явлений.

Анализ эффективности также включал в себя



| Средний балл/<br>мода/медиана                         | Значения среднего, моды и медианы<br>до перевода на Сейзар |                                      | Значения среднего, моды и медианы<br>после перевода на Сейзар |                                   |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                       | Группа 1,<br>ВПА (n=20)*                                   | Группа 2,<br>ТПМ (n=12)              | Группа 1,<br>ВПА (n=20)                                       | Группа 2,<br>ТПМ (n=12)           |
| Критерии объединения                                  |                                                            |                                      |                                                               |                                   |
| Медикаментозная ремиссия<br>на фоне терапии Сейзаром  | N/A;<br>(n=2) <sup>1</sup>                                 | N/A;<br>(n=0)                        | N/A;<br>(n=3) <sup>1</sup>                                    | N/A;<br>(n=0)                     |
| Урежение приступов на 75%<br>на фоне терапии Сейзаром | 7; N/A;<br>8 (n=5) <sup>3</sup>                            | 10,3; N/A;<br>9,5 (n=4) <sup>2</sup> | 4; 3;<br>3 (n=5) <sup>3</sup>                                 | 6,8; 6;<br>6,5 (n=4) <sup>2</sup> |
| Урежение приступов на 50%<br>на фоне терапии Сейзаром | 8,7; N/A;<br>9 (n=3) <sup>4</sup>                          | 7,5; N/A;<br>6,5 (n=4) <sup>5</sup>  | 6,7; N/A;<br>7 (n=3) <sup>4</sup>                             | 6; N/A;<br>6,5 (n=4) <sup>5</sup> |
| Урежение приступов на 25%<br>на фоне терапии Сейзаром | n=3; оценка<br>не проводилась                              | n=1; оценка<br>не проводилась        | n=3; оценка<br>не проводилась                                 | n=1; оценка<br>не проводилась     |
| Фармакорезистентность<br>и учащение присупов          | N/A;<br>(n=2)                                              | N/A                                  | N/A;<br>(n=2)                                                 | N/A                               |

**Таблица 4.** Распределение среднего балла, моды и медианы у пациентов по шкале депрессии (HADS) до и после перевода на Сейзар.

<sup>1</sup> У двух пациентов оценка показателей тревоги и депрессии проводилась по шкале CES-D, у одного – не проводилась;

<sup>2</sup> Оценка показателей у одного пациента не проводилась;

<sup>3</sup> У одного пациента оценка показателей тревоги и депрессии проводилась по шкале CES-D;

<sup>4</sup> Оценка показателей у одного пациента не проводилась, у двух – по шкале CES-D;

<sup>5</sup> Оценка показателей у двух пациентов не проводилась;

\* Из 20 пациентов группы ВПА 18 человек завершили наблюдение.

Изменения в среднем балле оценки депрессивного компонента у групп с различным контролем над приступами не были статистически значимы при попарном сравнении 1-й и 2-й групп до и после перевода на Сейзар ( $p > 0,05$ ), что связано, в том числе, с ограниченным размером выборки.

| Средний балл/<br>мода/медиана                         | Значения среднего,<br>моды и медианы<br>до перевода на Сейзар |                                       | Значения среднего,<br>моды и медианы<br>после перевода на Сейзар |                                   |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                       | Группа 1,<br>ВПА (n=20)*                                      | Группа 2,<br>ТПМ (n=12)               | Группа 1,<br>ВПА (n=20)                                          | Группа 2,<br>ТПМ (n=12)           |
| Критерии объединения                                  |                                                               |                                       |                                                                  |                                   |
| Медикаментозная ремиссия<br>на фоне терапии Сейзаром  | N/A;<br>(n=2) <sup>1</sup>                                    | N/A;<br>(n=0)                         | N/A;<br>(n=3) <sup>1</sup>                                       | N/A;<br>(n=0)                     |
| Урежение приступов на 75%<br>на фоне терапии Сейзаром | 8,4; 11;<br>10 (n=5) <sup>3</sup>                             | 12,8; N/A; 13,5<br>(n=4) <sup>2</sup> | 6,6; 7;<br>7 (n=5) <sup>3</sup>                                  | 8,8; N/A;<br>9 (n=4) <sup>2</sup> |
| Урежение приступов на 50%<br>на фоне терапии Сейзаром | 6,7; 8;<br>8 (n=3) <sup>4</sup>                               | 7,5; N/A;<br>7 (n=4) <sup>5</sup>     | 6,3; 4;<br>4 (n=3) <sup>4</sup>                                  | 6,3; 8;<br>6,5 (n=4) <sup>5</sup> |
| Урежение приступов на 25%<br>на фоне терапии Сейзаром | n=3; оценка<br>не проводилась                                 | n=1; оценка<br>не проводилась         | n=3; оценка<br>не проводилась                                    | n=1; оценка<br>не проводилась     |
| Фармакорезистентность<br>и учащение присупов          | N/A; (n=2)                                                    | N/A                                   | N/A; (n=2)                                                       | N/A                               |

**Таблица 5.** Распределение среднего балла, моды и медианы у пациентов по шкале тревоги (HADS) до и после перевода на Сейзар.

