

Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 7-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки

М.Ю. Бобылова, Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Лариса Юрьевна Глухова glucort@bk.ru

Цель работы – анализ эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзар; ООО «Алкалоид-Рус», Республика Македония) в лечении различных форм эпилепсии на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе клинических данных 628 пациентов (в возрасте от 3 до 46 лет; 595 детей и 33 взрослых (20 женщин и 13 мужчин); средний возраст 10,5 года; 319 – мужского и 309 – женского пола), находившихся под наблюдением в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки и получавших Сейзар в течение 7 лет (с июня 2018 г. по сентябрь 2025 г.).

Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия/фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 496$); генетические и предположительно генетические эпилепсии, а также энцефалопатии развития и эпилептические ($n = 97$); идиопатические генерализованные эпилепсии ($n = 35$).

Пациентам был назначен Сейзар в дополнительной терапии или в монотерапии, в дозе 3–5 мг/кг/сут, с постепенной титрацией в течение 4–8 нед до целевой дозы 37,5–500,0 мг/сут. В дальнейшем дозу Сейзара корректировали в зависимости от клинического эффекта, результата электроэнцефалографического исследования и концентрации препарата в крови. Три взрослых пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях – на ночь, в 1 случае – утром, в дозе 200 мг/сут. В остальных случаях пациенты принимали Сейзар 2 раза в день.

Сейзар применялся в монотерапии у 176 пациентов или был добавлен к другим антиэпилептическим препаратам у 452 пациентов (сочетание Сейзара с 1 антиэпилептическим препаратом имело место у 379 пациентов, сочетание с 2 антиэпилептическими препаратами – у 73). У 5 пациентов к Сейзару добавлялся вальпроат с достижением терапевтического эффекта без дальнейшей отмены Сейзара. У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Двенадцать пациентов, принимавших ранее другой аналог ламотриджина, были переведены на Сейзар без ухудшения течения эпилепсии.

Период катамнестического наблюдения составил от 6 мес до >7 лет. В анализ были включены пациенты, наблюдавшиеся не менее 6 мес.

Результаты. Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 306 (48,72 %) пациентов из 628. Снижение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 157 (25 %) пациентов из 628; эффект от лечения отсутствовал в 165 (26,3 %) случаях.

В 113 (17,9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью или утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения). В целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) достигнут у 463 (73,7 %) пациентов из 628. Принимая во внимание преобладание в исследовании пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок.

Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при синдромах идиопатических генерализованных эпилепсий. Эффективность при генетических генерализованных эпилепсиях и эпилептических энцефалопатиях была менее высокой.

Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 573 (91,3 %). Побочные эффекты, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 55 (8,76 %) пациентов. В большинстве случаев отмечались проходящие нарушения в виде головокружения, головной боли, тремора, тошноты, которые не потребовали отмены препарата. Аллергические реакции имели преимущественно кожные проявления – аллергическую кожную сыпь, которая была отмечена в 37 (5,8 %) случаях из 628 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Ангионевротический отек (отек Квинке) зарегистрирован у 1 пациента. Необходимость отмены Сейзара из-за плохой переносимости возникла всего у 15 (2,4 %) из 628 пациентов, причем единственной причиной прекращения терапии стали аллергические реакции. В остальных случаях кожная сыпь носила транзиторный характер, не потребовала отмены препарата, а ее связь с приемом ламотриджина осталась недоказанной.

В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопецией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии. Одна пациентка родила здорового ребенка на монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут. Улучшение настроения (у взрослых пациентов), а также поведения, развития и обучения (у детей) на фоне терапии Сейзаром отмечено у 380 (60,5 %) пациентов из 628. В 5 случаях на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослых пациентов с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и родителей, в ряде случаев – нейропсихолога).

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 500 (79,6 %) из 628 пациентов продолжили прием препарата за период наблюдения (который варьирует от 6 мес до 7 лет).

Эти данные свидетельствуют о том, что при корректной титрации и клиническом наблюдении ламотриджин может рассматриваться как препарат с отличной переносимостью, особенно значимой для детей с коморбидными нарушениями развития и поведения, для которых седативные эффекты и когнитивная заторможенность имеют критическое значение.

Выводы. Наш анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в большой когорте (с преобладанием пациентов детского возраста) с различными формами эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, ламотриджин, Сейзар, эффективность, переносимость, у детей, у взрослых

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 7-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2026;21(2):17–45.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-17-45>

Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: seven years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy

M. Yu. Bobylova, L. Yu. Glukhova, K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Larisa Yuryevna Glukhova glucort@bk.ru

Aim. To assess the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar; LLC "Alkaloid-Rus", Republic of Macedonia) for various forms of epilepsy, based on long-term experience of Svt. Luka Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy (Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy/Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy).

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted based on the analysis of clinical data from 628 patients (aged 3 to 46 years; 595 children and 33 adults (20 women and 13 men); mean age 10.5 years; 319 males and 309 females) monitored at Svt. Luka Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy who received Sazar over a 7-year period (from June 2018 to September 2025).

Distribution by epilepsy types: structural and presumably structural focal epilepsy/focal epilepsy of unknown etiology ($n = 496$); genetic and presumably genetic epilepsies, as well as developmental and epileptic encephalopathies ($n = 97$); idiopathic generalized epilepsies ($n = 35$).

Sazar was administered as adjunctive therapy or monotherapy at a dose of 3–5 mg/kg/day, with gradual titration over 4–8 weeks to a target dose of 37.5–500.0 mg/day. Subsequently, the dose of Sazar was adjusted depending on the clinical effect, electroencephalography findings, and blood drug concentrations. Three adult female patients received Sazar as a single daily dose of 200 mg/day (at bedtime in 2 cases, and in the morning in 1 case). In all other cases, patients received Sazar twice daily.

Sazar was administered as monotherapy in 176 patients or as adjunctive treatment to other antiepileptic drugs in 452 patients (combination of Sazar with one antiepileptic drug occurred in 379 patients, and with two antiepileptic drugs in 73 patients). In five patients, valproate was added to Sazar, achieving a therapeutic effect without subsequent discontinuation of Sazar. In two patients with high treatment efficacy, a subsequent successful switch from polytherapy to Sazar monotherapy became possible. Twelve patients previously treated with another lamotrigine generic were switched to Sazar without any worsening of epilepsy course.

The follow-up period ranged from 6 months to more than 7 years. Patients followed up for at least 6 months were included in the analysis.

Results. Therapeutic remission was achieved in 306 out of 628 patients (48.72 %) receiving Sazar. Therapeutic remission with Sazar was achieved in 306 out of 628 patients (48.72 %). An additional 157 out of 628 patients (25 %) showed an at least 50 % reduction in seizure frequency; 165 patients had no therapeutic effect (26.3 %).

In 113 cases (17.9 %), Sazar was discontinued due to insufficient efficacy or loss of the initial robust response (after 6–12 months of treatment). Overall, a therapeutic effect (remission or an at least 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 463 out of 628 patients (73.7 %). Given the predominance of patients with drug-resistant forms of epilepsy in this study, this rate can be considered exceptionally high. Considering that the study population predominantly consisted of patients with drug-resistant forms of epilepsy, this rate can be considered exceptionally high.

Sazar demonstrated the highest efficacy in focal epilepsies (structural, presumably structural, structural-genetic, and that of unidentified etiology), as well as in idiopathic generalized epilepsy syndromes. Efficacy was lower in genetic generalized epilepsies and epileptic encephalopathies.

The majority of the patients ($n = 573$ (91.3 %)) demonstrated good tolerability of Sazar. Sazar-associated side effects were reported in 55 patients (8.76 %). In most cases, transient disturbances such as dizziness, headache, tremor, and nausea were observed, none of which required discontinuation of the medication. Allergic reactions predominantly manifested as a skin rash, which was reported in 37 out of 628 patients (5.8 %), within the first two months of therapy. Angioedema (Quincke's edema) was reported in one patient. Discontinuation of Sazar due to poor tolerability was required in only 15 of 628 patients (2.4 %), with allergic reactions being the sole reason for treatment cessation. In the remaining cases, the skin rash was transient, did not require drug discontinuation, and its association with lamotrigine treatment remained unproven.

Two female patients of reproductive age started Sazar to reduce the valproate dose that caused severe menstrual disorders, weight gain, alopecia, and edema. Halving the dose of valproate (up to 750 mg/day) in combination with Sazar significantly improved treatment tolerance. One patient gave birth to a healthy baby when she was receiving monotherapy with Sazar at a dose of 350 mg/day.

Improvements in mood (in adult patients) as well as behavior, development, and learning (in children) during Sazar therapy were observed in 380 of 628 patients (60.5 %). In five cases, improvements in mental status during Sazar therapy enabled the discontinuation of antidepressants in adult patients with previously diagnosed depression. No negative effects of Sazar on memory, attention, mood, or behavior were observed in any of the cases, as reported by patients and parents, and in some instances, by a neuropsychologist.

The high efficacy and favorable tolerability of Sazar are confirmed by treatment adherence data, with 500 of 628 patients (79.6 %) continuing the drug throughout the follow-up period (range: 6 months to 7 years).

These data indicate that, with correct titration and close clinical monitoring, lamotrigine can be considered a well-tolerated drug. This is particularly significant for children with comorbid developmental and behavioral disorders, for whom sedative effects and cognitive slowing are of critical concern.

Conclusion. Our analysis demonstrated the high efficacy and favorable tolerability of Sazar in a large cohort, predominantly consisting of pediatric patients, with various forms of epilepsy.

Keywords: epilepsy, epileptic seizure, lamotrigine, Sazar, efficacy, tolerability, in children, in adults

For citation: Bobylova M.Yu., Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: seven years of experience in Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(2):17–45. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-2-17-45>

Введение

Ламотриджин был первым среди антиэпилептических препаратов (АЭП) последнего поколения зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г., стал использоваться значительно раньше других новых АЭП, и к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучены механизм действия, эффективность и переносимость (К.Ю. Мухин и соавт., 2022, 2023; И.Г. Рудакова, 2023; A.G. Marson и соавт., 2007, 2021).

Сейзар (ламотриджин; ООО «Алкалоид-Рус», Республика Македония) был зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 г. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Преимущества ламотриджина в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии получили подтверждение во многих работах (T.F. Barron и соавт., 2000; A.G. Marson и соавт., 2007; C.P. Panayiotopoulos, 2007, 2010; S.J. Wallace, 1990). Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении (E. Faught и соавт., 2004), которые были продемонстрированы во многих исследованиях с разным дизайном, в том числе сравнительных (L. Kaminow и соавт., 2003; M. Nieto-Barrera и соавт., 2001; A.G. Marson и соавт., 2007; D. Chadwick, T. Marson, 2007; A. Marson и соавт., 2021); а также благоприятное влияние на настроение (M. Mula, J.W. Sander, 2007; V.V. Kalinin, 2007; R. Schubert, 2005; F. Andersohn и соавт., 2010), когнитивные функции и качество жизни, в том числе у детей (R. Moavero и соавт., 2017; R. Schubert, 2005; A. Aldenkamp и соавт., 2016).

Выделяют 2 основных механизма противосудорожного действия Сейзара: стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов и ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов: глутамата и аспартата; препарат также модулирует вольтажзависимую кальциевую проводимость в кальциевых каналах N-типа и калиевую проводимость. Сейзар имеет целый ряд фармакокинетических преимуществ: линейную фармакокинетику, достаточно длительный период полувыведения при монотерапии — 20–41 ч (в среднем 20–29 ч), средний процент связывания с белками плазмы (55 %); проходит метаболизм в печени, но не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому мало вступает в лекарственные взаимодействия. Однако другие АЭП могут влиять на метаболизм ламотриджина: индукторы ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин) способны ускорять метаболизм препарата, а вальпроат замедляет его выведение (L.M. Frank и соавт., 1997; O. Dulac, 1994).

Сейзар выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг ламотриджина. Преимуществом Сейзара перед другими препаратами из группы ламотриджина является наличие таблеток с дозой 200 мг. Благодаря длительному периоду полувыведения Сейзар может применяться однократно в сутки. Согласно инструкции, однократно в сутки может применяться любая доза Сейзара, так как период полувыведения един для всех доз. Однако наличие таблетированной формы с дозой 200 мг особенно удобно для взрослых, так как эта доза является терапевтической во многих случаях. Таким образом, пациенты могут принимать таблетку Сейзара 200 мг однократно в сутки, что повышает качество жизни и комплаентность лечения.

Сейзар зарегистрирован в Российской Федерации для применения у детей с 3-летнего возраста. Применяется у детей старше 12 лет и взрослых в составе поли- или монотерапии для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса—Гастро. У детей в возрасте от 3 до 12 лет (в политерапии) Сейзар применяется для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса—Гастро. В этой возрастной группе также разрешена монотерапия Сейзаром при достижении контроля над приступами после этапа политерапии (комбинированной терапии). Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов (у детей с 3 лет). Препарат также применяется в лечении биполярных расстройств у взрослых пациентов (18 лет и старше).

Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 100–200 мг/сут у взрослых и детей от 12 лет в 1 или 2 приема (некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза до 500 мг/сут) и 1–10 мг/кг/сут у детей до 12 лет в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы. Важно отметить возможность однократного приема в сутки. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл.

