

SUMMARY
CLINICOPATHOLOGIC DIAGNOSTICS OF CHRONIC
GASTRITIS AND INFECTIONS ASSOCIATED WITH
HELICOBACTER PYLORI

L.O. Patshabekova
Hospital of Department for Internal Affairs,

Taraz c., Zhambyl Region

The use of adequate, according to the latest recommendations of the Maastricht-3 of acid therapy of *H. pylori* pathology of the digestive tract, with rapid onset of clinical effect, allow patients to quickly return to the familiar work of daily activities.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В МОНОТЕРАПИИ
ПЕРВИЧНО ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ

Р.К. АЛДУНГАРОВА, Н.С. КАЙШИБАЕВ,
Л.О. ДАИРБАЕВА, Г. НЯМДОРЖИЙН

Институт неврологии им. С.К. Кайшибаева,
Центр неврологии, эпилепсии и электроэнцефалографии,
г. Алматы

По данным ВОЗ более 75% больных эпилепсией не получают адекватную противосудорожную терапию. Оценка эффективности медикаментозной противосудорожной терапии является одним из главных клинических критериев, определяющих дальнейшее течение заболевания. В настоящее время особо рассматривается проблема лекарственных осложнений и побочных эффектов антиконвульсантов. На 26-м Международном конгрессе по эпилепсии подчеркивалось, что до 30% больных эпилепсией не дают адекватного терапевтического ответа на противоэпилептические препараты (ПЭП). При всей актуальности лечения эпилепсии само назначение противосудорожных препаратов является фактором риска ухудшения качества жизни больных эпилепсией, поэтому обсуждался вопрос о нецелесообразности их использования в ряде случаев [1]. Это связано с тем, что длительный прием ПЭП сопряжен с целым рядом различных расстройств, начиная с когнитивных, эмоционально-мотивационных и психиатрических проблем до непереносимости, аллергических реакций, тяжелых нарушений функций различных органов и систем, обменных и нейроэндокринных расстройств, остеопороза и др. [2, 3, 4, 5]. Особое место в этом ряду занимает проблема фармакорезистентности. Признание фармакорезистентности является важнейшим достижением конца 20 века и послужило основанием разработки стратегии и тактики дифференцированной монотерапии эпилепсии и позволило получить освобождение от приступов, улучшение качества жизни у 60 – 75% больных. Тем не менее, даже в странах высокого экономического развития влияние лечения на качество жизни в 25 – 40% оценивается как «плохое» [6].

В настоящее время имеется достаточно широкий круг новых противоэпилептических препаратов, предложенных фармакохимической промышленностью в качестве дополнительных средств комплексной терапии резистентных, прежде всего фокальных, форм эпилепсий. Многочисленные клинические исследования и сравнительные данные подтверждают достаточно высокую эффективность некоторых новых антиконвульсантов в лечении как парциальных, так и генерализованных форм эпилепсий.

Из новых препаратов, претендующих на позицию в 1-й линии выбора для лечения фокальных и идиопатических генерализованных эпилепсий, соответствующих основным критериям стратегии «эффективность – безопасность – переносимость» является ламиктал (ламотриджин). В рамках Транснациональной Европейской программы «Всесторонняя забота о больных эпилепсией» («Comprehensive Care for People with Epilepsy») во многих Европейских странах (Англия, США, Франция, Германия и др.) создаются Национальные Регистры ламиктала [7, 8, 9], представляющих своего рода банк данных результатов масштабных клинических испытаний по эффективности и безопасности его применения в сравнении с препаратами 1-й линии выбора (карбамазепин, вальпроат, фенитоин).

Ламотриджин (Ламиктал®) – антиконвульсант 3-го поколения, производное фенилтриазепина. Механизм противосудорожного действия ламиктала существенно отличается от механизма действия других препаратов, что обусловлено его «двойным» мембраностабилизирующим эффектом: избирательная блокада рецепторов натриевых ионных каналов, что обеспечивает в конечном итоге торможение выброса возбуждающих аминокислот (глутамат, аспарат). Считается, что именно избыток глутамата (ионизирующая форма глутаминовой кислоты, предшественника ГАМК) является основным механизмом генерации нейрональных эпилептических разрядов. Существенно важным моментом в этом ряду биохимических эффектов ламиктала является его направленное взаимодействие с эпилептически активными нейрональными ансамблями, без вовлечения нормально функционирующих нейронов, что объясняет отсутствие седативного и депрессивного эффектов, а также минимальную токсичность [10]. На этой основе в настоящее время проводятся клинические испытания ламиктала в лечении не только различных клинических форм эпилепсии в разных возрастных группах, но и при психических заболеваниях, а также в терапии больных с алкогольной зависимостью [2, 10]. Многочисленные рандомизированные исследования доказывают высокую эффективность монотерапии ламиктала при минимуме побочных эффектов у пациентов как с впервые диагностированной, так и резистентной генерализованной и фокальной фор-

мами эпилепсий. Отмечается положительное влияние Ламиктала на психоэмоциональную сферу, мнестические, когнитивные, нейро-эндокринные, вегетативные функции пациентов. При «стандартном измерении эффективности терапии противоэпилептических препаратов» с оценкой влияния их на качество жизни (физическое, социальное и психологическое здоровье), монотерапия ламиктала показывает более высокие показатели улучшения всех аспектов качества жизни с низким показателем прекращения лечения и рассматривается как эффективный стабилизатор настроения, активатор мнестических и когнитивных функций [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

С момента появления ламиктала (1976) в обзоре клиницистов накоплен огромный материал по двум поколениям респондентов (публикации стран Европы, США, Канады, Прибалтики и др.), получивших и получающих ламиктал; описана информация об относительной безопасности и минимальном тератогенном риске его использования в монотерапии у женщин во время беременности, об отсутствии негативного взаимодействия с оральными контрацептивами даже при условии неполного контроля эпилептических приступов при сравнении с монотерапией вальпроатом, карбамазепином и фенитоином [18, 19, 20].