<sup>1</sup> У двух пациентов оценка показателей тревоги и депрессии проводилась по шкале CES-D, у одного – не проводилась;

<sup>2</sup> Оценка показателей у одного пациента не проводилась;

<sup>3</sup> У одного пациента оценка показателей тревоги и депрессии проводилась по шкале CES-D;

<sup>4</sup> Оценка показателей у одного пациента не проводилась, у двух – по шкале CES-D;

<sup>5</sup> Оценка показателей у двух пациентов не проводилась.

оценку показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS и шкале CES-D), а также оценку качества жизни. Данные показатели оценивались дважды – на визите 1 и визите 2 и при получении результатов сопоставлялись с результатами клинической эффективности терапии и наличием/отсутствием нежелательных явлений. Распределение баллов по шкале тревоги и депрессии отдельно на период наблюдения представлено в таблицах 4 и 5.

В целом средний балл по шкале депрессии соответствует норме или субклинически выраженной депрессии до перевода на Сейзар. По окончании исследования все средние баллы по шкале депрессии находились в пределах нормы. Это может быть следствием увеличения контроля над приступами при терапии Сейзаром.

У пациентов с медикаментозной ремиссией из группы ВПА на фоне приема Сейзара оценка показателей тревоги и депрессии проводилась по шкале CES-D. На обоих визитах показатели находились в пределах нормы. У двух пациентов из группы ВПА с 50% контролем над приступами на фоне терапии Сейзаром показатели тревоги и депрессии по шкале CES-D соответствовали депрессии средней тяжести и тяжелой депрессии, причем у одного из этих пациентов препарат был скорее отменен из-за сильных головных болей.

В целом распределение средних баллов по шкале тревоги сходно с депрессией. Показатели до и после терапии Сейзаром находились в пределах нормы и субклинической выраженности. В целом наблюдалась нормализация тревожной составляющей на фоне терапии Сейзаром. В группе ТПМ у пациентов с 75% контролем над приступами на фоне терапии Сейзаром на визите 1 средний балл по шкале тревоги соответствовал клинически выраженной депрес-

сии, тогда как на визите 2 – снизился до субклинически выраженной.

Таким образом, для обеих групп ВПА и ТПМ наблюдалась нормализация показателей тревоги и депрессии на фоне терапии Сейзаром. Это может свидетельствовать об увеличении контроля над приступами, в некоторых случаях – об исчезновении побочных явлений на фоне коррекции терапии (набора массы тела, сильной заторможенности).

Еще один параметр, который оценивался в данном наблюдении – это изменения по шкале качества жизни пациентов до и после назначения Сейзара. Анализ проводился с учетом того, что на качество жизни влияют одновременно частота приступов и наличие нежелательных явлений (см. табл. 6).

При сравнении изменений по шкале QOLIE удалось выявить значимые улучшения показателей качества жизни по окончании программы, в частности, показатели по «общей оценке качества жизни», оценке «влияния противозепилептической терапии на организм», а также оценка «подавленности и упадка душевных сил». В то же время часть пациентов (три человека из группы ВПА и один человек из группы ТПМ) жаловались на ухудшение памяти и потерю энергичности на фоне терапии Сейзаром.

Распределение респондеров в зависимости от дозы Сейзара представлено в таблице 7.