Не следует забывать о необходимости медленной титрации, что позволяет улучшить переносимость терапии и во многих случаях избежать возникновения аллергических реакций, которые возможны при применении ламотриджина и требуют отмены. В соответствии с инструкцией по применению у детей с 12 лет и взрослых рекомендуется начинать лечение с 25 мг/сут, а у детей младшего возраста — с 0,15 мг/кг/сут (при сопутствующем приеме вальпроата), 0,3 мг/кг/сут (без сопутствующих АЭП, оказывающих влияние на ферменты печени) и 0,6 мг/кг/сут (при сочетании с индукторами ферментов печени); начальную дозу рекомен-

дуются принимать в течение 2 нед, с дальнейшим повышением на 25 мг (или аналогичную начальную дозу у детей) с интервалом 1–2 нед. Мы рекомендуем начинать титрацию с 12,5 мг/сут, в том числе у взрослых, и проводить повышение дозы 1 раз в неделю (возможна и более медленная титрация с повышением дозы раз в 2 нед, например при высоком риске аллергии): через неделю – 25 мг/сут (или 12,5 мг 2 раза в день), далее у детей титрация продолжается по 12,5 мг/нед, а у взрослых по 25 мг/нед. При достижении дозы 50 мг/сут, при хорошей переносимости, можно увеличить скорость титрации и повышать дозу у взрослых по 25–50 мг/нед, у детей – по 25 мг/нед.

Ламотриджин широко представлен во всех международных и национальных рекомендациях (прежде всего рекомендациях Международной противосудимости лиги (International League Against Epilepsy, ILAE)), национальных рекомендациях, рекомендациях отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии, которые являются ориентиром для выбора АЭП. Однако окончательный выбор АЭП всегда является прерогативой лечащего врача.

В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса C*) и детей (рекомендации класса D), при абсансах у детей (рекомендации класса C).

Эксперт в области эпилептологии С.Р. Panayiotopoulos представил рекомендации (2007, 2010), демонстрирующие эффективность ламотриджина при широком спектре эпилептических приступов, включая высокий эффект при фокальных приступах разных типов и билатеральных тонико-клонических приступах (БТКП), изолированных генерализованных судорожных приступах, изолированных абсансах, тонических приступах (в качестве препарата первого выбора); автор относит ламотриджин к группе препаратов 1-й линии при приступах указанного типа, однако подчеркивает возможность аггравации миоклонических приступов.

Особенно важные объективные данные по эффективности ламотриджина продемонстрировали сравнительные исследования, среди которых наиболее масштабными и фундаментальными являются SANAD и SANAD II (SANAD – Standard and New Antiepileptic Drugs, сравнение стандартных и новых АЭП). Резуль-

таты первого исследования SANAD – открытого рандомизированного контролируемого сравнительного исследования класса III – были опубликованы в 2007 г. (A.G. Marson и соавт., 2007). Целью работы являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии. Исследование проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста, в том числе у пациентов ($n = 1721$) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта противоэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин. Исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости и меньшую эффективность. Ламотриджин не уступал карбамазепину по времени достижения 12-месячной ремиссии, а также превосходил карбамазепин, габапентин, окскарбазепин и топирамат по критерию времени без приступов, обладал лучшим профилем безопасности и переносимости, более длительным временем удержания на терапии. По результатам данного исследования, с 2007 г. ламотриджин признается референтным препаратом для дальнейших клинических исследований и поиска новых эффективных препаратов в лечении фокальной эпилепсии.

В 2021 г. были опубликованы результаты SANAD II – рандомизированного открытого контролируемого исследования, проведенного в Великобритании с участием 990 детей от 5 лет и взрослых. Целью исследования была оценка клинической эффективности долговременной терапии и экономической эффективности левитирацетама и зонисамида по сравнению с ламотриджином при назначении этих АЭП в качестве препаратов первого выбора у пациентов с недавно диагностированной фокальной эпилепсией (A.G. Marson и соавт., 2021). Результаты исследования показали, что левитирацетам не отвечал критерию наименьшей эффективности по сравнению с ламотриджином (по критерию времени до достижения 12-месячной ремиссии) по данным ИТТ-анализа. Зонисамид отвечал данному критерию по сравнению с ламотриджином (отношение рисков 1,03; 95 % доверительный интервал 0,83–1,28), однако анализ лечения по протоколу (PP-анализ) показал превосходство ламотриджина по показателю 12-месячной

*Уровни доказательности: А – 1 или более исследований I класса либо 2 или более исследований II класса – эффективность данного АЭП при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; В – 1 исследование или метаанализ II класса – АЭП вероятно эффективен; С – 2 или более исследований III класса – АЭП возможно эффективен; D – 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей – АЭП потенциально эффективен.

ремиссии как над леветирацетамом (отношение рисков 1,32; 95 % доверительный интервал 1,05–1,66), так и над зонисамидом (отношение рисков 1,37; 95 % доверительный интервал 1,08–1,73). Анализ времени от начала лечения до появления неудачи лечения, который объяснял неэффективность терапии, показал, что ламотриджин превосходит как леветирацетам, так и зонисамид. Препарат имел и преимущество по безопасности: побочные эффекты (ПЭ) при приеме ламотриджина регистрировались реже, чем при приеме леветирацетама и зонисамида; также в группах пациентов, получающих эти препараты, было отмечено значительно больше психиатрических ПЭ. Ламотриджин почти в 2 раза превосходил зонисамид по показателю удержания на терапии и существенно превосходил леветирацетам благодаря преимуществу по лучшей переносимости. Также было отмечено лучшее качество жизни пациентов в группе получавших ламотриджин, нежели в группах, получающих леветирацетам и зонисамид. Анализ экономической эффективности показал преимущество ламотриджина перед леветирацетамом и зонисамидом. По результатам исследования был сделан вывод о том, что ламотриджин должен оставаться препаратом первого выбора при фокальной эпилепсии. Данных в пользу применения леветирацетама и зонисамида в качестве препаратов первого выбора при фокальной эпилепсии в исследовании SANAD II не получено (A.G. Marson и соавт., 2021).

После публикации результатов SANAD II в мае 2021 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) обновил в своих рекомендациях положение ламотриджина в разделе лечения недавно диагностированной фокальной эпилепсии, с добавлением к рекомендации по назначению ламотриджина в качестве первого АЭП женщинам детородного возраста и девушкам следующего пункта: «Предлагайте ламотриджин или леветирацетам также мальчикам, мужчинам и женщинам, не имеющим детородного потенциала». В качестве монотерапии 1-й линии для пациентов с фокальными приступами рекомендуется рассмотреть ламотриджин или леветирацетам. Если первый вариант окажется неэффективным, следует рассмотреть другие из этих методов.

26 июня 2021 г. состоялось заседание экспертов Российской противоэпилептической лиги, посвященное вопросам эффективности, безопасности и оценки результатов лекарственной терапии у пациентов с эпилепсией. В рамках заседания было отмечено, что ламотриджин является «золотым стандартом» терапии фокальной эпилепсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ), оценивается экспертным

сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат. Само понятие эффективности лекарственного средства следует понимать как комплекс свойств, оказывающих положительное влияние на различные аспекты жизни пациента и уменьшающих негативное влияние заболевания. Совет экспертов Российской противоэпилептической лиги призывает активнее внедрять ламотриджин в широкую практику, следуя рекомендациям 2019 г., а также основываясь на новых доказательствах эффективности препарата, приведенных в принятой экспертами резолюции 26 июня 2021 г.

Результаты отечественных исследований, опубликованных после анализа данных SANAD II, также подтверждают выводы об эффективности Сейзара при различных формах эпилепсии. Так, авторы из Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (А.М. Пивоварова, З.К. Горчханова, 2021) опубликовали анализ данных 78 пациентов с различными формами эпилепсии (13 – мужского и 65 – женского пола, от 4 до 21 лет, средний возраст 9 лет), получавших Сейзар; длительность наблюдения на фоне терапии Сейзаром составляла от 10 мес до 2 лет. Пациенты были распределены по следующим формам эпилепсии: ИГЭ (генетическая) ($n = 32$), идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия ($n = 9$), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 6$), структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ($n = 20$), генетические и предположительно генетические эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) ($n = 11$). Сейзар применялся в инициальной монотерапии в 12 случаях, 20 пациентов были переведены на Сейзар с других АЭП. Сорок шесть пациентов принимали Сейзар в политерапии. В качестве сопутствующей терапии применялись: вальпроат – у 13 пациентов, топирамат – у 14, клобазам – у 6, лакосамид – у 4, леветирацетам – у 16, этосуксимид – у 3, зонисамид – у 4, вигабатрин – у 5. Терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 51 (65,4 %) пациента. Ремиссия достигнута у 27 пациентов, из них в 16 случаях – на фоне монотерапии (в этой группе преобладали пациенты с фокальной эпилепсией).

И.Г. Рудакова (2023) представила анализ 11 публикаций по применению Сейзара в российской клинической практике, включающих 756 пациентов в возрасте от 3 до 79 лет с различными формами эпилепсии и длительностью наблюдения не менее 12 мес. Всеми авторами отмечены высокие показатели эффективности и переносимости Сейзара. Показано, что клинко-экономические характеристики Сейзара демонстрируют его очевидные преимущества в рейтинге выбора из ряда АЭП с аналогичным международным непатентованным наименованием (МНН).

В 2022 г. авторами нашей клиники были опубликованы результаты анализа эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в лечении различных форм эпилепсии на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). В работе были проанализированы данные 104 пациентов (в возрасте от 3 до 37 лет) с различными формами эпилепсии, полученные в течение 4-летнего наблюдения (с июня 2018 г. по август 2022 г.). Сейзар применялся в монотерапии у 38 пациентов и был добавлен к другим АЭП у 66 пациентов. У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Доза Сейзара варьировала от 75 до 400 мг/сут. Большинство пациентов, в том числе все пациенты детского возраста, получали Сейзар в 2 приема. Три взрослые пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях — на ночь, в 1 случае — утром, в дозе 200 мг/сут. Период катamnестического наблюдения составил от 6 мес до >4 лет. По результатам проведенного 4-летнего анализа, терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 47 (45,2 %) пациентов из 104. Уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов. В целом терапевтический эффект (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) был достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104. Принимая во внимание участие в наблюдении пациентов с тяжелыми формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок. Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при всех синдромах ИГЭ. Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов — 94 (90,4 %). Побочные эффекты, связанные с терапией Сейзаром, были зарегистрированы у 10 (9,6 %) пациентов. Аллергическая кожная сыпь наблюдалась в 5 (4,8 %) случаях из 104 и появлялась в течение первых 2 мес терапии. Аллергические реакции составили 50 % среди всех ПЭ и были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости. Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает и факт приверженности лечению: 82 (78,8 %) пациента из 104 продолжили прием препарата спустя 6 мес терапии и 69 (66,3 %) — >12 мес. Таким образом, данный анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара при длительной терапии

в большой группе пациентов с различными формами эпилепсии.

Целью настоящей работы был анализ эффективности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эпилепсии у детей на основании опыта длительного применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе клинических данных 628 пациентов, которые находились под наблюдением в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки и получали Сейзар в течение 7 лет (с июня 2018 г. по сентябрь 2025 г.). Период катamnестического наблюдения составил от 6 мес до >7 лет. В анализ включали пациентов, наблюдавшихся не менее 6 мес.

Характеристики анализируемой группы. Возраст и пол. В анализ были включены пациенты в возрасте от 3 до 46 лет, из них 595 детей и 33 взрослых (20 женщин и 13 мужчин); средний возраст 10,5 года. Распределение по полу: 319 (50,79 %) пациентов мужского и 309 (49,2 %) — женского пола.

Распределение по форме и этиологии эпилепсии. Пациенты, вошедшие в ретроспективный анализ, были классифицированы по формам эпилепсии.

Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия/фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 496$); генетические и предположительно генетические эпилепсии, а также энцефалопатии развития и эпилептические ($n = 97$); ИГЭ ($n = 35$). Среди пациентов со структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсией 314 имели структурную фокальную эпилепсию как последствия перинатального поражения мозга. В этой группе была выделена особая, клинически значимая когорта пациентов, страдающих эпилепсией в сочетании с детским церебральным параличом (ДЦП) и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Данная нозологическая категория была описана К.Ю. Мухиным и соавт. в 2010 г. как синдром ФЭДСИМ-ДЭПД (фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме). Данная когорта включала 297 пациентов. У оставшихся 17 пациентов с перинатальным поражением мозга ДЭПД на ЭЭГ не регистрировались, и они классифицировались как пациенты со структурной фокальной эпилепсией.

Группу структурной фокальной эпилепсии другой этиологии (включая последствия нейроинфекций и травм, опухоли, аномалии развития головного мозга, а также мезиальный височный склероз) составили 153 пациента. В том числе аномалии развития головного мозга (перисильвиарный синдром, полимикрогирия, лиссэнцефалия, фокальная кортикальная дисплазия и др.) выявлены у 20 пациентов. Из них: фокальная кортикальная дисплазия — 6 случаев; дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (после оперативного лечения) — 1; гамартома гипоталамуса (после оперативного лечения) — 1; венозная ангиома (DVA-синдром) правой теменной области — 1; диффузная пахиогирия (генетическая этиология не установлена) — 2; полимикрогирия (генетическая этиология не установлена) — 4; последствия гипоксии, травмы, инфекции — 5 пациентов.

Группу структурно-генетических эпилепсий составили 13 пациентов, среди которых: нодулярная гетеротопия (мутация *FLNA*) — 1; пахиогирия (мутация *DOCK7*) — 1; синдром Штурге–Вебера — 1; туберозный склероз — 2; синдром Аладжиля (последствие острого нарушения мозгового кровообращения) — 1; другие генетические синдромы — 7 пациентов.

Группу фокальной эпилепсии неустановленной этиологии составили 29 пациентов, которые были объединены с группой структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсии ($n = 467$), таким образом, общая анализируемая группа «структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия/фокальная эпилепсия неустановленной этиологии» насчитывала 496 пациентов.