В ряду старых и новых ПЭП ламиктал занимает особое место и по своим фармакокинетическим свойствам. Препарат имеет линейную фармакокинетику, зависящую от дозы, что не требует мониторинга концентрации ламиктала в сыворотке крови. Пик концентрации в плазме крови достигается через 1 – 3 часа, биодоступность составляет 95 – 98%, а период полувыведения – 29 – 31 часов у взрослых, что позволяет регулировать суточный режим приема препарата. Период полувыведения может значительно удлиняться при взаимодействии с препаратами, вызывающими индукцию ферментов печени, особенно с барбитуратами, карбамазепином и фенитоином. Ламиктал метаболизируется в печени путем глюкоронизации, не стимулируя глюкоронилтрансферазную систему, что исключает значительные колебания плазменной концентрации препарата при длительном приеме поддерживающей дозы [21]. В связи с этим ламиктал не влияет на концентрацию сопутствующих ПЭП, а также не влияет на метаболизм оральных контрацептивов и может успешно назначаться одновременно. Показатель связывания ламиктала с белками плазмы составляет 55% при концентрации препарата 1 мкг/л, что предполагает отсутствие или минимальные плазменные конкурентные взаимодействия с другими антиконвульсантами. Метаболизм ламиктала в печени не связан с участием цитохрома P-450, следовательно, исключается его влияние на уровень половых гормонов и связанных с этим нейро-эндокринных нарушений, повышение массы тела и репродуктивных функций, что принципиально выгодно отличает его от вальпроата и является существенно важным при выборе тактики лечения подростков и женщин, в том числе с катамениальной эпилепсией [22, 23].

Главным критерием эффективности ПЭП является улучшение качества жизни, обусловленное не только сокращением частоты эпилептических приступов и их прекращением, но и положительной динамикой в физическом, клинко-психологическом и социальном здоровье больных эпилепсией. В данном рандомизированном исследовании, монотерапия ламикталом имеет меньше побочных эффектов на центральную нервную систему, чем монотерапия фенитоином, вальпроатом и карбамазепином. Кроме того, подчеркивается уникальный эффект ламиктала на настроение, независимо от его влияния на частоту приступов, что более позитивно отражается на качестве жизни больных по сравнению с вальпроатом, карбамазепином и фенитоином [24, 25, 26]. Тогда как,

исследования последних лет в экспериментах на крысах показали, что интраперитонеальное введение топирамата в больших дозах от 10,0 до 100,0 мг/кг немедленно после обучения (на объекте распознавания), вызывает существенный дефицит краткосрочной памяти и ухудшение моторики. Введение тем же крысам через 24 часа после тренинга 0,1 мг/кг топирамата ухудшало также долгосрочную память. [27, 28]. Аналогичные данные прослеживаются в клинической практике, в частности, в фазе быстрого титрования топирамата с достижением суточной дозы выше 300 мг/кг отмечается снижение рабочей и долгосрочной памяти и ухудшение обучения [29, 30, 31, 32].

Ламиктал и топирамат имеют практически одинаковые режимы титрования и незначительные различия периода сдерживания (retention), более продолжительного у топирамата. При этом, этот период у топирамата сопровождается многочисленными побочными эффектами, основными из которых являются поведенческие и когнитивные расстройства. Адверсивные эффекты топирамата на ЦНС («central nervous system adverse effects-CNS AEs») достаточно многочисленны и вариабельны: начиная от утомляемости, сомнолентности, атаксии, тремора, когнитивных расстройств, тревоги и возбуждения до психозов и девиации поведения. Они значительно превышают лимит допустимости (5 – 10%), достигая 15 – 20%. Все эти нарушения являются дозозависимыми и связаны с токсическими эффектами препарата. В связи с негативными влияниями топирамата на когнитивные функции существенно страдает качество жизни больных эпилепсией, что ограничивает его применение у специальной категории пациентов, в частности, у детей и беременных женщин [33].