При анализе среднего значения эффективной дозы Сейзара, в зависимости от уровня контроля приступов в группе ВПА, наблюдалось уменьшение среднего, моды и медианы в направлении повышения эффективности лечения, т.е. чем выше была эффективность терапии, тем ниже была эффективная средняя доза Сейзара (от 183,3 до 116,7 мг/сут.). Исключение составляет группа с медикаментозной ремиссией из-за малой величины выборки.

| Изменения в контроле над приступами                | Средний балл по QOLIE-10 до назначения Сейзара |                       | Средний балл по QOLIE-10 после назначения Сейзара |                         |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                    | Группа 1, ВПА                                  | Группа 2, ТПМ         | Группа 1, ВПА                                     | Группа 2, ТПМ           |
| Критерии объединения                               | Группа 1, ВПА                                  | Группа 2, ТПМ         | Группа 1, ВПА                                     | Группа 2, ТПМ           |
| Медикаментозная ремиссия на фоне терапии Сейзаром  | 21,5 (n=2) <sup>1</sup>                        | N/A; (n=0)            | 17,5 (n=2) <sup>1</sup>                           | N/A; (n=0)              |
| Урежение приступов на 75% на фоне терапии Сейзаром | 28,3 (n=6)                                     | 31 (n=4) <sup>1</sup> | 19,3 (n=6)                                        | 20,8 (n=4) <sup>1</sup> |
| Урежение приступов на 50% на фоне терапии Сейзаром | 26 (n=4) <sup>2</sup>                          | 28 (n=4) <sup>2</sup> | 20,3 (n=3) <sup>3</sup>                           | 22 (n=4) <sup>2</sup>   |
| Урежение приступов на 25% на фоне терапии Сейзаром | N/A                                            | N/A                   | N/A                                               | N/A                     |
| Фармакорезистентность и учащение приступов         | N/A                                            | N/A                   | N/A                                               | N/A                     |

**Таблица 6.** Распределение среднего балла по шкале QOLIE-10 у пациентов до и после перевода на Сейзар.

<sup>1</sup> У одного пациента не проводилась оценка качества жизни;

<sup>2</sup> У двух пациентов не проводилась оценка качества жизни;

<sup>3</sup> У трех пациентов не проводилась оценка качества жизни.

| Группа        | Критерии объединения                                     | Средняя<br>эффективная доза<br>Сейзара, мг/сут. | Мода<br>эффективной дозы<br>Сейзара | Медиана<br>эффективной дозы<br>Сейзара |
|---------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| 1, ВПА (n=20) | Медикаментозная ремиссия на фоне терапии Сейзаром (n=3)  | 116,7                                           | 100                                 | 100                                    |
|               | Урежение приступов на 75% на фоне терапии Сейзаром (n=6) | 145,8                                           | 100                                 | 125                                    |
|               | Урежение приступов на 50% на фоне терапии Сейзаром (n=6) | 158,3                                           | 200                                 | 175                                    |
|               | Урежение приступов на 25% на фоне терапии Сейзаром (n=3) | 183,3                                           | N/A                                 | 200                                    |
|               | Неэффективность и аггравация приступов (n=2)             | 87,5                                            | N/A                                 | 87,5                                   |
| 1, ТПМ (n=12) | Медикаментозная ремиссия на фоне терапии Сейзаром (n=0)  | N/A                                             | N/A                                 | N/A                                    |
|               | Урежение приступов на 75% на фоне терапии Сейзаром (n=5) | 190                                             | 200                                 | 200                                    |
|               | Урежение приступов на 50% на фоне терапии Сейзаром (n=6) | 166,7                                           | 200                                 | 175                                    |
|               | Урежение приступов на 25% на фоне терапии Сейзаром (n=1) | 200                                             | N/A                                 | N/A                                    |
|               | Неэффективность и аггравация приступов (n=0)             | N/A                                             | N/A                                 | N/A                                    |

**Таблица 7.** Распределение среднего эффективных доз Сейзара в зависимости от эффективности терапии.

В группе ТПМ минимальное значение средней и медианы эффективной дозы наблюдалось для группы с 50% контролем над приступами на фоне терапии Сейзаром. В целом, для группы ТПМ наблюдались более высокие эффективные дозы Сейзара.

Установленная тенденция (прямая зависимость эффективность терапии Сейзаром от дозы в группе ТПМ и обратная в случае ВПА) может объясняться с точки зрения механизма действия препарата. Известно, что топирамат обладает полифункциональным механизмом действия с доминантой по ингибированию выброса глутамата. Механизм действия вальпроевой кислоты до конца не изучен, однако предполагается, что ее эффективность связана с увеличением концентрации ГАМК в синаптической щели, а также ингибированием натриевых каналов. При этом ведущим компонентом может являться именно блокада натриевых каналов. Тогда можно допустить, что при недостаточной эффективности вальпроевой кислоты у пациентов после добавления к ней Сейзара (ламотриджин) будет задействован те же основные звенья эпилептогенеза, что и прежняя терапия. Это выражается в отсутствии прямой зависимости между дозой и уровнем контроля над приступами. Обратная ситуация наблюдается в случае использования топирамата, что позволяет раскрыть потенциал Сейзара более полно (переход от глутаматной доминанте к натриевым каналам).

