

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №4

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Резолюция заседания врачей Совета экспертов неврологов-эпилептологов региона Волга и г. Москвы по оценке эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией

РЕЗЮМЕ

15 ноября 2022 г. состоялось заседание Совета экспертов из рабочей группы врачей неврологов-эпилептологов региона Волга и экспертов по эпилепсии г. Москвы, посвященное проблеме эффективности противоэпилептической терапии в регионе Волга с учетом возрастных, клинических, гормональных, социальных особенностей, а также репродуктивных планов пациентов женского пола. Выработаны приоритетные положения, направленные на выбор стартовой терапии у разных возрастных групп, а также на определение тактики ведения и необходимости коррекции противоэпилептической терапии у женщин с детородным потенциалом. В статье представлена Резолюция заседания экспертов, принятая в результате дискуссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, эффективность противоэпилептической терапии, противоэпилептические препараты, ПЭП, переносимость, комплаентность, приверженность лечению, побочные эффекты, психиатрическая коморбидность.

Статья поступила: 29.11.2022 г.; **принята к печати:** 27.12.2022 г.

Конфликт интересов

Мероприятие организовано и публикация подготовлена при поддержке ООО «Алкалоид-Рус».

Для цитирования

Резолюция заседания врачей Совета экспертов неврологов-эпилептологов региона Волга и г. Москвы по оценке эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (4): 379–382. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.137>.

Resolution on the meeting of doctors of the Council of Expert Neurologists-Epileptologists from the Volga Region and Moscow for evaluating effectiveness and tolerability of therapy in patients with epilepsy

SUMMARY

On November 15, 2022, a meeting of the Council of Experts from the working group of neurologists-epileptologists from the Volga Region and epilepsy experts from Moscow was held, dedicated to assessing effectiveness of antiepileptic therapy in the Volga Region, taking into account age, clinical, hormonal, social characteristics, as well as reproductive plans of female patients. Priority provisions have been developed aimed at selecting starting therapy in different age groups, as well as determining management tactics and a need for correction of antiepileptic therapy in women with childbearing potential. The article presents the Resolution of the experts meeting, adopted after discussion.

KEYWORDS

Epilepsy, effectiveness of antiepileptic therapy, antiepileptic drugs, AEDs, tolerability, compliance, adherence to treatment, side effects, psychiatric comorbidity.

Received: 29.11.2022; **accepted:** 27.12.2022

Conflict of interests

The event was organized and the publication was prepared with the support of Alkaloid-Rus LLC.

For citation

Resolution on the meeting of doctors of the Council of Expert Neurologists-Epileptologists from the Volga Region and Moscow for evaluating effectiveness and tolerability of therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'ye sostoanija / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (4): 379–382 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.137>.

15 ноября 2022 г. состоялось заседание Совета экспертов из рабочей группы врачей неврологов-эпилептологов региона Волга и экспертов по эпилепсии г. Москвы. В нем приняли участие: проф. П.Н. Власов (Москва), проф. Е.Д. Белоусова (Москва), проф. И.Е. Повереннова (Самара), к.м.н. А.В. Якунина (Самара), к.м.н. Н.Н. Савельева (Самара), к.м.н. А.Ю. Карась (Саратов), А.В. Дробитова (Саратов), О.В. Шарикова (Пенза), к.м.н. Ю.А. Колесниченко (Ульяновск), Т.В. Морозова (Ульяновск).

Заседание было посвящено проблеме эффективности противоэпилептической терапии в регионе Волга с учетом возрастных, клинических, гормональных, социальных особенностей, а также репродуктивных планов пациенток женского пола. В ходе дискуссии были выработаны приоритетные положения, направленные на выбор стартовой терапии у разных возрастных групп, а также на определение тактики ведения и необходимости коррекции противоэпилептической терапии у женщин с детородным потенциалом.

В настоящее время остро стоит вопрос об улучшении качества жизни пациентов с эпилепсией. За последние годы произошла переоценка понятия эффективности противоэпилептического препарата (ПЭП). Оно стало всеобъемлющим и включает помимо способности препарата снижать количество приступов также его способность удерживать пациента в длительной стабильной ремиссии, хорошую переносимость, улучшение качества жизни, отсутствие влияния на когнитивные функции, негативного воздействия на плод и будущее развитие ребенка, влияния на имеющиеся коморбидные расстройства, а также минимизацию лекарственных взаимодействий. Данный список достаточно длинный.