В метаанализе по адверсивным эффектам новых ПЭП на ЦНС представлена систематизация всех патогномичных нарушений, связанных с конкретным антиконвульсантом. Показано, что для ламиктала специфической является триада симптомов, связанная с токсическим раздражением вестибуло-мозжечковых систем: головокружение, атаксия и диплопия. Для топирамата характерными являются следующие симптомы: сомнолентность, головокружение, снижение когнитивных функций, утомляемость и головная боль. Частота данных нарушений, ассоциированных с топираматом, оказалась существенно высокой и превышала аналогичные показатели как у старых, так и новых ПЭП [34]. В связи с этим, различные аспекты терапевтических эффектов ламиктала нуждаются в дальнейшем изучении и сравнении как с препаратами 1-й, так и 2-й линии с уточнением реальных перспектив его использования (так же как и всех новых антиконвульсантов) в «специальных популяциях» («special population»), к которым относятся дети до 6 лет, подростки, беременные женщины и пожилые пациенты.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности и безопасности ламиктала (Ламотриджин – LTG) в монотерапии первично генерализованных эпилепсий (ПГЭ) в сравнении с вальпроатом (VPA) и топираматом (TPM) в «специальной популяции» больных

Материал и методы

В настоящем исследовании приведены результаты ретроспективного и текущего анализа четырехлетнего опыта лечения (2007 – 2010 гг.) первично генерализованных форм эпилепсий у амбулаторных и стационарных больных в Алматы и Алматинской области, получивших изначально назначенные антиконвульсанты (LTG, VPA, TPM) с рекомендациями дальнейшего их приема. Клинический материал относился к категории «специальная популяция» – лица от 7 до 40 лет (в том числе 29 женщин с различными сроками беременности). Общее число больных составляло 317 человек. Клинические формы эпилептических приступов

уточнялись в процессе исследования и длительного наблюдения с использованием общепринятых стандартов диагностики эпилепсии и приводились в соответствие с Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов [35, 36]. Необходимость уточнения клинического варианта эпилепсии была связана с тем, что у 254 больных (80,1%) из 317 с эпилептическими приступами диагноз эпилепсии оказывался непреднамеренно скрытым под рубрикой резидуальной и дисциркуляторной энцефалопатии, травматической эпилепсии с судорожным синдромом и др. Игнорирование семиотики эпилептического приступа является причиной неадекватного выбора медикаментозной терапии с высоким риском развития парадоксальных синдромов. В частности, 68 больных (из 254) с первично генерализованными эпилепсиями и неконтролируемыми приступами получали карбамазепин. С момента начала исследования эти больные были переведены на ламиктал (40 человек) и топирамат (28 человек). Для пациентов, которые получали карбамазепин, начальная доза ламиктала составляла 50 мг через день в течение 2 недель, затем – 50 мг ежедневно в течение следующих 2 недель. В дальнейшем поддерживающая доза ламиктала составляет 200-300 мг/сутки в 1 или в 2 приема.

Наиболее часто встречающиеся клинические варианты ПГЭ у больных были абсансные, миоклонические и генерализованные тонико-клонические формы. Из общего числа больных (317) 31 – с впервые диагностированной эпилепсией (10,9%). Возраст начала заболевания: до 10 лет – 117 человек, до 20 лет – 96 человек, до 30 лет – 67 и до 40 лет – 37 человек. Давность заболевания составляла от 6 месяцев до 19 лет. Соотношение женщин и мужчин было 146 и 171. соответственно. Количество больных в группах по антиконвульсантам было неравномерным в результате случайной выборки.

Число больных, получавших топирамат, было наименьшим, что было обусловлено невозможностью длительного лечения этим препаратом в связи с его дороговизной. В процессе лечения в 32 случаях произошла смена антиконвульсанта с продолжением монотерапии. 15 человек из группы вальпроата перешли на ламиктал и 6 – на топирамат. 5 человек из группы топирамата продолжили лечение вальпроатом и 6 пациентов в возрасте от 8 до 11 лет поменяли ламиктал на вальпроат (табл. 1).

Оценка эффективности лечения проводилась на основе анализа динамики и направленности изменений в общем состоянии больного и клинической картине заболевания. Для этого был разработан дневник пациента в варианте ежедневника, в котором имеются пункты, касающиеся субъективного состояния больного (негативных ощущений, как нейропсихологических, так и соматических), регистрации эпилептических приступов по датам и времени проявления (днем, ночью, в пробуждении и до пробуждения), в том числе ауральных проявлений, без развернутого приступа. Это позволяет четко дифференцировать соматические и нейропсихологические дисфункции, прогнозировать и диагностировать органную патологию, связанную с токсическими эффектами противосудорожных препаратов, что соответственно требует коррекцию или отмену ПЭП. Такая тактика позволяет оценить субъективную сторону эффектов медикаментозной терапии.

Для объективизации и регистрации

побочных эффектов (ПЭ) ПЭП использовалась шкала ПЭ с перечнем возможных осложнений медикаментозной терапии, с включением 9 пунктов (соматические, в том числе изменения периферической крови; неврологические – общемозговые и локальные симптомы; вегетативные, нейро-эндокринные нарушения; патология сна и бодрствования; эмоционально-мотивационные расстройства; мнестические и когнитивные дисфункции).