| Нежелательное явление         | Группа 1,<br>ВПА (n=20),<br>количество<br>пациентов<br>с НЯ | Группа 2,<br>ТПМ (n=12),<br>количество<br>пациентов<br>с НЯ |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Головокружение                | 11                                                          | 2                                                           |
| Головная боль                 | 11                                                          | 4                                                           |
| Утомляемость                  | 12                                                          | 4                                                           |
| Раздражительность             | 8                                                           | 2                                                           |
| Нарушение равновесия          | 6                                                           | 2                                                           |
| Тремор                        | 3                                                           | 3                                                           |
| Сонливость                    | 6                                                           | 2                                                           |
| Бессонница                    | 2                                                           | 0                                                           |
| Тошнота                       | 3                                                           | 2                                                           |
| Диплопия                      | 1                                                           | 1                                                           |
| Атаксия                       | 1                                                           | 1                                                           |
| Агрессивность                 | 2                                                           | 1                                                           |
| Тревожность                   | 5                                                           | 2                                                           |
| Кожная сыпь                   | 2                                                           | 1                                                           |
| Двигательные расстройства     | 1                                                           | 1                                                           |
| Экстрапирамидные расстройства | 1                                                           | 0                                                           |
| Отек лица                     | 0                                                           | 1                                                           |
| Возбуждение                   | 0                                                           | 2                                                           |
| Учащение судорожных припадков | 0                                                           | 1                                                           |
| Экссудативная эритема         | 0                                                           | 1                                                           |

**Таблица 8.** Распределение нежелательных явлений в ходе наблюдения.

### Анализ безопасности и переносимости

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В ходе статистического анализа оценивалось также число пациентов, выбывших из исследования из-за побочных эффектов.

Распределение зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений (любой неприятный объективный или субъективный симптом или заболевание, которые появляются или усиливаются после начала приема исследуемого препарата, даже если эти явления, по мнению исследователя, не связаны с приемом исследуемого препарата) представлено в таблице 8.

Число зарегистрированных НЯ у одного пациента варьировало от 1 до 11, у 8 (25%) пациентов из обеих групп НЯ не наблюдались. Из таблицы 8 видно, что наиболее распространенные нежелательные явления утомляемость, головная боль и головокружение относились к нарушениям со стороны ЦНС.

На фоне приема Сейзара появились такие нежелательные явления как нарушение равновесия, двигательные расстройства, утомляемость, сонливость, тревожность и др.

В группе ТПМ наблюдались специфические НЯ: отек лица, возбуждение, учащение судорожных припадков и экссудативная эритема.

У двух пациентов исчезли нежелательные явления на фоне базовой терапии, после коррекции дозы вальпроатов – увеличение массы тела и заторможенность. У одного пациента коррекция дозы и добавление Сейзара не вызвало исчезновения таких нежелательных явлений, как сонливость и быстрая утомляемость, при этом к ним добавилась тошнота.

В ходе исследования у одного пациента наблюдалась аггравация приступов (количество приступов увеличилось на 50%), при этом нежелательные явления не были зарегистрированы. Побочные эффекты стали причиной отмены препарата у двух пациентов из группы ВПА (головные боли и тремор).

В группе ВПА по окончании исследования у трех пациентов была достигнута медикаментозная ремиссия, но лишь у одного не зарегистрированы нежелательные явления.

### Выводы

1. После 8 недель терапии Сейзаром у 3 (9,3%) пациентов наблюдалась медикаментозная ремиссия, у 27 (84,3%) пациентов отмечалась положитель-

## Сейзар

ламотриджин



Эффективен в отношении основных типов эпилептических припадков (Brodie M.J. et. al., 2005)

Подходит для монотерапии и комбинированной терапии больных эпилепсией

Выпускается в четырех дозировках:  
25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг

Показан также при биполярных расстройствах



ная динамика в контроле над приступами (от 75 до 25% по сравнению с эффектом от базовой терапии), и у двух пациентов препарат был отменен ввиду нежелательных явлений.

- У пациентов обеих групп после добавления Сейзара отмечалось уменьшение тревожной и депрессивной симптоматики и нормализация показателей.
- После добавления Сейзара у пациентов значительно улучшились показатели качества жизни, в то же время четыре пациента жаловались на ухудшение памяти и потерю энергичности.
- Терапия Сейзаром может повысить вероятность возникновения нежелательных явлений различ-

ного рода, поэтому необходимо плавное титрование препарата и своевременная корректировка суточных доз. В ходе наблюдения у 25 (75%) пациентов наблюдались побочные эффекты на фоне приема Сейзара.