Группа генетических и предположительно генетических эпилепсий и ЭЭ ($n = 97$) включала случаи генетически подтвержденных заболеваний ($n = 74$), в том числе: синдром Ретта — 12 случаев; синдром Ангельмана — 3; синдром Патау — 1; синдром Дауна — 1; хромосомопатии (микроделеции и дупликации) — 14; генетические эпилепсии, вызванные мутациями в генах, включая: *SYNGAP1* — 1; *SCN1A* — 5; *ANKRD1* — 2; *PCDH19* — 2; *TSEN* — 1; *ATP6V* — 1; *TBC1D24* — 1 (синдром Леннокса–Гасто); *ATM* (атаксия–телеангиоэктазия) — 1; *ARX1* — 2; *EIF3F* — 1; *GRIN2A* — 1; *GRIN1* — 1; *KCNQ2* — 3; *SLC16A2* (синдром Аллана–Герндона–Дадли) — 1; *TRIO* — 2; *POLG* — 2; другие мутации в генах митохондриальной ДНК — 3; *CACNA1* — 2; *SHANK3* (синдром Фелан–МакДермид) — 3; *FINCA* — 1; *KMT2D* (синдром Кабуки) — 2; *TSEN10* — 1; *AP4B1* (спастическая тетраплегия 47-го типа) — 1; *CACNA1H* (абсансная форма эпилепсии с дебютом в детском возрасте) — 1; *SCN9A* — 1 (фенотип генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс); *KIAA2022* — 1 (эпилепсия с миоклоническими-атоническими приступами (ЭМАП), или синдром Дозе). В 23 случаях предпола-

галась генетическая эпилепсия, однако генетическая причина не была выявлена или генетические анализы не были проведены.

Группа идиопатических форм эпилепсии ($n = 35$) была полностью представлена ИГЭ.

Режим дозирования. Пациентам был назначен Сейзар в дополнительной терапии или в монотерапии, в дозе 3–5 мг/кг/сут, с постепенной титрацией в течение 4–8 нед, до целевой дозы 37,5–500,0 мг/сут. В дальнейшем доза Сейзара корректировалась в зависимости от клинического эффекта, результата электроэнцефалографического исследования и концентрации препарата в крови. Три взрослых пациентки получали Сейзар однократно в сутки: в 2 случаях — на ночь, в 1 случае — утром, в дозе 200 мг/сут. В остальных случаях пациенты принимали Сейзар 2 раза в день.

Сейзар применялся в монотерапии у 176 пациентов или был добавлен к другим АЭП у 452 пациентов (сочетание Сейзара с 1 АЭП имело место у 379 пациентов, с 2 АЭП — у 73). У 5 пациентов к Сейзару добавлялся вальпроат с достижением терапевтического эффекта без дальнейшей отмены Сейзара. У 2 пациентов с высокой эффективностью в дальнейшем стал возможен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Двенадцать пациентов, принимавших ранее другой аналог ламотриджина, были переведены на Сейзар без ухудшения течения эпилепсии.

Критерии включения. В анализ были включены пациенты детского (с 3 лет), подросткового и взрослого возраста (до 46 лет) с верифицированным диагнозом эпилепсии, включая различные формы эпилепсии и типы приступов, регулярное посещающие врача с проведением обследований, регулярно принимающие АЭП и выполняющие рекомендации врача (для пациентов, получавших лечение на момент включения в наблюдение).

Критерии исключения. Недостаток данных для установления диагноза эпилепсии, нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе, нерегулярный прием АЭП были критериями исключения в нашем наблюдении.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций) — у детей с 7 лет (до 7-летнего возраста оценка развития ребенка проводилась на основании опроса родителей, результатов краткого тестирования при осмотре невролога или по данным качественной оценки развития ребенка дефектологом и психологом — специалистом по работе с детьми раннего возраста), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (энцефалограф-регистратор «Энцефалан-

ЭЭГР-19/26», основная модификация («Медиком МТД», Россия)) в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, активирующих проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Тс) во всех случаях и высокорезающей МРТ (3 Тс по эпилептологической программе) — по показаниям (закрытый томограф General Electric Discovery 750 W, 3 Тс, сверхвысокопольный).

Для исключения ПЭ терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (в среднем 1 раз в год), консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. Так как Сейзар имеет линейную кинетику, необходимость в определении концентрации ламотриджина в крови возникает только в отдельных случаях (когда необходимо убедиться, что пациент принимает препарат в достаточной дозе).

Эффективность Сейзара оценивали по влиянию на частоту приступов: отсутствие эффекта или слабая эффективность (редукция частоты приступов менее чем на 50 %), улучшение (снижение частоты приступов на 50 % и более), ремиссия (клиническая ремиссия — отсутствие приступов в течение периода наблюдения; клинко-электроэнцефалографическая ремиссия — отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной ак-

тивности на ЭЭГ). Общий показатель терапевтической эффективности подразумевал долю пациентов с достигнутой ремиссией или снижением частоты приступов на 50 % и более.

Результаты

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 306 (48,72 %) пациентов из 628. Снижение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 157 (25 %) из 628 пациентов. Эффект от лечения отсутствовал в 165 (26,3 %) случаях (табл. 1).

В целом терапевтический эффект (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) был достигнут у 463 (73,7 %) из 628 пациентов. Принимая во внимание преобладание в исследовании пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, можно констатировать, что этот показатель очень высок.

Наиболее эффективные сочетания АЭП в дуотерапии, при которой наступила ремиссия у пациентов с фокальными приступами, включали комбинацию Сейзара с вальпроатом, леветирацетамом, перампанолом и окскарбазепином.

В 113 (17,9 %) случаях Сейзар был отменен в связи с недостаточной эффективностью или утратой первоначального выраженного эффекта (спустя 6–12 мес лечения).

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в нашем наблюдении обобщена в табл. 2.

Сейзар был наиболее эффективен в группе «структурные/предположительно структурные/с неустановленной этиологией фокальные эпилепсии» ($n = 496$). Доля пациентов с высоким терапевтическим ответом (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) достигла 75 % (372 пациента). Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 282 (56,85 %) из 496 пациентов.

Так же высока была эффективность Сейзара при ИГЭ ($n = 35$): высокий терапевтический эффект отмечен у 26 (74 %) пациентов, а терапевтическая

Таблица 1. Эффективность Сейзара у наблюдаемых нами пациентов с различными формами эпилепсии ($n = 628$)

Table 1. Efficacy of Sazar in patients under our observation with various forms of epilepsy ($n = 628$)

Показатель Parameter	Клиническая ремиссия Clinical remission	Уменьшение частоты приступов на 50 % и более 50 % or greater reduction in seizure frequency	Без эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % No effect or less than 50 % reduction in seizure frequency
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	306 (48,72)	157 (25,0)	165 (26,3)

Таблица 2. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в общей группе пациентов, n (%)

Table 2. Efficacy of Sazar in patients with different forms of epilepsy and in all patients, n (%)

Показатель Parameter	Общая группа/формы эпилепсии (n = 628) All patients/forms of epilepsy (n = 628)	Структурные/предположительно структурные/с неустановленной этиологией фокальные эпилепсии (n = 496) Structural, presumably structural, or unknown etiology focal epilepsies (n = 496)	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические) (n = 97) Genetic epilepsy (+ developmental and epileptic encephalopathies) (n = 97)	Идиопатические генерализованные эпилепсии (n = 35) Idiopathic generalized epilepsies (n = 35)
Высокий терапевтический эффект (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) High therapeutic efficacy (seizure freedom or ≥50 % reduction in seizure frequency)	463 (73,7)	372 (75,0)	65 (67,0)	26 (74,0)
Ремиссия приступов Remission of seizures	306 (48,7)	282 (56,85)	10 (10,3)	14 (40,0)

ремиссия при приеме Сейзара достигнута у 14 (40 %) из 35 пациентов.

Сейзар был наиболее эффективен при фокальных, фокальных с переходом в БТКП и абсансных приступах.

Разнородная когорта пациентов с генетическими формами эпилепсии (включавшей различные хромосомные синдромы, а также ЭЭ–ЭРЭ) включала пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания. В связи с этим эффективность Сейзара здесь была ниже, чем в 2 других группах, однако оставалась достаточно высокой, составив 67,0 % (65 случаев из 97). Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 10 (10,3 %) из 97 пациентов.

Анализ данных ЭЭГ показал, что Сейзар эффективен при фокальных приступах с региональной и мультирегиональной эпилептиформной активностью. У детей, достигших ремиссии на фоне терапии Сейзаром, превалировало расположение эпилептогенного очага в затылочных отделах. Однако эффект отмечен и в случае лобной, височной и мультирегиональной локализации эпилептиформной активности.

У 86 (13,7 %) из 628 пациентов в группе «отсутствие эффекта» было отмечено ухудшение. Мы провели отдельный анализ данной группы. Она включала пациентов детского возраста, которые первично обратились в наш Институт в период с 25.10.2024 до 12.04.2025, и далее период наблюдения составил 6–15 мес. Под ухудшением мы понимали учащение приступов или нарастание эпилептиформной активности на ЭЭГ. Однако аггравация требует тщательной синдромологической верификации, анализа лекарственных взаи-

модействий и оценки титрации. В большинстве случаев трудно дифференцировать истинную аггравацию от естественного ухудшения в течении заболевания, ухудшения, вызванного внешними факторами (например, инфекцией), и ухудшения, связанного с отменой другого АЭП при введении нового препарата. Тем не менее во всех этих случаях ламотриджин был заменен на другие АЭП в связи с отсутствием эффекта. Данная группа включала 85 пациентов (из 297) с ФЭДСИМ-ДЭПД и 1 пациента с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ). Оказалось, что практически все случаи аггравации (n = 85) были отмечены у детей (до 8 лет), у которых на ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность по типу роландических спайков (синоним: ДЭПД). Только в 1 случае (пациент 14 лет с ЮМЭ) сообщалось об ухудшении течения эпилепсии без эпилептиформной активности в виде ДЭПД на ЭЭГ. Таким образом, ухудшение было отмечено у пациентов с ФЭДСИМ-ДЭПД практически в 1/3 случаев (28,6 %). Можно сделать вывод о необходимости с осторожностью рассматривать назначение ламотриджина у пациентов детского возраста (особенно до 7–8 лет) с эпилептиформной активностью в виде ДЭПД на ЭЭГ, однако у оставшихся пациентов (n = 212) с ФЭДСИМ-ДЭПД был достигнут высокий эффект Сейзара.

По этой причине важно дифференцировать структурную фокальную эпилепсию от ФЭДСИМ-ДЭПД. ФЭДСИМ-ДЭПД – форма эпилепсии со структурными изменениями в мозге, патофизиологические механизмы которой, по всей вероятности, характерны для возрастзависимых фокальных эпилепсий детства, однако ее течение в развернутом периоде может быть

значительно более тяжелым, чем при возрастзависимых фокальных эпилепсиях детства (вероятно, как следствие сочетания структурных изменений преимущественно белого вещества головного мозга и предрасполагающих генетических факторов) (К.Ю. Мухин и соавт., 2010; К.Ю. Мухин, 2024). Профессор К.Ю. Мухин (2024) отмечал, что, несмотря на то что при ФЭДСИМ-ДЭПД имеется преобладание фокальных и БТКП, в неврологическом статусе у большинства пациентов — очаговые неврологические нарушения, а по данным нейровизуализации диагностируются структурные изменения в головном мозге, при ФЭДСИМ-ДЭПД, как и при возрастзависимых фокальных эпилепсиях детства, следует с осторожностью назначать карбамазепин/окскарбазепин, особенно у детей дошкольного возраста, по причине высокого риска аггравации приступов и диффузных эпилептиформных изменений на ЭЭГ. По всей видимости, ламотриджин, как и другие блокаторы натриевых каналов, прежде всего у детей дошкольного возраста может влиять на звенья эпилептогенеза при данных формах эпилепсий, в основе которых предположительно лежит возрастная задержка или повреждение процессов миелинизации и созревания проводящих систем мозга, способствуя у ряда пациентов усугублению течения эпилепсии. Вместе с тем в отличие от других блокаторов натриевых каналов у ламотриджина отмечается широкий противоэпилептический спектр благодаря комплексному механизму действия. Он эффективен при различных типах эпилептических приступов — от фокальных и БТКП до абсансов и тонических приступов.

Приводим клинический случай наблюдаемого нами пациента, демонстрирующий эффективность Сейзара при ФЭДСИМ-ДЭПД и синдроме инфантильных эпилептических спазмов в анамнезе.

Клинический случай 1

Пациентка А., 8 лет. Диагноз: ФЭДСИМ-ДЭПД; трансформация из синдрома инфантильных эпилептических спазмов. Клиническая ремиссия с 1 года 6 мес (в течение 6 лет). ДЦП, тетрапаретическая форма.

Анамнез жизни. Ребенок от 3-х родов на сроке 34 нед (раннее излитие вод, экстренное кесарево сечение), масса тела при рождении 1820 г, длина тела 43 см. Внутривентрикулярное кровоизлияние. Искусственная вентиляция легких проводилась в течение 5 сут, до 1 мес девочка находилась в отделении патологии новорожденных. Психомоторное развитие с задержкой, улучшилось после купирования приступов (начала ползать и лепетать).

Анамнез заболевания. В 2 мес на ЭЭГ была выявлена эпилептиформная активность, в 5 мес на ЭЭГ — картина гипсаритмии при отсутствии приступов. В 6 мес дебют приступов по типу инфантильных эпилептических спазмов (5 приступов в серию, 2 серии).

Неврологический статус. Черепные нервы: частичная атрофия зрительных нервов, расходящееся косоглазие. Псевдобульбарный синдром. В двигательной сфере: мышечный тонус повышен, клонусы стоп. Самостоятельно садится, ползает, встает у опоры. Мелкая моторика нарушена. Произносит отдельные слова. Навыки самообслуживания не сформированы.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: перивентрикулярная лейкомаляция, большие справа.