В данном исследовании использовались опросники «Качество жизни с эпилепсией – 31» (QOLIE – 31) и обновленная версия опросника качества жизни больных, специально адаптированная для детей, подростков и молодых взрослых людей, страдающих эпилепсией и проблемами обучения (The Epilepsy and Learning Disabilities Quality of Life Scale – ELDQOL), в равной мере приемимая как для взрослых, так и пожилых людей [37, 38]. При этом следует подчеркнуть, что пилот-версия ELDQOL использовалась в клиническом испытании ламиктала [34]. Шкала состоит из 70 пунктов с 9 основными тестами: частота и тяжесть приступов, повреждения, обусловленные приступами, побочные эффекты ПЭП, физическое состояние, поведение, настроение, когнитивные и социальные функции, коммуникабельность, общее качество жизни и общее здоровье. Для родителей пациентов от 7 до 18 лет был разработан специальный опросник оценки качества жизни детей в связи с приемом ПЭП. Опросник содержал набор вопросов (9 пунктов), касающихся изменений соматического, нейропсихологического (поведения и когнитивных функций) и социального статусов (инвалидность, социальная изоляция, обучение в школах и посещение детских организованных учреждений и др.) и готовые трафареты ответов. Родители проходили необходимый инструктаж. Таким образом, анализировались как физические показатели качества здоровья, так и психосоциальные с широким спектром психометрических тестов, позволяющих получить объективную картину когнитивных нарушений, которые в равной мере могут быть связаны как с самим заболеванием, так и негативными эффектами ПЭП. В частности, для изучения когнитивных функций использовались Winconsin Card Sorting Test (WCST), краткая шкала (скрининг) оценки нервно психического статуса (Mini Mental Scale Examination – (MMSE), Beck Depression Inventory – 10 (BDI – 10), тест соединения цифр (Wechsler Memory Tests – WMT), California Verbal Learning Test (CVLT), Monreal Memory Test (MMT). Настроение и поведенческие

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики больных с ПГЭ, n=317

Клинические формы ПГЭ	Жен/муж	n	Возраст, лет	LTG	VPA	TPM
Абсанс (простой, сложный)	37/31	68	7 – 18 11 ± 4,73	21	40	16
Миоклоническая эпилепсия	31/47	78	7 – 29 18 ± 7,56	34	45	23
Генерализованные тонико-клонические (пробуждения, дневные, ночные)	78/93	171	12 – 40 24 ± 5,63	43	57	38
Всего		317	7 – 40 23 ± 16,17	108	142	67
%	100			34,1	44,7	21,2

Примечание. 29 беременных женщин получали: 10 14 5

Таблица 2

Протокол дозирования ПЭП

ПЭП	Доза – мг/сут					
	фаза эскалации дозы			фаза установления дозы		
	недели					
	1-2	3-4	5	6	7	8 – 19
LTG	12,5	25	50	100	150	Поддерживающая 200 Пределы 150 – 300
VPA	150-300	300-600	600-900	900-1200	1200-1800	Поддерживающая 1000 Пределы 600 – 2000
TPM	12,5-25	50-75	100-150	175-200	225-300	Поддерживающая 300 Пределы 300 – 400

нарушения анализировались с помощью Child Behavioural Checklist (CBC). Оценка и контроль терапевтических эффектов ПЭП проводились с применением ЭЭГ и Видео-ЭЭГ мониторинга.

Больные с впервые диагностированной эпилепсией получали ПЭП в дозах, соответствующих общепринятым стандартам с индивидуальными вариациями, устанавливаемых в фазе титрования в течение первых 4 – 8 недель, в дальнейшем устанавливалась поддерживающая доза препарата. Больные, с продолжительным сроком приема антиконвульсанта контролировались в процессе лечения, и при необходимости доза изменялась (табл. 2).

Время появления и характер первого терапевтического эффекта (ответа) на ПЭП оценивались через 8 – 19 недель приема препарата в случаях впервые диагностированных эпилепсий. Остальные больные продолжали лечение в обычном режиме наблюдения за динамикой приступных и межприступных проявлений заболевания.

Оценка переносимости препаратов проводилась с учетом связанных с приемом антиконвульсантов, адверсивных эффектов.

Оценка эффективности лечения и контроля эпилептических приступов основывалась на двух главных критериях: 1 – изменение частоты и тяжести эпилептических приступов; 2 – изменение межприступных проявлений заболевания (психосоциальная сфера – настроение; поведение и когнитивные функции и обучение).

Частота эпилептических приступов и их тяжесть – это один из важнейших факторов, влияющих на качество жизни больных эпилепсией и состояние общего здоровья. В настоящее время интерес клиницистов привлекает возможность улучшить качество жизни больных, используя определенные свойства некоторых антиконвульсантов, прежде всего, ламиктала, так как в ряду старых и новых ПЭП он является единственным, обладающим способностью не только подавлять эпилептическую активность, но и активировать эмоционально-мотивационную деятельность, уменьшать постоянную тревогу о возможном приступе и его последствиях, не испытывать состояние обреченности и изоляции в семье и в обществе. Настроение (mood) пациента является обязательным компонентом всех Национальных шкал качества жизни. Градация частоты эпилептических приступов проводилась в соответствии с Европейской инструкцией ILAE [36] с использованием Национальной госпитальной шкалы тяжести приступов (NHS), разработанной M.O. Donoghue [34]. Для абсансов и миоклонических эпилепсий были характерны приступы средней частоты и частые. Генерализованные тонико-клонические наблюдались с разной частотой, но преобладали более частые пароксизмы (средней частоты – 3 – 6 в месяц и частые – 3 – 6 в неделю). Серийные и статусные приступы наблюдались в основном

при абсансной эпилепсии и эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими приступами (5,8%). Статус генерализованных тонико-клонических приступов был достаточно частым и составлял 11,6% (табл. 3).

