

Асланова А.К.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Яхьяева М.М.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Лапшина Д. А.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Валяев А.В.,

*Студент, 5 курс, Международный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

ЛАМОТРИДЖИН

***Аннотация:** Ламотриджин может использоваться для лечения парциальных припадков, первично-генерализованных тонико-клонических припадков, биполярного расстройства I типа и синдрома Леннокса-Гасто. К числу нецелевых применений относятся лечение биполярной депрессии, фибромиалгии, шизофрении и униполярной депрессии. Данная статья рассказывает о ламотриджине, включая механизм действия, фармакологию, описание побочных эффектов, подходящие группы пациентов, противопоказания, мониторинг концентрации препарата в крови.*

***Ключевые слова:** Антиэпилептические препараты, токсичность, антидепрессанты, совместимость препаратов, концентрация АЭП в крови.*

***Annotation:** Lamotrigine can be used to treat partial seizures, primary generalized tonic-clonic seizures, bipolar disorder type I, and Lennox-Gasto syndrome. Off-target uses include the treatment of bipolar depression, fibromyalgia,*

schizophrenia, and unipolar depression. This article describes lamotrigine, including mechanism of action, pharmacology, description of side effects, appropriate patient groups, contraindications, and monitoring of blood concentrations of the drug.

Key words: *Antiepileptic drugs, toxicity, antidepressants, drug compatibility, blood concentrations of AEDs.*

Показания к применению

Ламотриджин - противосудорожный препарат, впервые одобренный к применению в США в 1994 году. Он считается препаратом первой линии для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов (включая простые и сложные парциальные приступы и фокально-усиливающиеся тонико-клонические приступы) и синдрома Леннокса-Гасто. В числе способов применения "не по назначению" - лечение быстроциклической биполярной депрессии, биполярного расстройства I типа, профилактика базиллярной мигрени с аурой, терапия панического расстройства и булимии. Некоторые исследования указывают на возможность использования ламотриджина даже для лечения невралгии тройничного нерва.

Механизм действия

Механизм действия ламотриджина до конца не изучен. Это триазин, и исследования показали, что ламотриджин избирательно связывает и ингибирует натриевые каналы, стабилизируя пресинаптические мембраны нейронов и подавляя высвобождение пресинаптических глутамата и аспартата. Исследователи не доказали, что ламотриджин оказывает значительное влияние на другие нейротрансмиттеры, такие как серотонин, норадреналин или дофамин. Существует теория, что ламотриджин может взаимодействовать с активируемыми напряжением кальциевыми каналами,

что обуславливает широкий спектр его активности. Исследования *in vitro* также показали, что ламотриджин ингибирует дигидрофолат-редуктазу, что может вызывать опасения по поводу его тератогенности. Ламотриджин имеет кинетику первого порядка с периодом полувыведения 29 часов.

Совместимость с другими препаратами

Дозировка ламотриджина требует изменения при одновременном приеме с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, примидоном, рифампином, лопинавиром/ритонавиром, атазанавиром, ритонавиром и вальпроевой кислотой.

Если необходимо отменить ламотриджин, это следует делать постепенно, по возможности в течение двух недель. При прекращении приема ламотриджина существует вероятность возникновения припадков отмены, которая уменьшается, если не прекращать прием препарата быстро, а сократить его дозу.

Серьезные побочные эффекты

Ламотриджин может вызывать серьезную сыпь, требующую госпитализации и прекращения приема препарата. Степень тяжести сыпи варьируется, но включает риск развития синдрома Стивенса-Джонсона. Частота возникновения синдрома Стивенса-Джонсона в педиатрической популяции составляет от 0,3 до 0,8 % и от 0,03 до 0,08 % во взрослой популяции. Количество случаев, связанных с токсическим эпидермальным некролизом, слишком мало для того, чтобы сообщить о предполагаемом уровне заболеваемости. Почти все случаи сыпи возникают через 2-8 недель после начала приема ламотриджина. Следует также отметить, что прекращение приема ламотриджина может не предотвратить опасную для жизни сыпь. Обучение пациентов должно включать постоянный мониторинг сыпи на предмет улучшения состояния после отмены препарата. Среди других серьезных побочных эффектов - мультиорганная