Фармакологический анамнез. Получала вальпроевую кислоту, левитирацетам — без эффекта, вигабатрин — временный эффект. Инфантильные эпилептические спазмы прекратились на фоне приема глюкокортикостероидов (гидрокортизон 10 мг/кг/сут) в возрасте 1,6 года. Значительно улучшились показатели ЭЭГ (трансформация от гипсаритмии до региональной эпилептиформной активности индексом <10 %). Левитирацетам был отменен. Продолжала прием вальпроевой кислоты. Индекс эпилептиформной активности в динамике увеличился до 30 %; после этого в терапию был добавлен Сейзар, что привело к снижению индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ. В дальнейшем девочка была постепенно переведена на альтернативную монотерапию Сейзаром в дозе 5 мг/кг/сут (с учетом потенциальных ПЭ вальпроевой кислоты) и наблюдалась эпилептологом каждые 6 мес. На фоне монотерапии Сейзаром ремиссия сохраняется, переносимость лечения улучшилась.

Переносимость терапии. Хорошая переносимость Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов — 573 (91,3 %). ПЭ, связанные с терапией Сейзаром, зарегистрированы у 55 (8,76 %) пациентов. В большинстве случаев отмечались преходящие нарушения в виде головокружения, головной боли, тремора, тошноты, которые не потребовали отмены препарата.

Аллергические реакции имели преимущественно кожные проявления — аллергическую кожную сыпь, которая была отмечена в 37 (5,8 %) случаях из 628 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Ангионевротический отек (отек Квинке) зарегистрирован у 1 пациента. Аллергические реакции были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости; необходимость в отмене препарата в связи с проблемами переносимости возникла у 15 (2,4 %) пациентов из 628. В остальных случаях кожная сыпь была транзиторной, не потребовала отмены препарата, и ее связь с приемом ламотриджина не доказана.

В 2 случаях Сейзар был введен в терапию у пациенток репродуктивного возраста с целью снижения дозы вальпроата в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением массы тела, алопцией, отеками. Снижение дозы вальпроата вдвое (до 750 мг/сут) в комбинации с Сейзаром привело к значительному улучшению переносимости терапии. Одна

пациентка родила здорового ребенка на монотерапии Сейзаром в дозе 350 мг/сут.

Улучшение настроения (у взрослых пациентов), а также поведения, развития и обучения (детей) на фоне терапии Сейзаром отмечено у 380 (60,5 %) из 628 пациентов. В 5 случаях на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослых пациентов с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и родителей, в ряде случаев — нейропсихолога).

Высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара подтверждает факт приверженности лечению: 500 (79,6 %) из 628 пациентов продолжили прием препарата за период наблюдения (который варьирует от 6 мес до 7 лет).

Обсуждение

Эффективность Сейзара в общей группе пациентов.

Терапевтическая клиническая ремиссия при приеме Сейзара ($n = 628$) в нашем исследовании была достигнута у 306 (48,72 %) из 628 пациентов; уменьшение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 157 (25 %) пациентов из 628. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) получен у 463 (73,7 %) из 628 пациентов. При этом почти половину (48,72 %) случаев хорошего эффекта составила клиническая ремиссия. Принимая во внимание преобладание в исследовании пациентов с труднокураемыми формами эпилепсии, этот показатель можно рассматривать как очень высокий. Эффект от лечения не был достигнут в 165 (26,3 %) случаях.

Сходные данные были получены нами при публикации 4-летнего анализа данных терапии Сейзаром у пациентов разного возраста (К.Ю. Мухин и соавт., 2022). Терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 47 (45,2 %) из 104 пациентов. Снижение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (33,6 %) пациентов. В целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) был достигнут у 82 (78,8 %) пациентов из 104. Важно отметить, что при увеличении числа пациентов более чем в 6 раз (628 против 104) и значительном увеличении длительности наблюдения (анализ за 7-летний период) показатели эффективности Сейзара остались стабильно высокими, и были получены даже более высокие показатели по сравнению с данными нашего анализа от 2022 г.: терапевтическая ремиссия 48,72 % (против 45,2 % в 2022 г.). Общий показатель эффективности остается стабильным: 78,8 % в 2022 г. и 73,7 % в настоящем анализе.

В близком по структуре к нашему исследованию анализе А.М. Пивоваровой, З.К. Горчхановой (2021) с участием 78 пациентов с различными формами эпилепсии от 4 до 21 лет (средний возраст 9 лет) терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50 %) был достигнут у 65,4 % пациентов (73,7 % — в нашем исследовании), а клиническая ремиссия — у 34,5 % пациентов (48,72 % — в нашем исследовании).

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии. Наибольшую эффективность Сейзар продемонстрировал при фокальных эпилепсиях (структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии), а также при синдромах ИГЭ.

Сейзар был наиболее эффективен в группе «структурные/предположительно структурные/с неустановленной этиологией фокальные эпилепсии» ($n = 496$). Доля пациентов с высоким терапевтическим ответом (ремиссия или снижение частоты приступов на 50 % и более) достигла 75 % (372 пациента); при этом клиническая ремиссия была достигнута у 282 (56,85 %) из 496 пациентов. Сейзар был наиболее эффективен при фокальных приступах и фокальных приступах с переходом в БТКП. Эффект на приступы отсутствовал в 124 (25 %) случаях.

Анализ данных ЭЭГ показал, что Сейзар эффективен при фокальных приступах с региональной и мультирегиональной эпилептиформной активностью. У детей, достигших ремиссии на фоне терапии Сейзаром, превалировало расположение эпилептогенного очага в затылочных отделах. Однако эффект отмечен и в случае лобной, височной и мультирегиональной локализации эпилептиформной активности.

Показание к назначению ламотриджина при фокальных приступах включено во все международные и национальные рекомендации (прежде всего ILAE), национальные рекомендации, рекомендации отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии, которые являются ориентиром для выбора АЭП. В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) ламотриджин рекомендован к применению при фокальных приступах у взрослых (рекомендации класса C) и у детей (рекомендации класса D). С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) рекомендует применение ламотриджина при фокальных приступах разных типов и БТКП и относит его к группе препаратов 1-й линии при фокальных приступах разных типов с вторичной генерализацией или без нее. Многочисленные исследования демонстрируют эффективность ламотриджина при фокальных эпилепсиях, в том числе у детей (M. Brodie и соавт., 1995);

T.F. Barron, 2000; E. Schlumberger и соавт., 1992). Начиная с наиболее ранних исследований и до настоящего времени авторы также подчеркивают более благоприятные параметры переносимости ламотриджина по сравнению с другими АЭП, в том числе у детей (M. Brodie и соавт., 1995; Y.T. Liu и соавт., 2016). Также авторы подчеркивают, что ламотриджин эффективен у детей с фокальными приступами как в политерапии, так и в монотерапии (T. Barron, 2000; Y.T. Liu и соавт., 2016).

Систематический обзор Y.T. Liu и соавт. (2016) применения ламотриджина в монотерапии у детей, включающий 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1016 пациентов, показал, что эффективность ламотриджина в монотерапии по параметру достижения полного контроля над приступами существенно не отличалась по сравнению с группами карбамазепина и вальпроата, при этом ламотриджин имел преимущества по переносимости. Систематический анализ Кокрановской базы данных (M. Panebianco и соавт., 2020) продемонстрировал эффективность добавочной терапии ламотриджином даже у пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами. По данным A. Warshavsky и соавт. (2016), у взрослых пациентов с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее наибольшая эффективность лечения достигается при применении суточных доз ламотриджина не менее 250 мг/сут (особенно при условии длительного (>5 лет) течения эпилепсии до назначения ламотриджина). По нашим данным, эффективность лечения Сейзаром при фокальных формах эпилепсии была достигнута и при применении суточных 200 мг и менее, в том числе при однократном приеме препарата на ночь.

У 2 пациентов со структурной фокальной эпилепсией в нашем наблюдении в связи с высокой эффективностью Сейзара был осуществлен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. В том числе Сейзар был высокоэффективен у изначально резистентного к терапии пациента 20 лет с диагнозом «дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль левой затылочно-височной области, состояние после удаления опухоли; структурная фокальная височная эпилепсия слева». У данного пациента после операции приступы продолжались на фоне приема лакосамида и вальпроата, планировалось повторное прехирургическое обследование и повторная операция. Однако при добавлении ламотриджина приступы прекратились, операция не была проведена, и в дальнейшем на фоне длительной ремиссии удалось перейти на монотерапию ламотриджином, отменив вначале вальпроат, а затем и лакосамид. Ремиссия сохраняется >10 лет, ПЭ отсутствуют. В связи с длительной ремиссией проводится медленное снижение дозы ламотриджина.

Другой пациент, 32 лет, со структурной фокальной эпилепсией достиг ремиссии после хирургического лечения на фоне приема Сейзара и клобазама (в дальнейшем клобазам был отменен, пациент получает ламотриджин в монотерапии; ремиссия сохраняется с декабря 2008 г. по настоящее время (>16 лет), ПЭ отсутствуют). В связи с длительной ремиссией проводится медленное снижение дозы ламотриджина.

Приводим клинический случай наблюдаемой нами пациентки, демонстрирующий высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара у девочки с фокальной структурной эпилепсией и ДЦП, у которой эпилептические приступы имели фармакорезистентное течение до назначения Сейзара.

Клинический случай 2

Пациентка Б., 14 лет. Диагноз: структурная фокальная эпилепсия. Приступы: фокальные с переходом в БТКП со статусным течением; фокальные приступы с нарушением сознания и остановкой активности и без такового, с вегетативными проявлениями, в бодрствовании и во сне. Клиническая ремиссия в течение 3,5 года. ДЦП, спастическая диплегия. Носитель вентрикулоперитонеального шунта.

Анамнез жизни. Роды на 26-й неделе. Масса тела при рождении 1000 г, длина тела 32 см. Искусственная вентиляция легких в течение 4 дней. Диагностированы внутрижелудочковое кровоизлияние III–IV степени, сепсис; с 2 мес девочка находилась в профильном отделении для новорожденных по поводу нарастающей гидроцефалии. В 2,5 мес проведено стентирование водопровода, в 3 мес — вентрикулоперитонеальное шунтирование справа. Несколько раз проводилась коррекция шунтирующей системы в связи с дисфункцией шунта.

Анамнез заболевания. Дебют приступов в 1,5 года на фоне повышения температуры тела до 38,5 °C: во сне развился фокальный версивный приступ с переходом в БТКП со статусным течением. Второй приступ развился через год, без повышения температуры тела. Затем приступы повторялись с частотой 1 раз в месяц. Был назначен препарат вальпроевой кислоты с постепенным увеличением дозы до 400 мг/сут — приступы стали короче (длительностью несколько минут). Через 1 год (в 5 лет) был добавлен окскарбазепин в дозе 600 мг/сут. Фокальные приступы с трансформацией в БТКП со статусным течением участились до 1 эпизода в 2 нед, впервые развились фокальные приступы с остановкой активности и вегетативными симптомами, длительностью до 10 с. Проведена замена окскарбазепина на леветирацетам 700 мг/сут в комбинации с вальпроатом 600 мг/сут. Приступы прекратились и отсутствовали около 8 мес. После возобновления фокальных приступов с частотой 1 раз в 1 мес дозу леветирацетама увеличили до 800 мг/сут. Приступы отсутствовали около 3 лет. В 9 лет было принято

решение снизить дозу вальпроата (концентрация вальпроевой кислоты в крови составила 125 мкг/мл), но через несколько месяцев возобновились фокальные приступы с вегетативными симптомами, длительностью до 2 мин, с частотой 1 эпизод в несколько дней. Дозу вальпроата увеличили до 600 мг/сут. Отмечено учащение приступов в бодрствовании и во сне до ежедневных. Далее, в возрасте 10 лет, дозу леветирацетама постепенно увеличили до 1400 мг/сут и снизили дозу вальпроата до 450 мг/сут — без эффекта. В 10 лет проведена замена вальпроата на топирамат 100 мг/сут. Длительность (до нескольких секунд) и интенсивность приступов сократились, но на фоне приема топирамата в дозе 150–200 мг/сут девочка стала хуже подбирать слова, ухудшилась память, отмечалось учащение приступов. С конца мая 2022 г. стали проводить постепенную замену топирамата на Сейзар. При приеме Сейзара в дозе 100 мг утром и 75 мг вечером (суммарно 175 мг/сут (4 мг/кг)) приступы прекратились. После отмены топирамата отмечено улучшение со стороны когнитивной сферы. Приступы отсутствуют с сентября 2022 г. (с возраста 11 лет). Девочка продолжила прием леветирацетама 1600 мг/сут + Сейзар. В связи с низкой концентрацией ламотриджина в крови (3,0 мкг/мл, ранее — 4,13, в дальнейшем — 4,17 мкг/мл) было принято решение постепенно увеличить дозу Сейзара до 150 мг утром и 125 мг вечером (суммарно 275 мг/сут (5,2 мг/кг)). Переносимость лечения хорошая.

Неврологический статус. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Речь развернутыми фразами. Альтернирующее сходящееся косоглазие. Легкая дизартрия. Нижняя спастическая диплегия. Самостоятельно сидит, садится. Ходит при поддержке за две руки.

По данным МРТ головного мозга: состояние после стентирования водопровода и установки вентрикулоперитонеального шунта. Вентрикуломегалия, порэнцефалическая киста правой лобной доли.

Многokrатно проводились электроэнцефалографические исследования. На ранних ЭЭГ: региональные роландические спайки (ДЭПД), доминирующие в левом полушарии.