Критерии оценки сравнительной эффективности ПЭП на частоту приступов:

- полный контроль с прекращением приступов
- неполный контроль с уменьшением частоты приступов на 50 – 75%
- минимальный контроль с уменьшением частоты приступов на 25%
- отсутствие контроля приступов с учащением их до серийных и статусных.

В таблице 4 представлены данные по сравнительной эффективности противосудорожных препаратов с оценкой частоты приступов.

Таблица 3

Частота эпилептических приступов у больных с ПЭЭ (на момент начала наблюдения)

Клинические формы	N	Редкие (1-6 в год)	Средней частоты (3-6 в месяц)	Частые (3-6 в неделю)	Серийные статусные
Абсанс (простой, сложный)	68	-	17 (25%)	47 (69,1%)	4 (5,8)
Миоклоническая	78	-	32 (41%)	46(58,9%)	-
Генерализованные (пробуждения, дневные, ночные)	171	34 (19,8%)	49 (28,6%)	68 (39,7%)	20 (11,6)
Всего	317 (100%)	34 (10,7%)	98 (30,9%)	161 (36%)	24 (7,6%)

Таблица 4

Сравнительная характеристика эффективности ПЭП на частоту приступов, n=317

Частота приступов	LTG n=108	VPA n=142	TPM n=67
Полный контроль	65 (60,1%)	101 (71,1%)	28 (41,7%)
Неполный контроль	25 (23,1%)	23 (16,1%)	18 (26,8%)
Минимальный контроль	13 (12%)	11 (7,7%)	11 (16,4%)
Неконтролир. приступы (в том числе статус)	5 (4,6%)	8 (5,6%)	10 (14,9%) (4)

Примечание: P<0,05 – выявлены достоверные различия по изучаемому признаку

Таким образом, полный контроль эпилептических приступов наблюдался у 71,1% больных, получавших вальпроат, 60,1% – ламиктал и 41,7% – топирамат. Показатель удержания приступов (включая неполный контроль) составил для вальпроата 87,2%, для ламиктала – 83,2% и для топирамата – 69,5%. Эпилептический статус у 4 пациентов был связан с приемом топирамата в фазе эскалации дозы. Агравации приступов ни на один препарат не было.

Характеристика адверсивных эффектов ПЭП: по времени возникновения адверсивные эффекты ПЭП подразделялись на две группы: адверсивные соматические эффекты (САЭ) и адверсивные эффекты со стороны ЦНС – ЦНСАЭ). По времени возникновения – ранние и поздние. Ранние побочные эффекты появляются с первых дней и в течение первого месяца от начала приема антиконвульсанта. Поздние – появлялись в течение всего последующего времени (табл. 5).

Как видно из таблицы 5, соматические осложнения наблюдались как в ближайшем, так и отдаленном периодах лечения. Для ламиктала была характерна кожная сыпь (у 5 больных из 108), у 2 больных из группы вальпроата имели место проявления реактивного токсического гепатита. Реактивный токсический гепатит, наблюдавшийся у 2 больных из группы вальпроата, послужил причиной отмены препарата и перехода на ламиктал [1] и топирамат [1]. Из поздних адверсивных эффектов следует отметить высокую частоту системных нейроэндокринных и обменных нарушений, характерных для вальпроата (увеличение веса тела, нарушение менструального цикла, выпадение волос, остеопороз). У 7 беременных женщин, получавших вальпроат, наблюдался синдром «замершей беременности» на сроках 13 – 16 недель. 8 женщин, с нормально протекавшей беременностью, родили в срок здоровых детей. Терапевтический риск вальпроата для матери и плода достаточно высокий и уступает только барбитуровым производным. Проблема тератогенеза ламиктала и топирамата находится на стадии изучения.

Результаты анализа качественных и количественных характеристик неврологических адверсивных эффектов ламиктала, вальпроата и топирамата представлены в таблице 6.

Два показателя в этой таблице на сегодняшний

Таблица 5

Адверсивные соматические эффекты ПЭП (n=317)

Характеристика адверсивных эффектов	Ранние			Поздние		
	LTG n=108	VPA N=142	TRM n=67	LTG n=108	VPA N=142	TRM n=67
Кожная сыпь	5-4,5%	-	-	1-0,9%	-	-
Острый токсич.гепатит	-	-	-	-	2-1,4%	-
Увеличение веса	-	5-3,5%*	-	-	28-19,7%*	-
Эндокринные нарушения	-	-	-	-	18-12,6%*	-
Остеопороз	-	-	-	-	13-11,2%	-

Примечание: *выявлены достоверные различия (p<0,05) между 3 группами по изученным признакам

Таблица 6

Адверсивные неврологические эффекты ПЭП, n=317

Характер адверсивных ЦНС эффектов	LTG n= 108	VPA n = 142	TRM n = 67
1.Головная боль *	13 (12%)	27 (19%)	11 (16,4%)
2.Бессонница	-	15 (10,5%)	11 (16,4%)
3.Сомнолентность	-	27 (19%)	23 (34,3%)
4.Утомляемость *	-	18 (12,6%)	12 (17,9%)
5.Вестибуломожечковые	3 (2,7%)	6 (4,2%)	5 (7,4%)
6.Экстрапирамидные	-	17 (11,9%)	-
7.Эмоциональные – настроение	1 (0,9%)	32 (22,5%)	25 (37,3%)
8.Когнитивные	-	32 (25,5%)	38 (56,7%)
9.Поведенческие	-	38 (26,7%)	21 (31,3%)
10.Психиатрические	-	8 (5,6%)	4 (5,9%)