Таким образом, пилотное наблюдение позволило сделать вывод о возможной целесообразности назначения Сейзара, особенно у пациентов с недостаточной эффективностью базовой терапии. В то же время дальнейшее накопление опыта применения Сейзара у пациентов с различными формами эпилепсии позволит оптимизировать лечение и снизить риск возникновения нежелательных явлений.

## Литература:

- Дробижев М.Ю. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9 (3).
- Borgheini G. Clin Ther. 2003 Jun; 25(6): 1578-92.
- Duh M.S., Andermann F., Paradis P.E., Weiner J., Manjunath R., Cr mieu P.Y. Dis Manag. 2007 Aug; 10 (4): 216-25.
- Bialer M. Epilepsia. 2007 Oct; 48 (10): 1825-32.
- Andermann F., Duh M.S., Gosselin A., Paradis P.E. Epilepsia. 2007 Mar; 48 (3): 464-9.
- Chow S.C., Liu J.J. Biopharm Stat. 1997 Mar; 7 (1): 97-111.
- Heaney D.C., Sander J.W. Lancet Neurol. 2007 May; 6 (5): 465-8.
- Lee C.Y., Fu W.M., Chen C.C., Su M.J., Liou H.H. Lamotrigine inhibits postsynaptic AMPA receptor and glutamate release in the dentate gyrus. Epilepsia. 2008 May; 49 (5): 888-97.
- Liu G., Yarov-Yarovoy V., Nobbs M., Clare J.J., Scheuer T., Catterall W.A. Differential interactions of lamotrigine and related drugs with transmembrane segment IVS6 of voltage-gated sodium channels. Neuropharmacology. 2003; 44 (3): 413-22.
- Buck T.C., Schmedes A. Brandslund I Ugeskr Laeger. 2007 May 21; 169 (21): 2013-5.
- Xie X., Lancaster B., Peakman T., Garthwaite J. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na<sup>+</sup> channels and with native Na<sup>+</sup> channels in rat hippocampal neurones. Pflugers Arch. 1995; 430 (3): 437-46.
- Zona C., Tancredi V., Longone P., D'Arcangelo G., D'Antuono M., Manfredi M., Avoli M. Neocortical potassium currents are enhanced by the antiepileptic drug lamotrigine. Epilepsia. 2002; 43 (7): 685-90.

## EXPERIENCE OF TREATMENT WITH GENERIC LAMOTRIDJIN IN DIFFERENT FORMS OF EPILEPSY (The results of focus observation in out-patient clinics network of Moscow city public healthcare services)

Badalyan O.L.<sup>2</sup>, Bogomazova M.A.<sup>2</sup>, Zhuravleva I.I.<sup>2</sup>, Ismailov A.M.<sup>2</sup>, Komelkova E.G.<sup>2</sup>, Lesinker L.N.<sup>2</sup>, Logvinov Yu.I.<sup>2</sup>, Otcheskaya O.V.<sup>2</sup>, Petrov S.V.<sup>2</sup>, Solomatin Yu.V.<sup>2</sup>, Teplysheva A.M.<sup>2</sup>, Udovuchenko T.N.<sup>2</sup>, Khromykh E.A.<sup>2</sup>, Chukanova A.S.<sup>2</sup>, Lebedeva A.V.<sup>2</sup>, Burd S.G.<sup>1</sup>, Boiko A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> GBOU VPO RNIMU named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>2</sup> City polyclinics, Moscow

**Abstract:** focused observational study on efficacy, tolerability and quality of life in adult patients with different forms of epilepsy taking combined therapy with lamotrigine (Sazar). 32 patients (19 men and 13 women), 23-79 years old with focal forms (cryptogenic and symptomatic) epilepsy with different disease duration and presence of of different type and etiology seizures were enrolled into the study. Patients having been taken various antiepileptic drugs in monotherapy with different efficacy degree were observed. Patients sample included 20 patients, receiving valproic acid in various dosages and 12 patients, receiving topiramate. Sazar was added as a second drug with initial dosage of 25 mg daily. Results of focused observation allow us to make conclusion of possible expedience of Sazar indication, especially in patients in whom therapy with valproic acid is less effective.

**Key words:** epilepsy, combined therapy, lamotrigine, Sazar.