Введение этих параметров, которые ранее рассматривались отдельно и часто не учитывались при выборе противоэпилептической терапии, привело к пересмотру порядка рейтинга эффективности [1]. На основе новейших метаанализов [2, 3] ламотриджин показал самую высокую вероятность получения результата «без приступов» (61%) в лечении генерализованных тонико-клонических, тонических и клонических приступов при сравнении с вальпроатом, леветирацетамом, топираматом [3]. Т.е. вальпроевая кислота, ранее безусловный лидер по эффективности, уступила позиции ламотриджину, оказавшись наименее эффективным препаратом среди сравниваемых, если учитывать факторы удержания на терапии, общего эффекта терапевтического воздействия на организм и социального взаимодействия с обществом.

Другой метаанализ по исследованию эффективности и переносимости ПЭП при лечении фокальной эпилепсии также изменил существующее представление об эффективности известных препаратов. Ламотриджин оказался одним из лучших ПЭП для лечения этой формы эпилепсии, опередив карбамазепин, вальпроат, топира-

мат, оксикарбазепин и леветирацетам [2]. Он также обладает более широким спектром действия, являясь препаратом первого выбора при идиопатических эпилепсиях, а именно абсансах у всех категорий пациентов.

Вышеперечисленные выводы отражены в новом документе британского Национального института здоровья и клинического совершенствования (англ. National Institute for Clinical Excellence, NICE) от 12 мая 2021 г., где к рекомендациям по назначению ламотриджина женщинам и девочкам добавили: «Предлагайте ламотриджин или карбамазепин мальчикам, мужчинам и женщинам» [4]. Причиной такой поправки послужила публикация исследования SANAD I [5], в котором ламотриджин доказал равную с карбамазепином эффективность, при этом продемонстрировав лучшие профиль безопасности и удержание на терапии. Затем в исследовании SANAD II было продемонстрировано преимущество ламотриджина перед леветирацетамом и зонисамилом в обеспечении устойчивой 12-месячной ремиссии приступов [6]. Ламотриджин может считаться приоритетным препаратом первой линии в лечении фокальной эпилепсии.

Приведенные данные отражены в статистике применения ламотриджина в странах Европы. В 9 из 33 европейских стран ламотриджином лечатся большинство пациентов (в Великобритании, Франции, Швеции, Швейцарии, Норвегии и др.). В Великобритании и Франции доли больных эпилепсией, получающих ламотриджин, составляют 21% и 20% соответственно. Средний показатель по России – 5%. При анализе назначений ПЭП в регионе Волга выяснили, что данный показатель составляет всего 4% (доля в аптечном канале немного больше – 7%, поскольку ламотриджин не входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и практически покупается за деньги пациентов). Молекула ламотриджина занимает четвертое место по доле в регионе после вальпроата (34%), карбамазепина (35%) и леветирацетама (10%). Из этих данных следует, что ламотриджин используется далеко не как препарат первого выбора у врачей региона Волга.

Полученные результаты анализа назначений ламотриджина и их сопоставление с мировой статистикой стали предпосылкой к проведению экспертного совета региона Волга с целью пересмотра тактик лечения и подходов к терапии пациентов с эпилепсией, а также улучшения качества их жизни и минимизации рисков от побочных эффектов, в т.ч. тех, которые могут отразиться на здоровье будущих поколений. Нужно четко понимать, что ламотриджин так же эффективен в отношении купирования приступов, как и большинство применяемых в эпилепсии препаратов, однако его эффективность оценивается выше по причине лучшего профиля безопасности, переносимости и, соответственно, приверженности пациентов лечению.

События / Events

Следует отметить, что эпилепсия сопряжена с высокой психиатрической коморбидностью. Литературные источники свидетельствуют о снижении качества жизни пациентов с эпилепсией при наличии у них коморбидного психического расстройства. Тяжесть депрессии у больного эпилепсией коррелирует с возможностью достижения им ремиссии приступов [7]. Наличие коморбидного расстройства оказывает влияние на оценку фармакотерапии в части восприятия побочных эффектов [8]. Ряд ПЭП может провоцировать психиатрические коморбидные расстройства, а при их наличии – утяжелять состояние. Ламотриджин оказывает благоприятное действие на больных эпилепсией с коморбидными психическими расстройствами, добавляя эффекты, стабилизирующие настроение, эмоциональную сферу, поведение, и обладает при этом хорошей противоэпилептической активностью. Эта комбинация качеств демонстрирует уникальные показатели удержания на терапии, что способствует формированию высокой приверженности лечению.