Примечание: * – дискуссионные признаки; p<0,05 – достоверные различия между 3 группами по изучаемым признакам

Таблица 7

Специфические неврологические адверсивные эффекты ПЭП, n=317

LTG	VPA	TRM
1. Вестибулярные нарушения	1. Сомнолентность	1. Сомнолентность
1.1. Головокружение 1.2. Атаксия 1.3. Диплопия	2. Когнитивные нарушения	2. Когнитивные Нарушения
	3. Экстрапирамидные нарушения (тремор, хорея, паркинсонизм, дистония)	3. Утомляемость
	4. Тревога	4. Тревога Депрессия

день остаются дискуссионными, так как не являются строго специфическими для каких-либо конкретных ПЭП. Однако ряд авторов предлагает рассматривать головную боль в связи с возможными токсическими, а утомляемость – в связи с релаксическими эффектами ряда антиконвульсантов. В настоящее время идет интенсивная экспертная работа (ILAI) по конкретизации и систематизации фиксированной терминологии и четких определений по адверсивным неврологическим эффектам ПЭП. Это позволит избежать ошибочных толкований отдельных болезненных проявлений и определить круг четких побочных эффектов, характерных для того или иного препарата. Это касается прежде всего когнитив-

ных, поведенческих и психиатрических нарушений [34]. Согласно этим рекомендациям мы выделяем из этой таблицы те неврологические адверсивные эффекты в расшифровке [34], которые являются специфическими для строго определенного препарата (табл. 7).

Симптомы, представленные в таблицах 6, 7, оцениваются как негативные, фиксированные и характерные для рассматриваемых ПЭП. Адверсивные эффекты ламиктала ограничиваются симптомами раздражения вестибулярной системы (в перечне негативных симптомов в номенклатуре адверсивных эффектов со стороны ЦНС – проявления нарушений вестибулярно-мозжечковой системы). В развернутом варианте эта триада (головокружение, атаксия; диплопия) наблюдалась только в 2,7% случаев, имела преходящий характер. В этих ситуациях тактика ведения больных ограничивалась снижением дозы препарата. Позитивным моментом в данном перечне адверсивных эффектов является отсутствие у ламиктала негативного влияния на когнитивные функции, обучение и эмоционально-мотивационную сферу и поведение. Однако в группах вальпроата и топирамата круг нарушений значительно широк с преобладанием эмоциональных, когнитивных (больше у топирамата, чем у вальпроата), поведенческих и психиатрических проблем.