В настоящее время на ЭЭГ: основной ритм сформирован в пределах нормы (8,5–9,0 Гц), представлен асимметрично с амплитудным акцентом слева, дезорганизован бета-, тета-волнами. В ходе бодрствования и сна регистрируется продолженное региональное аритмичное замедление тета-, реже дельта-диапазона в правой лобно-центральной области. В структуре замедления регистрируются единичные региональные острые волны в правой лобно-центральной области.

Приводим еще один клинический случай наблюдаемой нами пациентки, который демонстрирует эффективность и хорошую переносимость Сейзара при фокальной эпилепсии неустановленной этиологии

у пациентки с фармакорезистентным течением эпилепсии до назначения Сейзара.

Клинический случай 3

Пациентка В., 11 лет. Диагноз: фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (следует дифференцировать с генетической эпилепсией). Приступы: фокальные тонические и БТКП во сне. Выраженные когнитивные нарушения, алалия. Атактический синдром. Нарушение эмоциональной сферы со стереотипной двигательной активностью.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й, нормально протекавшей беременности, роды на 41-й неделе, экстренное кесарево сечение (гипоксия плода). Масса тела при рождении 2190 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Раннее развитие с задержкой психического и речевого развития; начало самостоятельной ходьбы в 1,5 года. Речь никогда не была сформирована. Наследственность не отягощена.

Анамнез заболевания. В возрасте 10 мес родители обратились к врачу в связи с задержкой психомоторного развития ребенка. Назначались ноотропные препараты — без эффекта. В мае 2019 г., в возрасте 5 лет 10 мес, впервые возник БТКП во сне, длительностью 5 мин. Со следующего дня приступы стали повторяться каждую ночь. Была назначена вальпроевая кислота в каплях по 10 капель 3 раза в день (300 мг/сут) — без эффекта. Затем добавлен леветирацетам — отмечалась выраженная возбудимость; леветирацетам отменен. Далее добавляли топирамат, карбамазепин — без эффекта. Карбамазепин заменен на окскарбазепин в дозе до 900 мг/сут. БТКП прекратились, но во сне стали возникать фокальные тонические приступы длительностью несколько секунд, частотой до нескольких приступов за сон. На фоне приема окскарбазепина в дозе 900 мг/сут возникли эпизоды рвоты, доза была снижена до 600 мг/сут — рвота прекратилась. В возрасте 6 лет доза вальпроевой кислоты увеличена до 850 мг/сут. Отчетливых приступов родители не отмечали около 8 мес. Затем приступы вновь возобновились до еженощных (иногда до 5 эпизодов за ночной сон) и во время дневного сна. С апреля 2022 г. — замена окскарбазепина на Сейзар с постепенным увеличением дозы Сейзара до 150 мг/сут. Позднее доза вальпроевой кислоты была снижена до 600 мг/сут. С ноября 2024 г. отчетливых приступов родители не наблюдают. В июне 2025 г. с учетом нарастания представленности эпилептиформной активности на ЭЭГ доза Сейзара увеличена до 100 мг 2 раза в день (суммарно 200 мг/сут (5 мг/кг)). Пациентка продолжает получать Сейзар в дозе 200 мг/сут в комбинации с вальпроевой кислотой в дозе 600 мг/сут.

Неврологический статус. Неструктурированные вокализмы, отдельные слоги. Нарушение осанки. Деформация левой стопы. На коже спины, реже на животе —

крупные депигментированные пятна. Активные движения в основном левой рукой. Асимметрии лицевой мускулатуры нет. Мышечный тонус умеренно повышен в левой руке. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Походка шаткая. Ходит на полусогнутых ногах с легким наклоном туловища вперед.

По данным МРТ головного мозга: диффузная церебральная атрофия неспецифического, предположительно перинатально-резидуального характера; расширение субарахноидальных пространств преимущественно лобных долей, борозд больших полушарий; вентрикуломегалия; расширение большой затылочной цистерны.

Кариотип 46, XX. Тандемная масс-спектрометрия (спектр ацилкарнитинов, аминокислот), исследование на органические ацидурии — нарушений не выявлено. Рекомендованное генетиком полногеномное или полноэкзомное секвенирование не проведено.

При анализе ВЭМ в возрасте 9 лет: основной ритм сформирован в пределах нормы (9,5–10,0 Гц). В бодрствовании регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—волна в левой задне-лобно-височно-теменной области. Во сне регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность в виде редких комплексов пик—волна, острая—медленная волна в левой лобно-центрально-височной области, независимо — в левой височно-теменно-затылочной области, эпизодически в правой лобно-центрально-височной области. Во сне регистрируются нерегулярные бифронтно-центральные эпилептиформные разряды комплексов пик—волна длительностью до 1,0–1,5 с. Во сне зарегистрирован фокальный асимметричный тонический приступ без отчетливой электроэнцефалографической инициации, длительностью около 20 с.

По данным ВЭМ от декабря 2025 г.: основной ритм сформирован в пределах нормы (10–11 Гц). В бодрствовании зарегистрирован единичный региональный комплекс пик—волна в левой затылочно-теменной области. Во сне регистрируются региональная эпилептиформная активность в виде региональных комплексов пик—волна, острая—медленная волна в левой центрально-височно-лобной области с захватом вертекса (Cz) и распространением на правую лобно-центральную область, короткие диффузные эпилептиформные разряды в виде сгруппированных комплексов пик—волна, острая—медленная волна, иногда полипик—волна, длительностью 0,2–1,5 с.

Пациентка получает Сейзар в дозе 200 мг/сут в комбинации с вальпроевой кислотой в дозе 600 мг/сут.

Идиопатические генерализованные формы эпилепсии. Эффективность Сейзара также была высокой в данной группе. Из 35 пациентов с ИГЭ положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более или достижения клинической ремиссии был отмечен у 26 пациентов (74 %); при этом клиниче-

ская ремиссия имела место у 14 (40 %) из 35 пациентов. Сейзар был особенно эффективен при абсансных формах эпилепсии (детской и юношеской).

Основная комбинация АЭП в этой группе представлена сочетанием Сейзара и вальпроата или этосуксимида. Эффект на приступы отсутствовал в 9 (25,7 %) случаях. У 1 пациента с юношеской абсансной эпилепсией (ЮАЭ) было отмечено ухудшение в виде присоединения генерализованных приступов по типу миоклоний век.

По данным многоцентрового исследования (М.В. Бархатов, 2021), оценивающего эффективность и переносимость Сейзара у 54 пациентов женского пола (от 4 до 40 лет) с ИГЭ, также продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость терапии. При стартовой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП). Ламотриджин также эффективно подавлял эпилептиформную активность на ЭЭГ: у 8 (50 %) пациенток из 16 наступила электроэнцефалографическая ремиссия. При назначении ламотриджина в качестве второй монотерапии ремиссия наступила у 87,5 % пациенток. В нашем наблюдении высокий терапевтический эффект был достигнут у 74 % пациентов с ИГЭ.

Сложность выбора препарата у пациенток с ИГЭ обусловлена, с одной стороны, высокой эффективностью вальпроата (препарата, не рекомендованного у женщин в связи с неблагоприятным влиянием на репродуктивную функцию и высоким тератогенным потенциалом), а с другой — перспективой длительного лечения и достаточно высокой вероятностью рецидива при отмене АЭП (в большинстве случаев). Исключение составляет детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), при которой предполагается хороший прогноз в отношении купирования приступов на фоне монотерапии у большинства пациентов.

Хотя при данных формах в большинстве случаев высокоэффективен вальпроат, и ремиссия приступов с высокой вероятностью будет достигнута на фоне терапии вальпроатом, при попытке отмены терапии даже после длительной ремиссии нередко возникает рецидив, с последующим возобновлением терапии АЭП. Например, при ЮМЭ, несмотря на высокий показатель ремиссии при адекватном выборе инициальной терапии (75–85 %) (К.Ю. Мухин, 2000; P. Wolf, 1992; Grunewald, 2010), нарушения режима сна, пропуск приема АЭП или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства пациентов даже при условии многолетней ремиссии. Тенденция к возникновению приступов при ЮМЭ с их преобладанием в утренние часы сохраняется на протяжении всей жизни, и отмена АЭП становится возможной не более чем у 1/3–1/4 пациентов (К.Ю. Мухин, 2017; E.M. Yacubian, 2017).

Таким образом, терапия у пациентов с ИГЭ продолжается на протяжении многих лет. Это указывает на необходимость выбора наиболее безопасного и хорошо переносимого препарата в данной категории пациентов. Для лечения ИГЭ ранее широко назначался вальпроат, однако в настоящее время он применяется значительно реже (особенно у девушек и женщин) в связи с потенциальным негативным влиянием на репродуктивные функции и тератогенным действием. Поэтому очень важен выбор альтернативного препарата с высокой эффективностью и хорошей переносимостью при ИГЭ. Препаратом выбора у пациенток детородного возраста может быть ламотриджин (Сейзар) с учетом его хорошей переносимости и безопасности у женщин данной возрастной группы, включая отсутствие неблагоприятных нейроэндокринных ПЭ, влияния на массу тела, низкий тератогенный потенциал, отсутствие неблагоприятного влияния на когнитивные функции будущего ребенка. Необходимо проводить беседу с пациенткой детородного возраста, объясняя потенциальный риск применения вальпроата. Решение о выборе АЭП должно быть совместным. Наличие удобной для пациентов дозы 200 мг в таблетке позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что повышает комплаентность терапии.

Приводим клинический случай пациента, демонстрирующий клиническую эффективность Сейзара с достижением ремиссии при ИГЭ, а также хорошую переносимость при замене этосуксимида на монотерапию Сейзаром с последовательным повышением его дозы до 300 мг/сут (6 мг/кг).

Клинический случай 4

Пациент Г., 13 лет. Диагноз: абсансная ИГЭ (следует дифференцировать между ЮАЭ и ДАЭ). Приступы: изолированные типичные абсансы. Клиническая ремиссия длительностью >2 лет (с февраля 2024 г.).

Анамнез жизни. Перинатальный анамнез неотягощен. Раннее развитие по возрасту. Учится в школе на «отлично».

Анамнез заболевания. В возрасте 9 лет впервые возникли приступы с остановкой активности, фиксацией взгляда с отсутствием реактивности, возможно, с жевательными движениями, длительностью 5–6 с, после приступа состояние обычное; частота — несколько раз в день. При проведении ВЭМ обнаружена эпилептиформная активность в виде спонтанных и — при гипервентиляции — генерализованных регулярных повторяющихся комплексов пик—волна 3 Гц, длительностью 4–6 с, коррелирующих с типичными абсансами. Во сне зарегистрированы сгруппированные диффузные билатерально-асинхронные регулярные и нерегулярные комплексы пик—волна продолжительностью 1–2 с. Был назначен этосуксимид в дозе 500 мг/сут — без эффекта, участились головные боли.

Проведена замена этосуксимида на Сейзар с постепенным увеличением дозы Сейзара. Частота головных болей снизилась. По данным контрольных ВЭМ на фоне приема доз Сейзара 100 мг/сут, 200 мг/сут, типичные абсансы сохранялись преимущественно при гипервентиляции. На фоне увеличения дозы Сейзара до 300 мг/сут (6 мг/кг) (концентрация ламотриджина в крови — 6,8 мкг/мл) абсансы прекратились. При проведении ВЭМ абсансы не регистрируются.

Неврологический статус. Общемозговых, менингеальных, очаговых симптомов нет.

По данным МРТ головного мозга: внутричерепных объемных новообразований, очаговых изменений головного мозга не выявлено.

Генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭЭ—ЭРЭ. Как уже было сказано выше, в данной группе эффективность Сейзара составила 67,0 % (65 пациентов из 97), а терапевтическая ремиссия при его приеме была достигнута у 10 (10,3 %) из 97 пациентов (включая пациентов с ЭМАП и с эпилепсией с миоклонией век). Следует отметить, что данная группа включала пациентов с очень тяжелыми формами эпилепсии и резистентностью ко многим АЭП.

Наибольший эффект был достигнут у пациентов с ЭМАП (в 1 случае заболевание было вызвано мутацией в гене *KIAA2022*) и с эпилепсией с миоклонией век. Также хороший эффект получен при генетических эпилепсиях с фокальными приступами, в том числе при мутациях в гене *ANKRD1* (ремиссия), при синдроме Леннокса—Гасто (вызванном мутацией *TBC1D24*) (значительное улучшение) и при генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ) (включая случай с мутацией *CACNA1H*). Две пациентки с ГГЭ находятся в состоянии ремиссии (длительностью >4 лет) и получают Сейзар в монотерапии (одна пациентка — 200 мг однократно утром). Отсутствие существенного эффекта отмечено у 32 (33 %) пациентов, особенно при мутациях, связанных с фебрильными приступами: *SCN1A*, *SCN9A* и *PCDH19*. Наименее эффективной терапия Сейзаром была при тонических приступах, атипичных абсансах и миоклонических приступах при ГГЭ (за исключением ЭМАП).

Безусловно, очень большое значение имеет отсутствие отрицательного влияния ламотриджина (а также сведения о его потенциально положительном эффекте) на когнитивные функции при ЭЭ—ЭРЭ, по данным обзора литературы, изучающего когнитивные и поведенческие эффекты АЭП именно в популяции пациентов с ЭЭ—ЭРЭ (А. Strzelczyk, 2022). В нашем исследовании ни в одном из случаев пациентами или их родителями не было отмечено негативного влияния на когнитивные функции и психическую сферу при приеме Сейзара.

Приводим клинический случай пациента, который демонстрирует высокую эффективность и хорошую

переносимость Сейзара у мальчика с ЭМАП, у которого эпилептические приступы были резистентными к проводимой терапии АЭП, а также развились когнитивные и поведенческие нарушения до начала терапии Сейзаром.

Клинический случай 5

Пациент Д., 6 лет. Диагноз: ЭМАП. Этиология: вероятно генетическая. Приступы: ГТКП, миоклонические, миоклонически-атонические. Клиническая ремиссия длительностью 2,5 года.