Существенную роль в формировании высокой эффективности и комплаентности играет длительный период полуыведения ламотриджина с возможностью однократного дозирования, реализовать которую в полной мере предоставляет только препарат Сейзар® в дозировке 200 мг. Эта уникальная возможность существенно повышает комплаентность пациентов, но пока еще остается недооцененной врачами. Часты также случаи длительных периодов лечения субтерапевтическими дозами самых разных ПЭП. В особенности это касается препаратов, регулярный практический опыт применения которых отсутствует у врача. Для успешного внедрения любого нового ПЭП, максимального раскрытия его потенциала необходимо, прежде всего, безусловное соблюдение положений инструкции в части титрования и дозирования. Только этот фактор гарантирует получение желаемого результата, продемонстрированного в приведенных выше клинических исследованиях.

Ламотриджин был одним из первых новых препаратов, появившихся в России в конце 1980-х гг. Широкое знакомство с ним началось только с середины 1990-х гг., после публикации монографии Е.И. Гусева и Г.С. Бурда [9]. Позже вышла в свет замечательная работа Л.Р. Зенкова [10], в которой представлены подробная методика лечения ламотриджином и тактика перехода на монотерапию при неуспешности ранее применявшегося препарата, а также даны методические рекомендации по минимизации побочных эффектов. Особенности использования препарата у женщин в возрастном аспекте раскрыты в российских публикациях В.А. Карлова [11] и других исследователей [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В современном мире ламотриджин является одним из лидеров в лечении эпилепсии. Продолжается расширение клинического диапазона его применения. Ламотриджин (Сейзар®) признан Советом Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) «золотым

стандартом» терапии фокальной эпилепсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией, оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат. Само понятие эффективности лекарственного средства следует рассматривать как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, стирающих восприятие им болезни [4, 13].

Ниже представлены ключевые выводы, сделанные экспертами в ходе заседания.

– Сейзар® должен применяться как препарат первой линии при генерализованной эпилепсии у детей, в т.ч. начиная с 3 лет (при абсансах). Доказано его положительное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение в данной группе пациентов. Необходимо стараться избегать применения препаратов, тормозящих развитие детей и приводящих к психосоциальной дезадаптации. (Предложено А.В. Дробитовой, поддержано всеми экспертами.)

– Сейзар® является препаратом первого выбора в монотерапии и рациональной политетерапии при всех формах эпилепсии и эпилептических синдромах у детей и взрослых, включая синдром Ленnox-Гасто. Показан при всех типах припадков: фокальных без нарушения сознания, фокальных с нарушением сознания, билатеральных тонико-клонических, первично-генерализованных тонико-клонических, типичных и атипичных абсанах. Положительное когнитивное действие делает Сейзар® оптимальным препаратом у детей и подростков. (Предложено А.Ю. Карась, поддержано всеми экспертами.)

– Сейзар® должен быть рекомендован как препарат первого выбора, особенно в первичной монотерапии женской и подростковой эпилепсии. Он обладает независимым положительным действием на когнитивные функции, психические коморбидные расстройства, стабилизирует аффективно-личностную сферу, проявляя эффекты в отношении тоски, тревоги и апатии. (Предложено Н.Н. Савельевой, поддержано всеми экспертами.)

– В последние 5 лет в регионе прослеживается четкая тенденция к использованию новых ПЭП (Сейзара®) в период беременности. Перевод женщин с детородным потенциалом на терапию Сейзаром® на этапе планирования беременности оправдан более высокими показателями безопасности. Важно использовать терапевтический лекарственный мониторинг ламотриджина, что обеспечит стабильное течение эпилепсии в период беременности. Риск врожденных пороков развития плода при использовании Сейзара® в период беременности ниже, чем в популяции. Если нельзя исключить вальпроат, одним из вариантов терапии является снижение дозы вальпроата с добавлением Сейзара®. (Предложено А.В. Якуниной, поддержано всеми экспертами.)