Таким образом, результаты проведенных исследований эффективности и безопасности монотерапии ламикталом в сравнении с вальпроатом и топираматом на большом материале позволяют сделать определенные выводы относительно перспектив его дальнейшего применения. Ламиктал – один из новых противосудорожных препаратов (ПЭП), обладающий оригинальными свойствами, с высоким показателем сдерживания приступов, позитивно влияющий на качество жизни больных и претендующий на место в первой линии выбора ПЭП в лечении больных эпилепсией, в том числе из категории «специальная популяция» («special population» – European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy – EURAP). Ламиктал выгодно отличается от всех известных ПЭП относительно самостоятельной фармакокинетики, не зависящей от печеночной индукции, обладает свойством адресно взаимодействовать с эпилептогенными нейронными ансамблями, что обеспечивает достаточно высокую противосудорожную активность с высоким показателем удержания приступов, близким к показателю для вальпроата. Минимальное число системных адверсивных эффектов (кроме кожной сыпи в ряде случаев и редких вестибулопатических нарушений), отсутствие сомнолентности и супрессорных влияний на эмоционально-мотивационную деятельность и когнитивные функции позволяет ламикталу конкурировать с препаратами 1-й линии выбора. В ряду старых и новых противосудорожных препаратов ламиктал отличается тем, что, не влияя негативно на когнитивные функции и обучение, улучшает настроение. Этот факт расценивается как уникальное свойство, влияющее позитивно на качество жизни больных эпилепсией [14, 34]. Монотерапия ламикталом показывает не только более высокие показатели качества жизни, но и низкий индекс прекращения лечения и рассматривается в настоящее время как «эффективный стабилизатор настроения, активатор мнестических и когнитивных функций даже при неполном контроле эпилептических приступов» (ILAE, 14). Концепция качества жизни больных эпилепсией является главным содержанием психо-социальных программ реабилитации больных эпилепсией [8].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bauer G. Do we have to treat all childhood epilepsy syndromes? //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.42-43;
2. Elliot B. Depression and suicide in epilepsy //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.46-47;
3. May T., Brandt C., Kassel J. Evaluation of a self-report questionnaire for the assessment of adverse effects of antiepileptic drugs //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.113. Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.46-47;
4. Forster S., Cukiert A., Burattini J., et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.79-80;
5. Epilepsy Alliance. Epilepsy Drug causes Bone Loss in Young Women: A great way forward in New Ziland //Epilepsy News. J. of IBE, 2008. – Issue 1. – P. 5;
6. P.Wolf. Pharmacoresistance in epilepsy //Intern. Conference «Epilepsy – medical and social aspects, diagnosis and treatment», XI Russian National Congress «Man and Medicine», Moscow, April 22.-P.117-120;
7. Tennis P., Eldridge R.R. Coppola J., Licciardi F., Sciscio N. Et al. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study //Brain Dev., 2004.-Vol.26(suppl.1).-26-9;
8. Comprehensive Care for People with Epilepsy: Current problems in epilepsy; 16; Edited by Margarete Pfflin, Robert T. Fraser, Rupprecht Thorbecke, Ulrich Specht and Peter Wolf. John Libbey, England, 2001.-365p;
9. Edwards K.R., Sackellares J.C., Vuong A. et al. Lamotrigine Monotherapy Improves Depressive Symptoms in Epilepsy: A Double-blind Comparison with Valproate //EpilepsyBehavior, 2001.-Vol.2-S.28-36;
10. Steinhoff B. J., Ueberral M. A., Michael A., et al. The LAM-SAFE STUDY: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults //Seizure, 2005.-Vol.14.-S.597-605;
11. Van Gelder N.M. Glutamic acid in chronically hyperirritable nervous tissue //XIIth Epilepsy International Symposium. Raven Press, New York, 1982. – 323 – 329;
12. Винникова М.А., Агибалова Т.В., Гуревич Т.Л., Мищенко Л.В. Использование ламиктала (ламотриджина) в терапии больных с алкогольной зависимостью: результаты сравнительного исследования //Психиатрия и психофармакотерапия, 2004.-Т.06.-№5. – С.40-46;
13. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression //J. Clin. Psychiatry, 1999.-Vol.60.-p.79-88;
14. Sackellares J.C., Jacqueline Kwog W.J., Vung A., Hammer A.T. and Barret P. S. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate //Epilepsy & Behavior, 2002.-Vol.3.-P.376-382;
15. Ben Menachem E. First monotherapy – evidence and experience //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.28;
16. Frisch C. Impact of parental exposure to valproate and carbamazepine on cognition in animal studies //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.34;
17. Abad N. Does prenatal valproate exposure cause cognitive impairment? //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.34;
18. Gaily E. Is prenatal carbamazepine exposure safe for cognitive development? //8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21st – 25th September 2008.-P.34;
19. Perucca E. Pharmacotherapy of epilepsy in women //Intern. Conference «Epilepsy – medical and social aspects, diagnosis and treatment», XI Russian National Congress «Man and Medicine», Moscow, April 22.-P.225-230;
20. Tomson T., Gram L., Sillanpaa M., Johannessen S.I. (Eds.). Epilepsy and pregnancy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing: LTD, 1997.-p.113-23;
21. Tennis P., Eldridge R.R. International Lamotrigine Pregnancy

Registry Scientific Advisory Committee: Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine // *Epilepsia*, 2002.-Vol.10. p.1161-9; **22.** Khinchi M.S., Nielsen K.A. Lamotrigine therapeutic thresholds // *Seizure*, Elsevier, 2008.-Vol.17. –p.391-395; **23.** Holdich T., et al. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill // *Epilepsia*, 1991.-Vol.32(suppl.1) – p.96.); **24.** Galimberti C., Mazzucchelli I., Arbasini C. et al. Increased Apparent Oral Clearance of Valproic Acid During Intake of Combined Contractptive Steroids in Women with Epilepsy // 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, 2-6 July, 2006.-P.7; **25.** Matsuo F. Lamotrigine // *Epilepsia*, 1999.-Vol.40(Suppl.5).-P.30-36; **26.** Jacoby F., Bacer J., Bruant Comstock L. Lamotrigine add-on therapy is associated with improvements in mood in patients with severe epilepsy // *Epilepsia*, 1996.-Vol.37(suppl.5).-S.292; **27.** Saetre E., Perucca E., Isoj rvi J., Gjerstad L. An International Multicenter Double-blind Double-dummy randomized Trial Comparing Lamotrogine and Slow-Release Carbamazepine for Treating Newly Diagnosed Epilepsy in the Elderly // 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, 2-6 July, 2006.-P.3; **28.** Martins de Lima M.N., Presti-Torres J., Dornelles A. et al. Differential effects of low and high doses of topiramate on consolidation and retrieval of novel object recognition memory in rats // *Epilepsy & Behavior*, 2007.-Vol.10.-N1.-P.32-37; **29.** Shannon H.E., Motta M. Effects of antiepileptic drugs on working memory as assessed by spatial alternation performance in rats // *Epilepsy & Behavior*, 2007.-Vol.10.-N5.-P.857-65; **30.** Martin R., Kuzniecki R., Ho S. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults // *Neurology*, 1999.-Vol.52.-P.321-7; **31.** Aldenkamp A.P., Alpheris W.C., Dekker M.J., Owerveg J. Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy // *Epilepsia*, 1990.-Vol.31(suppl.4).-S.9-20; **32.** Meador K.J., Loring D.W., Vahle V.J. et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers // *Neurology*, 2005.-Vol.64.-S.2109-14; **33.** Shannon H.E., Love P.L. Effects of antiepileptic drugs on learning as assessed by a repeated acquisition of response sequences task in rats // *Epilepsy & Behavior*, 2007.-Vol.10.-S.16-25; **34.** Zaccara G., Gangemi P.F., Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies // *Epilepsy & Behavior*, 2008.-Vol.17.-S.405-421; **35.** Бурд Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения // *Журн. неврол. психiatr.*, 1995. – Т.95/3. – С.4-13; **36.** Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // *Epilepsia*, 1989.-Vol.30.-S.389-399; **37.** Vickrey B.J., Perrine ЛюКюб Hays R.D. et al. Quality of life in epilepsy (QOLIE) scoring manual. Santa Monica, CA: rand; 1993.(QOLIO-89); **38.** Buck D., Smith M., Appleton R. et al. The development and validation of The Epilepsy and Learning Disabilities Quality of Life (ELDQOL) scale // *Epilepsy & Behavior*, 2007. – Vol. – N1. – S.38-43.