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на сроке 38 нед, с однократным обвитием пуповины вокруг шеи. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Выписан на 5-е сутки. Рос и развивался по возрасту — пошел самостоятельно в 1 год 1 мес. Фразовая речь появилась в 2 года. Посещал детский сад. Наследственность не отягощена.

Анамнез заболевания. Дебют приступов в 3 года 6 мес: развился короткий ГТКП в бодрствовании. Через 1 день ГТКП повторился в состоянии активного бодрствования. Был назначен препарат вальпроевой кислоты в дозе 400 мг/сут. Быстро, в течение нескольких дней, присоединились миоклонические и миоклонически-атонические приступы длительностью до 1–2 с, частотой до 10 в день. Через 2 нед от начала терапии вальпроевой кислотой был добавлен топирамат в дозе 37,5 мг/сут. Частота миоклонических, миоклонически-атонических приступов сократилась до 2–3 эпизодов в день, но через 1 нед повторился ГТКП. Дозу топирамата постепенно увеличили до 100 мг/сут. ГТКП стали повторяться несколько раз в день. Дозу вальпроевой кислоты увеличили до 600 мг/сут. Приступы сохранялись. Через 2 нед к комбинации вальпроат + топирамат был добавлен левитирацетам с увеличением дозы до 500 мг/сут. На этом фоне сохранялись ГТКП с частотой 2–3 в день, присоединились ГТКП во сне, миоклонически-атонические приступы стали учащаться до нескольких десятков в день. Через 1 мес после добавления левитирацетама (в возрасте 4 года) стали проводить замену левитирацетама на Сейзар с постепенным увеличением его дозы с 3 до 75 мг/сут (4 мг/кг/сут). Через 2 нед от начала приема Сейзара, на фоне приема в дозе 6,25 мг/сут, частота приступов сократилась более чем в 2 раза. Через 1,5 мес от начала приема Сейзара, на фоне приема в дозе 50 мг/сут, а также полной отмены левитирацетама приступы прекратились. Далее продолжили увеличивать дозу Сейзара, доведя ее до 75 мг/сут (4 мг/кг/сут). Таким образом, мальчик продолжил принимать политерапию: Сейзар 75 мг/сут + вальпроевая кислота 600 мг/сут + топирамат 100 мг/сут. С началом приступов родители обратили внимание, что у ребенка ухудшилось поведение, он стал расторможенным, уменьшился его словарный запас. В связи с этим через 6 мес после прекращения приступов было

принято решение о постепенном снижении дозы топирамата, далее через 1 год проведена его полная отмена. Поведение мальчика постепенно нормализовалось, улучшилась память, он стал быстро запоминать стихотворения и с удовольствием рассказывать их. В связи со снижением концентрации ламотриджина в крови (5 мг/мл) (референсные значения концентрации ламотриджина в крови — 4–10 мг/мл) доза Сейзара была увеличена до 100 мг/сут (4,5 мг/кг/сут). Ребенок продолжает принимать Сейзар 100 мг/сут + вальпроевая кислота 600 мг/сут.

Неврологический статус. Фразовая речь четкая. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы: движения глазных яблок в полном объеме. Асимметрии лицевой мускулатуры нет. Мышечный тонус умеренно снижен. Сухожильные рефлексы равномерные. В позе Ромберга пошатывается. Интенции нет.

По данным МРТ головного мозга: данных, указывающих на структурную патологию, не выявлено.

Полное секвенирование экзома: патогенные мутации не выявлены.

По данным ВЭМ в возрасте 3 года 6 мес: основной ритм сформирован в пределах возрастной нормы (6–7 Гц). Регистрируется теменной ритм Дозе. В бодрствовании регистрируются эпизодические короткие диффузные билатерально-асинхронные нерегулярные эпилептиформные изменения в виде комплексов пик–волна амплитудой 150–350 мкВ, с региональным акцентом в левой теменно-задневисочной области. В бодрствовании зарегистрировано несколько генерализованных миоклонико-атонических приступов и миоклонических приступов, синхронно сопровождавшихся на ЭЭГ появлением диффузных эпилептиформных разрядов в виде высокоамплитудных комплексов пик–волна, полипик–волна длительностью около 1 с, с последующим уплощением электрической активности около 1 с. Во сне регистрируются частые короткие диффузные билатерально-асинхронные, нерегулярные эпилептиформные изменения в виде комплексов пик–волна, полипиков с региональным акцентом в левой теменно-задневисочной области.

В настоящее время на ЭЭГ: основной ритм сформирован в пределах нормы (8,5–9 Гц). Эпилептиформная активность в бодрствовании и во сне не регистрируется.

Когнитивные и поведенческие нарушения у этого пациента можно расценивать как клинические проявления ЭМАП, поскольку данная форма эпилепсии рассматривается, согласно новой классификации эпилептических синдромов (ILAE 2022), как ЭЭ–ЭРЭ. Но нельзя исключить, что предшествующая терапия АЭП также могла оказать негативное влияние на познавательные функции и поведение ребенка.

Эффективность Сейзара при синдроме Ретта. Среди генетических синдромов, при которых Сейзар был высокоэффективен у наших пациентов, на первое место хотелось бы поставить синдром Ретта. В рамках наше-

го наблюдения Сейзар получали 12 девочек с синдромом Ретта. Важно отметить, что Сейзар был эффективен у всех наших пациентов с синдромом Ретта: приступов не отмечалось от нескольких месяцев до 1–2 лет после введения (или повышения дозы) Сейзара у 6 девочек, а у остальных 6 пациенток имело место улучшение с неполным купированием приступов (приступы протекали реже, легче, отмечалось улучшение показателей ЭЭГ и поведения). ПЭ не наблюдалось ни в одном из случаев.

В раннем исследовании P. Uldall и соавт. (1993) представлены 4 случая эффективности ламотриджина у девочек с синдромом Ретта. Во всех случаях отмечались уменьшение частоты приступов более чем на 50 % и улучшение общего состояния. Назначение ламотриджина было обусловлено данными о повышении уровня глутамата в цереброспинальной жидкости у пациентов с синдромом Ретта, поскольку ингибирование высвобождения этого нейромедиатора является одним из механизмов противоэпилептического действия данного препарата.

М. Pintaudi и соавт. (2015) обследовали 165 пациенток с синдромом Ретта, 130 из них страдали эпилепсией. Монотерапия была первым вариантом лечения у большинства пациенток. Вальпроаты и карбамазепин были одинаково эффективными у пациенток с синдромом Ретта, у которых приступы начались в возрасте 4–5 лет, в то время как ламотриджин был эффективен у пациенток с более поздним дебютом эпилепсии. Авторы рекомендуют применять ламотриджин, наряду с вальпроатом и карбамазепином, как АЭП первого выбора для лечения эпилепсии при синдроме Ретта.

Х. Вао и соавт. (2013) обследовали 685 пациенток с синдромом Ретта в возрасте от 1 года 4 мес до 54 лет 2 мес. Эпилепсия была диагностирована у 61 % из них, причем у половины – с дебютом до 5 лет. В качестве АЭП предпочтение было отдано вальпроатам (у 47 % пациенток), карбамазепину (39 %), ламотриджину (30 %), левитирацетаму (24 %) и топирамату (19 %).

Н. Krajnc и соавт. (2011) обследовали 19 пациенток с синдромом Ретта, среди которых у 84 % была диагностирована эпилепсия со средним возрастом дебюта 4 года. Ремиссия при монотерапии после первого назначения антиконвульсанта была достигнута в 56 % случаев. После назначения другого АЭП, также в монотерапии, ремиссия была достигнута у 18,5 % пациенток. Ламотриджин (а также вальпроат и карбамазепин) наиболее часто применялись в монотерапии. Ламотриджин или карбамазепин в монотерапии были эффективны у половины пациенток, вальпроат – в 75 % случаев. Отмечена четкая тенденция к ремиссии эпилептических приступов в возрасте старше 15 лет.

Применять ламотриджин в лечении эпилепсии при синдроме Ретта рекомендует и D.G. Glaze (2012).

Приводим клинический случай высокой эффективности Сейзара, применявшегося в монотерапии, у нашей пациентки с синдромом Ретта.

Клинический случай 6

Пациентка М., 14 лет. Диагноз: синдром Ретта. Генетическая эпилепсия с фокальными приступами.

Анамнез заболевания. Дебют эпилепсии в 4,5 года: утром после пробуждения развился БТКП продолжительностью 1 мин, купировался самостоятельно. После этого было проведено обследование. ВЭМ (2017 г.): мультирегиональная эпилептиформная активность индексом в среднем 50–60 %, максимально до 80–90 %, пробеги быстроволновой активности в правом и левом височно-теменно-затылочных отделах. АЭП не получала. С 8 лет присоединились асимметричные тонические приступы с морганием глаз, частотой 1 раз в неделю. Введен ламотриджин (Сейзар). Приступы купировались на начальных дозах (25 мг/сут). В дальнейшем принимала Сейзар 75 мг/сут. Приступов не отмечалось. ВЭМ: эпилептиформная активность по типу ДЭПД индексом до 90 %. Через 2 года отсутствия приступов (в возрасте 10 лет) они возобновились (фокальные моторные приступы, утром после пробуждения, 4–6 раз в год). На ЭЭГ в динамике отмечалось улучшение в виде снижения распространенности эпилептиформной активности. Доза Сейзара не повышалась в связи с отказом матери. В июне 2025 г. возникла серия БТКП, после которых развился, вероятно, бессудорожный эпилептический статус (в течение 2 сут отсутствовала реакция на окружающее, электроэнцефалография не проводилась). Затем приступы стали происходить кластерами: 4–6 приступов в сутки, интервал между кластерами 1,5 мес. Приступы начинались при засыпании, фокальные моторные, иногда с трансформацией в БТКП. Для купирования применяли диазепам 5 мг, приступы купировались на несколько суток. С этими жалобами родители ребенка обратились к эпилептологу для коррекции лечения.

На момент консультации: масса тела 28 кг, рост 158 см, индекс массы тела 5,02 кг/м². Принимает Сейзар 37,5 мг 2 раза в день. Наблюдается с диагнозом синдрома Ретта с регрессом психоречевого и моторного развития, координаторными нарушениями, гипервентиляцией, стереотипиями верхних конечностей. Нейромышечный сколиоз, правосторонняя грудная, левосторонняя поясничная деформация IV степени, нестабильная форма. Контрактуры суставов конечностей. Антеторсия бедер. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Хронический запор. Самостоятельно не передвигается, не говорит, мелкая моторика нарушена.

На ЭЭГ (2025 г.): диффузные изменения с преобладанием в записи дизритмии, зональные различия не прослеживаются. Региональная эпилептиформная актив-

ность в виде редуцированных разрядов острая—медленная волна, преимущественно по правой гемисфере.

Концентрация ламотриджина до приема препарата составила 2 мкг/мл (норма 4–10 мкг/мл). Рекомендовано повышение дозы препарата до 150 мг/сут. При достижении терапевтической дозы приступы купировались.

Эффективность ламотриджина при абсансах и миоклонических приступах при ИГЭ и ГГЭ. Мы выделили обсуждение этих вопросов в отдельный раздел, акцентируя внимание на том, что противоречивые данные об эффективности ламотриджина при подобных типах приступов могут быть связаны со сложностями диагностической интерпретации различных случаев эпилепсии как ИГЭ или ГГЭ. Ламотриджин может быть эффективен в отношении абсансов и миоклонических приступов при ИГЭ, однако способен вызывать аггравацию миоклонических приступов как при ИГЭ, так и при некоторых формах ГГЭ. В рамках новой классификации ILAE 2022 г. 4 формы ИГЭ были выделены в отдельную, четко очерченную группу, имеющую определенные диагностические критерии. Ранее ИГЭ предлагалось рассматривать как часть ГГЭ, что вызывало большие проблемы с интерпретацией полученных данных, так как ИГЭ имеет принципиальные отличия от ГГЭ. Мы надеемся, что многолетний спор в отношении идентичности форм ИГЭ завершился, и это приведет в дальнейшем к значительному улучшению диагностики и интерпретации данных. Однако, к сожалению, далеко не во всех ранее опубликованных исследованиях возможна точная идентификация формы эпилепсии с миоклоническими приступами как ИГЭ или ГГЭ. В связи с этим возможна различная интерпретация данных об аггравации миоклонических приступов.

В соответствии с рекомендациями ILAE по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (Т. Glauser и соавт., 2013) ламотриджин рекомендован к применению при **абсансах** у детей (рекомендации класса С). С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010) относит ламотриджин к препаратам первого выбора при изолированных ГСП и изолированных абсансах, но указывает на возможность аггравации миоклонических приступов. Безусловно, выбор препарата зависит от формы эпилепсии (в том числе проявляющейся абсансами). При ДАЭ основой лечения можно считать этосуксимид; также могут применяться ламотриджин (эффективность может быть несколько ниже) и вальпроат (существенно хуже переносится) (S.K. Kessler и соавт., 2019). По мнению отечественного эксперта В.А. Карлова, абсанс является мишенью для АЭП, действующих на $T\text{-Ca}^{2+}$ -каналы неспецифических ядер таламуса. При ДАЭ целесообразно с учетом ПЭ вальпроатов начинать лечение с сукцинимидов, у пациентов

с сочетанием абсансов с другими типами приступов — с вальпроатов. Средствами следующей очереди выбора являются ламотриджин, зонисамид, топирамат. Однако последняя версия рекомендаций NICE выводит ламотриджин при абсансах с 3-й позиции на 2-ю.

Описаны случаи высокого терапевтического эффекта ламотриджина и при генетических эпилепсиях (с установленной генетической причиной) при мутациях в генах кальциевых каналов (Х. Ну и соавт., 2022).