– Ламотриджин (Сейзар®) – препарат с максимальной эффективностью и низким риском развития депрессии, уникальным профилем безопасности. Эта особенность обязана приниматься во внимание врачами при выборе терапии у пациентов пожилого возраста с эпилепсией.

(Предложено О.В. Шариковой, поддержано всеми экспертами.)

– Сейзар® оказывает благоприятное действие на больных с коморбидными психическими расстройствами: стабилизирует настроение, эмоциональную сферу, поведение в сочетании с хорошей противоэпилептической активностью. (Предложено Ю.А. Колесниченко, поддержано всеми экспертами.)

– Сейзар® – препарат широкого спектра действия, который по совокупности факторов эффективности и безопасности рекомендуется в качестве препарата первого выбора для стартовой терапии у пациенток женского пола (дети, подростки, женщины детородного возраста) с эпилепсией. Вероятность рождения ребенка с врожденными пороками развития при монотерапии Сейзаром® сопоставима с популяционной. Отсутствует влияние препарата на

гормональный статус женщин и девушек. (Предложено Т.В. Морозовой, поддержано всеми экспертами.)

Рабочая группа врачей неврологов-эпилептологов региона Волга и г. Москвы призывает активно и широко использовать ламотриджин (Сейзар®) в ежедневной практике, следуя рекомендациям РПЭЛ 2021 г. [13], а также основываясь на новых доказательствах эффективности препарата, приведенных в данном документе. Эксперты рекомендуют провести ряд образовательных конференций для врачей неврологов и неврологов-эпилептологов региона Волга для внедрения в массы современных тактик лечения пациентов с эпилепсией. Также предлагается проведение повторного заседания экспертного совета специалистов региона Волга в 2023–2024 гг. для анализа и подведения итогов ввода данных рекомендаций в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (3): 306–10. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>.
2. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016; 36 (12): 1255–71. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>.
3. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40 (3): 589–98. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0641-9>.
4. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (дата обращения 22.11.2022).
5. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaïdh M., et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblindedrandomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9566): 1000–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60460-7).
6. Marson A., Burnsides G., Appleton R., et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397 (10282): 1375–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00246-4).
7. Josephson C.B., Lowerison M., Vallerand I., et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (5): 533–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>.
8. Stephen L.J., Wishart A., Brodie M.J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*. 2017; 71 (Pt. A): 73–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.
9. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия: ламиктал в лечении больных эпилепсией. М.: Буклет; 1994: 63 с.
10. Зенков Л.Р. Ламиктал в лечении эпилепсии. М.; 2006: 39 с.
11. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Бином; 2019: 896 с.
12. Власов П.Н., Дранко Д.В., Агранович О.В. Ламотриджин в терапии эпилепсии у женщин. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (5-2): 38–42.
13. Резолюция заседания экспертов Российской Противоэпилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (2): 195–9.

REFERENCES:

1. Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoanija / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (3): 306–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>.
2. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016; 36 (12): 1255–71. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>.
3. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40 (3): 589–98. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0641-9>.
4. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed 22.11.2022).
5. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaïdh M., et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblindedrandomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9566): 1000–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60460-7).
6. Marson A., Burnsides G., Appleton R., et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397 (10282): 1375–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00246-4).
7. Josephson C.B., Lowerison M., Vallerand I., et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (5): 533–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>.
8. Stephen L.J., Wishart A., Brodie M.J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*. 2017; 71 (Pt. A): 73–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.
9. Gusev E.I., Burd G.S. Epilepsy: lamictal in the treatment of patients with epilepsy. Moscow: Bulet; 1994: 63 pp. (in Russ.).
10. Zenkov L.R. Lamictal in the treatment of epilepsy. Moscow; 2006: 39 pp. (in Russ.).
11. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019: 896 pp. (in Russ.).
12. Vlasov P.N., Dranko D.V., Agranovich O.V. Lamotrigine in the treatment of epilepsy in women. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011; 111 (5-2): 38–42 (in Russ.).
13. Resolution of the meeting of experts of the Russian League Against Epilepsy on the treatment of women with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoanija / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 195–9 (in Russ.).