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**АЛҒАШҚЫ ТАРАЛҒАН ЭПИЛЕПСИЯ ҰСТАМАСЫНЫҢ
МОНОТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ ЭПИЛЕПСИЯҒА ҚАРСЫ
ПРЕПАРАТТАРДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ НӘТИЖЕЛІЛІГІ
ЖӘНЕ ҚАУІПСІЗДІГІ**

*Р.К. Алдунгарова, Н.С. Кайшибаев,
Л.О. Дайрбаева, Г. Нямдоржийн*

С.К. Кайшибаев атындағы неврология институты,

LMTL/10/KZ/16/01.2012/869

Статья опубликована при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения прав третьих сторон

*Неврология, эпилепсия және
электроэнцефалография орталығы, Алматы қ.*

Бұл зерттеуде сырқаты басталғаннан антиконвульсанттар (ламотриджин (Ламиктал), вальпроат, топирамат) қабылдаған, одан әрі де қабылдауға кеңес берілген, Алматы қаласы мен Алматы облысындағы амбулаторлық және стационарлық науқастардың эпилепсияның алғашқы таралған нысандарын емдеудің төрт жылдық тәжірибесін (2007-2010) ретроспективтік және ағымдағы талдаудың нәтижелері келтірілген. Клиникалық материал «арнайы популяция» санатына жатқызылды – 7 мен 40 жас аралығындағы тұлғалар (оның ішінде жүктілігі түрлі мерзімдегі 29 әйел). Науқастардың жалпы саны 317 болды. Эпилепсия ұстамасы науқастардың вальпроат қабылдаған 71,1%-да, ламиктал қабылдаған 60,1% және топирамат қабылдаған 41,7%-да толық бақыланды. 4 емделушінің эпилепсиялық статусы топираматты доза эскалациясы фазасында қабылдаумен байланысты болды. Препараттың ешқайсысына ұстама аггравациясы болған жоқ. Нәтижелілік пен қауіпсіздікке жүргізілген зерттеулер нәтижелері ламикталмен жүрген монотерапияны вальпроатпен және топираматпен салыстырғанда келесі қорытындылар жасауға мүмкіндік берді: ламиктал ұстамаларды тежеудің жоғары көрсеткіштеріне ие, науқастардың өмір сапасына оңды әсер етеді және эпилепсиямен сырқаттанған науқастарды, оның ішінде «арнайы популяция» санатындағы науқастарды емдеуде ЭҚП таңдаудың бірінші қатарынан орын алуға лайықты («special population» – European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy – EURAP).

SUMMARY

**COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF
ANTIEPILEPTIC DRUGS IN MONOTHERAPY OF PRIMARY
GENERALIZED EPILEPTIC SEIZURES**

*R.K. Aldungarova, N.S. Kayshibaev,
L.O. Dairbaeva, G. Nyamdorjiyn*

*Institute of Neurology named after S.K. Kayshibaev,
Center of Neurology, Epilepsy
and Electroencephalography, Almaty c.*

This study presents results of retrospective and current analysis of four-year experience of treatment (2007-2010) of epilepsy's primary generalized forms of in outpatients and inpatients in Almaty and Almaty region, who received initially prescribed anticonvulsants (lamotrigine (Lamictal), valproates, topiramate) with recommendations for further their administration. Clinical material is classified as "special population" – patients from 7 to 40 years old (including 29 women with different gestational age). Total number of patients was 317. Full control of epileptic seizures was observed in 71,1% of patients, treated by valproates, 60,1% – by Lamictal and 41,7% – by topiramate. Retention rate of seizures (including incomplete control) was for valproate – 87,2%, for Lamictal – 83,2% and for topiramate – 69,5%. Epileptic status in 4 patients was associated with taking topiramate in phase of dose escalation. There was no aggravation of seizures to any preparation. Results of conducted studies of efficacy and safety of monotherapy by Lamictal compared with valproate and topiramate allowed to conclude: Lamictal has a high retention rate of seizures, positively affects on quality of life of patients and claims on a place in first line of choosing antiepileptic drug in treatment of patients with epilepsy, including the category of "special population" ("special population" – European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy – EURAP).