Сейзар зарегистрирован в том числе для лечения абсансов в монотерапии у детей с 3-летнего возраста. Эффективность ламотриджина в лечении абсансов была доказана во многих исследованиях. О. Dulac (1994) продемонстрировал, что ламотриджин эффективен при атипичных и типичных абсансах. При ДАЭ ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73 % случаев. F. Besag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов. Препарат оказывал выраженный клинический эффект и вызывал редукцию генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ. L. Frank и соавт. (1997) отметили высокую эффективность ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов. Эффективность ламотриджина составила 64 % (полная ремиссия) в сравнении с плацебо (21 %), $p = 0,015$. В исследовании S. Wallace (1990) при назначении ламотриджина отмечено значительное снижение частоты миоклонических абсансов у 18 детей в возрасте 5–11 лет. С.Р. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриждином при ЮАЭ у женщин с целью избежать нередких ПЭ вальпроата на репродуктивную функцию, а в работе 2007 г. отмечает возможность применения ламотриджина при ЮМЭ для лечения резистентных к терапии абсансов. А. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатом для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатом, или при непереносимости терапевтических доз вальпроата. Н. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроатом и ламотриждином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной ДАЭ и доказали равноценную эффективность 3 препаратов. При этом эффективность терапии значимо не различалась в 3 группах, но были выявлены преимущества ламотриджина по переносимости у детей.

В отдельных работах указывается на возможность аггравации абсансов при применении ламотриджина (Hasan и соавт., 2006). В нашем наблюдении при приеме Сейзара у пациента с ЮМЭ отмечалась аггравация миоклоний век (как одного из типов абсансных приступов, согласно классификации ILAE 2022).

Данные литературы в отношении эффекта на **мио-клонические приступы** противоречивы прежде всего в связи со сложностью интерпретации разных случаев как ИГЭ или ГГЭ. В частности, наиболее известен потенциал аггравации ламотриджина в отношении миоклонических приступов при синдроме Драве (P. Genton, 2000, A. Arzimanoglou, 2002), ранее известном как «тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества». По новой классификации ILAE 2022 г., синдром Драве относится к категории ЭРЭ с дебютом в младенческом возрасте. По рекомендациям рабочей группы ILAE в рамках новой классификации ILAE 2022 г., ламотриджин может аггравировать приступы при синдроме Драве у маленьких детей, однако может быть эффективен у пациентов более старшего возраста с этим заболеванием.

В некоторых работах при указании на аггравацию миоклонических приступов форма эпилепсии не уточняется либо указывается также потенциальная возможность аггравации миоклонических приступов при ЮМЭ (O. Dulac, 1994; E. Ben-Menachem, 2003; S.J. Wallace, 1996; A. Biraben и соавт., 2000). В рекомендациях рабочей группы ILAE в рамках новой классификации ILAE 2022 г. отмечено, что ламотриджин может аггравировать миоклонические приступы при ЮМЭ в некоторых случаях (E. J. Carrazana и соавт., 2001; A. Biraben и соавт., 2000; E. Trinka и соавт. 2002; E. Hirsch, 2022). Однако другие исследования демонстрируют эффективность ламотриджина в отношении миоклонических приступов при ЮМЭ. В исследовании H. Bodenstein-Sachar и соавт. (2011) доля респондеров среди пациентов с ЮМЭ, принимавших ламотриджин, составила 56 %; эффективность ламотриджина была выше у пациентов без ГТКП ($p = 0,04$).

В нашем наблюдении аггравация миоклонических приступов при приеме Сейзара не была зарегистрирована.

C.P. Panayiotopoulos (2007, 2010) отмечает эффективность ламотриджина в лечении ЭМАП. Результаты наших исследований также демонстрируют эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатом в лечении ЭМАП (синдром Дозе) (К.Ю. Мухин, 2000).

В рамках данного исследования мы отметили хороший эффект Сейзара у 4 пациентов с ЭМАП, в 1 случае вызванной мутацией в гене *KIAA2022*.

Результаты проспективного рандомизированного контролируемого длительного, с открытой фазой исследования R. Machado и соавт. (2013), сравнивающего эффективность и переносимость ламотриджина и вальпроата при ЮМЭ, показали, что ламотриджин эффективен у взрослых пациентов с ЮМЭ и лучше переносится, чем вальпроат, хотя основной проблемой переносимости остается более высокая частота реакций идиосинкразии. Пациенты были рандомизированы для приема вальпроата или ламотриджина. Основными

критериями эффективности были время от рандомизации до неудачи лечения (отмены препарата) и время от рандомизации до наступления ремиссии. Критериями безопасности лечения являлись частота клинически значимых ПЭ и изменение параметров качества жизни (по опроснику для оценки качества жизни QOLIE-31) после рандомизации. Под ремиссией подразумевалось прекращение всех типов приступов и исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ. Результаты исследования показали, что время от рандомизации до неудачи лечения значительно не различалось в группах вальпроата и ламотриджина. Показатель ремиссии также не различался в 2 группах; только 8 (19,1 %) пациентов на фоне приема ламотриджина и 6 (19,4 %) получавших вальпроат не достигли ремиссии через 4 мес лечения. ПЭ выявлены у 17,03 % пациентов на фоне приема ламотриджина и у 35,3 % при приеме вальпроата ($p = 0,07$). По всем параметрам QOLIE-31, кроме показателей, связанных с ПЭ, в обеих группах наблюдалось улучшение на 5 баллов.

Переносимость терапии. Как уже было сказано выше, Сейзар хорошо переносило большинство пациентов ($n = 573$ (91,3 %)). ПЭ, связанные с терапией Сейзаром, были зарегистрированы у 55 (8,76 %) пациентов. В большинстве случаев имели место преходящие нарушения в виде головокружения, головной боли, тремора, тошноты, которые не потребовали отмены препарата.

Аллергические реакции имели преимущественно кожные проявления — аллергическую кожную сыпь, которая была отмечена в 37 (5,8 %) случаях из 628 и появилась в течение первых 2 мес терапии. Ангионевротический отек зарегистрирован у 1 пациента. Аллергические реакции были единственной причиной отмены Сейзара из-за плохой переносимости; необходимость в отмене препарата в связи с проблемами переносимости возникла у 15 (2,4 %) пациентов из 628. В остальных случаях кожная сыпь была транзиторной, не потребовала отмены препарата, и ее связь с приемом ламотриджина не доказана.

Известно, что ламотриджин (Сейзар) отличается хорошей переносимостью. Сейзар — один из наиболее «мягких» в отношении ПЭ АЭП. За многие годы применения накоплены многочисленные данные о благоприятных параметрах безопасности и переносимости ламотриджина, включая благоприятное влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у детей. Основной проблемой являются аллергические реакции; из них наиболее часто встречается кожная сыпь, которая может возникнуть в первые 3 мес (чаще в течение 1-го месяца приема препарата). Риск появления кожной сыпи достоверно повышается при комбинированной терапии, особенно с вальпроатом, и существенно снижается при медленной титра-

ции дозы препарата (в течение 6–8 нед), а также с увеличением возраста ребенка.

В целом преимущества ламотриджина по переносимости отмечены в сравнительных исследованиях. В исследовании S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин находился на 2-м месте после леветирацетама по наилучшей переносимости. По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности, однако показал превосходство над карбамазепином по переносимости.

По данным недавно завершеного исследования SANAD II, сравнивавшего ламотриджин с леветирацетамом и зонисамидом, ПЭ были зарегистрированы у 108 (33 %) пациентов на фоне приема ламотриджина, у 144 (44 %) — леветирацетама и у 146 (45 %) — зонисамида. Ламотриджин почти в 2 раза превосходил зонисамид по показателю удержания на терапии и существенно превосходил леветирацетам благодаря преимуществу по лучшей переносимости. Начало лечения ламотриджином ассоциировано с меньшей частотой развития ПЭ по сравнению с леветирацетамом или зонисамидом (в группах пациентов, получающих эти препараты, было отмечено значительно больше психиатрических ПЭ; отмечались ПЭ у пациентов, страдающих депрессией, повышенной тревожностью). Также было отмечено лучшее качество жизни пациентов в группе получавших ламотриджин по сравнению с получавшими леветирацетам и зонисамид (A.G. Marson и соавт., 2021).

Исследование А.М. Пивоваровой и З.К. Горчхановой (2021), включавшее 78 пациентов с различными формами эпилепсии, наблюдающихся в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева, также подтвердило хорошую переносимость Сейзара. В 88,4 % случаев Сейзар переносился без ПЭ, в 4 (5 %) случаях отмечены транзиторные нарушения со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (тошнота, головокружение, возбудимость), не требовавшие отмены препарата. Отмена препарата потребовалась лишь в 5 (6,4 %) случаях в связи с возникновением сыпи.

Влияние на когнитивные функции, поведение и настроение, в том числе у пациентов детского возраста. Улучшение поведения и развития, обучения на фоне терапии Сейзаром отмечено в нашем исследовании у 380 (60,5 %) пациентов из 628. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов, родителей детей и в некоторых случаях — нейропсихолога).

У детей существуют специфические аспекты переносимости АЭП, включая органоспецифическую токсичность и влияние на развитие, поведение и когнитивные функции. Эти вопросы остаются нерешенными к тому времени, когда новый АЭП получает одобрение к применению у детей. И со временем список ПЭ препарата может расширяться, так как в процессе применения появляются новые данные о специфических эффектах АЭП у детей (S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Хорошая переносимость ламотриджина у детей доказана в связи с многолетним опытом применения препарата в педиатрической практике. Хорошую переносимость ламотриджина у пациентов детского возраста отмечают многие авторы (А.С. Петрухин и соавт., 2004; O. Dulac, 1994; E. Ben-Menachem, 2003; A. Arzimanoglou, 2002). По данным R. Moavero и соавт. (2017), из новых АЭП ламотриджин относится к АЭП с наилучшей переносимостью у детей и наиболее благоприятным влиянием на их когнитивные функции.

Особым аспектом переносимости противоэпилептической терапии у детей является влияние АЭП на развитие и обучение. Наиболее нейротоксичными препаратами считаются барбитураты, фенитоин и бензодиазепины (M.G. Harbord, 2000; M.R. Trimble и соавт., 1988, 1989; E. Hirsch и соавт., 2003). При этом наибольший риск развития когнитивных нарушений и нарушения поведения имеется при приеме препаратов, усиливающих ГАМКергическое торможение. Топирамат и зонисамид достаточно часто вызывают у детей нарушения речи, памяти и агрессивное поведение, а леветирацетам — препарат с благоприятным влиянием на когнитивные функции — поведенческие нарушения, тревожность, раздражительность и агрессию. Частота поведенческих ПЭ при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых, и выше у детей с резистентной к терапии эпилепсией, с предшествующими когнитивными и поведенческими нарушениями (Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012).

При проведении противоэпилептической терапии у детей следует отдавать предпочтение препаратам с положительным влиянием на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение, с минимально выраженным седативным действием.

Многие авторы указывают на благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции, настроение и поведение, в том числе у детей (A. Aldenkamp и соавт., 2016; V.V. Kalinin, 2007; M. Mula, J.W. Sander, 2007; R. Schubert, 2005; F. Andersohn и соавт., 2010; J.A. Cramer, 2004). Самый низкий риск развития депрессии и суицида (<1 %) отмечается при приеме ламотриджина (M. Mula, J.W. Sander, 2007; F. Andersohn и соавт., 2010). По данным V.V. Kalinin (2007), это об-

условлено серотонинергическими свойствами препарата, в связи с чем он может оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Для сравнения, к препаратам группы высокого риска по развитию депрессии (>10 %) относятся барбитураты, вигабатрин и топирамат, и этот показатель может быть еще выше у пациентов из группы риска, в том числе с проявлениями депрессии до назначения АЭП. Игрет роль и преобладающий механизм действия препарата. АЭП с преимущественным влиянием на натриевые каналы (включая ламотриджин), по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции (Sankar, Holmes, 2004) в отличие от АЭП с преобладающим ГАМКергическим действием. Хорошая переносимость и благоприятное влияние на настроение, когнитивные функции и качество жизни делают ламотриджин особенно перспективным для применения у детей, подростков и молодых взрослых. По мнению S.I. Johannessen, E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать ламотриджин, вальпроат или карбамазепин, так как эти АЭП могут применяться как стабилизаторы настроения.

По данным К.Е. Brückner (2020), ламотриджин относится к АЭП, при приеме которых риск когнитивных ПЭ минимален; кроме того, терапия ламотриджином может вызывать улучшение отдельных параметров когнитивных функций. В отличие от ламотриджина, высокий риск когнитивных нарушений (когнитивное замедление = замедление мыслительных процессов) имеет место при приеме бромидов и барбитуратов, а также относительно высок для топирамата и зонисамида.

По данным обзора R. Moavero и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей.

Ламотриджин наряду с карбамазепином может оказывать положительное влияние на внимание и поведение, а также уменьшает выраженность симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности у больных эпилепсией (R. Schubert, 2005). Это имеет большое значение в связи с высокой распространенностью данного синдрома при эпилепсии у детей. Так, синдром дефицита внимания и гиперактивности встречается у 7–9 % детского населения, однако распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 % (А.Е. Williams и соавт., 2016).

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), ламотриджин относится к АЭП

с благоприятным влиянием на когнитивные функции у детей, а также является единственным из АЭП с доказанно благоприятным влиянием на поведение у детей с эпилепсией (А. Aldenkamp и соавт., 2016).

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE о действии АЭП на когнитивные функции и поведение детей. Эти данные основываются на результатах обзора литературы (А. Aldenkamp и соавт., 2016).