чувствительность, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, дисбактериоз крови, суицидальное поведение/идеи, асептический менингит, эпилептический статус и внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии. При рассмотрении вопроса о начале приема ламотриджина необходимо оценить пол, возраст и использование контрацептивов. Хотя некоторые исследования на людях не выявили повышенного риска врожденных пороков развития при терапии ламотриджином во время беременности, исследования на животных показали, что такой риск существует. Препарат относится к фактору риска беременности C; исследования на животных показали риск врожденных пороков развития. Ламотриджин присутствует в грудном молоке и обнаруживается в крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Симптомы ламотриджина у младенцев включают плохое кормление, сонливость, сыпь и апноэ. Эти симптомы могут улучшиться после прекращения приема ламотриджина. Если преимущества перевешивают риски при лечении эпилепсии в период лактации/грудного вскармливания, врачам следует рассмотреть возможность мониторинга уровня ламотриджина у младенцев.

Следует учитывать влияние других препаратов на глюкуронизацию, так как в результате конъюгации с глюкуроновой кислотой происходит преимущественно метаболизм ламотриджина. К препаратам, вызывающим глюкуронизацию ламотриджина, относятся карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампин, лопинавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир и примидон. Вальпроевая кислота ингибирует глюкоронидацию ламотриджина. Одновременное применение с депрессантами ЦНС может усилить их действие.

Сообщается, что ламотриджин влияет на анализ мочи на наркотики и может вызывать ложноположительные результаты на фенциклидин.

Мониторинг

Ценность мониторинга концентрации ламотриджина на сегодняшний день не установлена. В связи с фармакокинетикой между ламотриджином и другими препаратами и их влиянием на концентрацию ламотриджина, при одновременном применении необходимо принимать клинические решения, если есть опасения относительно уровня ламотриджина. Дофетилид может оказывать серьезное взаимодействие с ламотриджином, поэтому его сочетание настоятельно не рекомендуется. К другим препаратам с потенциально серьезным взаимодействием относятся вальпроевая кислота, рифампин, эстрогенсодержащие контрацептивы и препараты заместительной эстрогенной терапии, а также некоторые барбитураты.

Анализы должны включать соответствующие уровни сыворотки крови сопутствующих противосудорожных препаратов, проверку функции печени и оценку функции почек. Сотрудники клинической группы должны уделять достаточно времени обучению пациентов наблюдению за гиперчувствительностью, особенно за сыпью или другими изменениями кожи, возникающими вблизи или на слизистой оболочке. Обучение пациентов также должно включать обсуждение того, как следить за изменениями в припадках, их частотой и продолжительностью. Пациенты также должны следить за изменениями в суицидальном поведении. Также пациенты должны получить консультацию о том, как следить за признаками/симптомами асептического менингита.

Токсичность

При чрезмерной передозировке ламотриджина (по некоторым данным, до 16 г) случались летальные исходы, вызванные осложнениями, включая судороги, кому и нарушения проводимости. Ламотриджин немедленного высвобождения быстро всасывается, поэтому вызывание рвоты может быть нецелесообразным вмешательством в данном случае. Однако госпитализация

и поддерживающая терапия, а также обычные меры предосторожности для защиты дыхательных путей необходимы. На момент написания статьи не было известно специфического антидота для токсического действия ламотриджина.

Использованные источники:

1. Jansen AC, Andermann E. Progressive Myoclonus Epilepsy, Lafora Type. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Dec 28, 2007.

2. Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 08;2(2):CD003032.

3. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 07;4(4):CD003277.

4. Köhler-Forsberg O, Sylvia LG, Thase M, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL, McInnis M, Iosifescu DV, Kocsis JH, Friedman ES, Ketter TA, McElroy SL, Shelton RC, Fung V, Ostacher MJ, Nierenberg AA. Lithium plus antipsychotics or anticonvulsants for bipolar disorder: Comparing clinical response and metabolic changes. Aust N Z J Psychiatry. 2023 Jan;57(1):93-103.

5. Ranganathan LN, Ramamurthy G, Kanthimathinathan S. Preventive Oral Treatment of Episodic Migraine: An Overview. Neurol India. 2021 Mar-Apr;69(Supplement):S51-S58.

6. Besag FMC, Vasey MJ, Sharma AN, Lam ICH. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: a systematic review. Ther Adv Psychopharmacol. 2021;11:20451253211045870.

7. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, Eide PK, Leal PRL, Maarbjerg S, May A, Nurmikko T, Obermann M,

Jensen TS, Cruccu G. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):831-849.

8. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigevano F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018 Dec;63:17-25.

9. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019 Apr;32(2):246-252.

11. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Park EL, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul-Aug;18(4):269-278.