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) «Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей»:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией вызывают фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не доказаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин, фелбамат*, прегабалин, стирипентол*, руфинамид, лакосамид и ретигабин*;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин.

По данным обзора литературы по вопросам влияния АЭП на поведение, психическую сферу и когнитивные функции при ЭРЭ (А. Strzelczyk, S. Schubert-Bast, 2021), леветирацетам, перампанел и в меньшей степени бриварацетам ассоциированы с психическими и поведенческими нарушениями у пациентов этой категории, включая агрессивность и раздражительность. Топирамат и в меньшей степени зонисамид ассоциированы с речевыми нарушениями, когнитивной заторможенностью и проблемами памяти, а также с негативным влиянием на ряд аспектов когнитивных функций, в то время как ламотриджин, а также леветирацетам и бриварацетам могут оказывать положительный эффект на когнитивные функции. Риск психических и поведенческих ПЭ выше при наличии данных нарушений в анамнезе пациента.

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

Благоприятное влияние ламотриджина на различные параметры когнитивных функций, поведения и настроения имеет особенно большое значение в связи с высокой частотой встречаемости коморбидных расстройств поведения и настроения у пациентов с эпилепсией.

Важным результатом нашего анализа является высокая доля (60,5 %) наблюдаемого улучшения когнитивно-поведенческих характеристик. В детской эпилептологии этот эффект представляет самостоятельную практическую ценность, поскольку у детей даже умеренная эпилептическая и интериктальная активность может вызвать вторичные нарушения внимания, регуляции поведения и обучаемости. Наблюдаемая положительная динамика при применении Сейзара может отражать несколько взаимосвязанных механизмов: 1) снижение частоты клинических приступов и интериктальной эпилептиформной активности; 2) отсутствие выраженного седативного действия и тормозящего эффекта на когнитивные функции, характерного для ряда других АЭП; 3) вторичную нормализацию сна и дневной активности, что улучшает обучаемость ребенка и эффективность реабилитационных и образовательных вмешательств. Вместе с тем в силу ретроспективного дизайна и отсутствия стандартизированных шкал данный результат следует рассматривать как клинически значимый сигнал, требующий дальнейшей проспективной верификации с количественной оценкой.

Вопросы взаимозаменяемости препаратов ламотриджина. Данная проблема сохраняет высокую актуальность в настоящее время. Как эффективность, так и переносимость противоэпилептической терапии зависит от множества факторов, и одним из наиболее важных является не только выбор препарата определенной группы, с определенным действующим веществом (определяющим МНН препарата), но и выбор среди целого ряда препаратов с одним МНН препарата с определенным торговым названием. Препараты с одним МНН могут выпускаться в разных странах различными производителями. Препараты с одним МНН должны содержать одни и те же активные вещества, в той же дозе и той же лекарственной форме, однако могут отличаться способом производства, входящими в состав вспомогательными веществами и внешним видом, что может приводить к другому уровню абсорбции в желудочно-кишечном тракте и сказываться на фармакокинетике препарата в целом. В основе идеи биоэквивалентности лежит положение, что, если фармакокинетические параметры препаратов идентичны, данные препараты можно считать терапевтически эквивалентными. Для определения биоэквивалентности используются 2 основных фармакокинетических показателя: площадь под кривой зависимости

концентрации лекарственного препарата в плазме крови от времени (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}). Всемирная организация здравоохранения считает допустимыми различия по данным фармакокинетическим параметрам, включая различия концентрации активного вещества, между оригинальным и генерическим препаратом в пределах 80–125 % с 90 % доверительным интервалом. Однако, по мнению многих авторов, такие колебания неприемлемы для препаратов, применяемых в лечении эпилепсии; и существует множество публикаций, в которых говорится о том, что генерические замены АЭП сопряжены с риском, так как биоэквивалентность не равна терапевтической эквивалентности (И.Г. Рудакова, 2023; К.Ю. Мухин и соавт., 2023; M. Atif и соавт., 2016). Биоэквивалентность генерических препаратов чаще всего оценивают на здоровых добровольцах, которые не получают других лекарственных средств. Таким образом, вывод о биоэквивалентности делают без учета возможных лекарственных взаимодействий и изменения фармакокинетики в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Пациенты с эпилепсией получают АЭП длительно, а биоэквивалентность исследуется главным образом при однократном приеме препаратов. В связи с этим заявленная биоэквивалентность препаратов в рамках МНН достаточно относительна.

Переход пациента на другой генерический препарат в рамках одного МНН может быть обусловлен значительно меньшей его стоимостью; и экономия в связи с меньшей стоимостью препарата может привести к улучшению приверженности терапии (для пациентов, которые приобретают препараты самостоятельно) (S. Elmer, D.S. Reddy, 2022). А в отношении пациентов, которым препараты выдаются бесплатно, несомненно большая экономия прямых расходов в системе здравоохранения, в то время как непрямы расходы могут существенно увеличиться. На практике эффективность и переносимость менее дорогостоящего генерического препарата могут оказаться хуже, что, безусловно, не оправдывает экономию средств. Около 2/3 врачей отметили срыв ремиссии после замены АЭП в рамках одного МНН, что в ряде случаев приводило к автодорожным происшествиям, потере работы и повышению частоты обращения пациентов за медицинской помощью (M.J. Berg и соавт., 2008; S. Elmer и соавт., 2022). Важно, что ремиссия на фоне приема АЭП не является стойким состоянием, возобновление приступов может произойти по многим причинам, и замена торговой версии АЭП может вызвать срыв ремиссии в результате изменения в крови концентрации препаратов, признанных биоэквивалентными.

Имеются многочисленные свидетельства того, что вероятность плохой переносимости и возникновения значимых ПЭ повышается при замене АЭП

в рамках МНН в связи с различиями в биодоступности препаратов (И. Г. Рудакова и соавт., 2013, 2023; М. Atif и соавт., 2016).

Таким образом, хотя переход с одного на другой АЭП в рамках одного МНН в ряде случаев может снизить стоимость лечения (что возможно и допустимо во многих сферах медицины), в отношении АЭП следует соблюдать особую осторожность в связи с особенностями заболевания, включающими: 1) длительный (многолетний) прием препарата; 2) крайнюю чувствительность пациентов с эпилепсией к изменению концентрации АЭП в крови в сторону как повышения, так и снижения; 3) узкий терапевтический диапазон АЭП; 4) возможность появления новых ПЭ (например, аллергических реакций на красители) при изменении вспомогательных компонентов препарата; 5) возможность лекарственных взаимодействий при политерапии, которые в случаях замен АЭП в рамках МНН особенно труднопредсказуемы; 6) тот факт, что особые группы риска — дети, пожилые пациенты, пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями (в том числе принимающие другие препараты), женщины детородного возраста — обладают определенными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и особенно уязвимы к проявлению негативных последствий замены препаратов (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

По сравнению с переходом с оригинального препарата на генерический АЭП еще более проблематична замена одного генерического препарата другим: теоретически 2 разных генерических препарата могут считаться биоэквивалентными оригинальному по значениям основных фармакокинетических параметров, но эти значения могут соответствовать противоположным границам диапазона 80–125 %, что вызовет значительные колебания концентрации активного вещества в плазме пациентов при замене одного генерического препарата другим. С учетом разрешенного интервала от 80 до 125 % для генерического препарата (по сравнению с оригинальным препаратом), если один генерический препарат укладывается в минимально допустимое, а второй в максимально допустимое значение, различия по основным фармакокинетическим параметрам (AUC и C_{max}) между 2 генерическими препаратами могут достигать и 50 %. Исследования, проведенные М. Karalis и соавт. (2013, 2014), показали, что замена между 2 генерическими препаратами не может считаться эквивалентной замене оригинального препарата на генерический (М. Atif и соавт.). Эта концепция поддерживается в работах R. Odi и соавт. (2021): авторы считают, что можно говорить о биоэквивалентности между оригинальным и генерическим АЭП, но не между 2 дженериками. Поэтому переход с одного на другой генерический препарат представляет еще большую проблему, особенно

для препаратов с узким терапевтическим индексом (R. Odi и соавт., 2021).

В исследованиях замен АЭП в рамках МНН (в том числе при переходе с одного генерического препарата на другой) ухудшение состояния (эффективности и/или переносимости) при замене препарата было отмечено не менее чем у 1/3 пациентов: 29 % (Crawford и соавт., 1996), 65 % (Berg и соавт., 2008), 67,8 % (Wilner, 2004), 58 % (Haskins и соавт., 2005).

Случаи ухудшения эффективности и переносимости терапии, включая срыв ремиссии и возникновение тяжелых аллергических реакций, описаны при замене Сейзара на другой препарат ламотриджина в работах многих авторов (И.В. Пономарева, 2025; О.А. Рылёва, 2025; А.Н. Уляков, О.А. Пылаева, 2025; Д.И. Чиж, 2025; С.А. Коровина и др., 2025).

Выводы

Ретроспективный когортный анализ 628 пациентов с различными формами эпилепсии продемонстрировал, что ламотриджин (Сейзар) в условиях реальной клинической практики обладает клинически значимой противоэпилептической активностью и благоприятным профилем переносимости. Наше наблюдение подтверждает высокую эффективность Сейзара и его эталонные клинические характеристики как представителя класса ламотриджина.

Высокая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов на 50 % и более) была достигнута у 463 (73,7 %) пациентов из 628, при этом в 48,7 % случаев достигнута клиническая ремиссия. Принимая во внимание преобладание в нашем исследовании пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, этот показатель можно расценивать как очень высокий. Это подтверждает высокую эффективность ламотриджина для контроля фокальной эпилептической активности у детей и согласуется с его фармакодинамическим профилем — блокадой потенциалзависимых Na^+ -каналов и снижением глутамат-опосредованной возбуждающей передачи, что в совокупности уменьшает вероятность генерации и распространения патологической гиперсинхронизации в эпилептогенных нейрональных сетях.

Наибольшая эффективность Сейзара отмечена при фокальных эпилепсиях структурных, предположительно структурных, структурно-генетических и неустановленной этиологии и ИГЭ. При генетических эпилепсиях эффективность Сейзара была несколько ниже.

Наличие синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД, а также роландических спайков (ДЭПД) на ЭЭГ у детей с эпилепсией до 7–8 лет требует более осторожного назначения ламотриджина в связи с возможностью аггравации в этой группе детей эпилептических приступов и эпилепти-

формной активности на ЭЭГ. Интересным направлением является проведение проспективных исследований с использованием стандартизированных психологических исследований.

Анализ данных ЭЭГ показал, что Сейзар эффективен при фокальных приступах с региональной и мультирегиональной эпилептиформной активностью. У детей, достигших ремиссии на фоне терапии Сейзаром, превалировало расположение эпилептогенного очага в затылочных отделах. Однако эффект отмечен и в случае лобной, височной и мультирегиональной локализации эпилептиформной активности.

Наиболее эффективные сочетания АЭП в дуотерапии, при которой наступила ремиссия у пациентов детского возраста с фокальными приступами, включали комбинацию Сейзара с вальпроатом, левитирацетамом, перампанелом и окскарбазепином.

Мы имеем опыт успешного перехода на альтернативную монотерапию Сейзаром с последующей отменой сопутствующих АЭП при сохранении ремиссии, в том числе у ребенка 11 лет. Согласно инструкции по применению, Сейзар может применяться в монотерапии с 3 лет, если он добавлен к другому АЭП, с последующей отменой сопутствующего АЭП.

У пациентов любого возраста, страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в состоянии ремиссии, в том числе у детей, следует избегать замены препарата в рамках одного МНН, включая замену лекарственной формы, чтобы избежать возобновления приступов, возникновения нежелательных явлений.

Подтверждена хорошая переносимость Сейзара, отмеченная более чем у 90 % (91,3 %) пациентов. Отмена терапии из-за ПЭ потребовалась лишь у 15 (2,4 %) пациентов из 628. Основная проблема — возможность разви-

тия аллергических реакций, которые требуют отмены препарата. В нашем наблюдении аллергическая реакция (кожная сыпь) была единственной причиной отмены в связи с плохой переносимостью. Остальные ПЭ (со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта) были транзиторными и не требовали отмены препарата.

Улучшение поведения и развития, обучения на фоне терапии Сейзаром отмечено у 380 (60,5 %) из 628 пациентов. В 5 случаях на фоне терапии Сейзаром в связи с улучшением психического состояния у взрослых пациентов с ранее диагностированной депрессией стала возможной отмена антидепрессантов. Ни в одном случае не было отмечено негативного влияния Сейзара на память, внимание, настроение и поведение (по оценке пациентов и родителей, в ряде случаев — нейропсихолога).

Отмеченное улучшение когнитивно-поведенческих характеристик, вероятно, связано с уменьшением интериктальной эпилептиформной активности, улучшением функциональной активности мозга и отсутствием выраженной седации.

Полученные нами данные подтверждают, что при корректной титрации и клиническом наблюдении ламотриджин может рассматриваться как препарат с отличной переносимостью, особенно значимой для детей с коморбидными нарушениями развития и поведения, для которых седативные эффекты и когнитивная заторможенность имеют критическое значение.

Таким образом, наши данные продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в моно- и политерапии в отношении широкого спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии у пациентов разного возраста.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М., 2007. 148 с.
Avakyan G.N., Voronina T.A., Khromykh E.A. Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Manual for doctors. Moscow, 2007. 148 p. (In Russ.).
2. Боровикова Н.Ю., Бобылова М.Ю. Современные подходы к терапии синдрома Ретта (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2015;10(4):43–6.
Borovikova N.Yu., Bobylova M.Yu. Modern approaches to the treatment of Rett syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(4):43–6. (In Russ.).
3. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А. и др. Эпилепсия у детей. Федеральное руководство по детской неврологии. 2016. С. 270–307.
Guzeva V.I., Belousova E.D., Karlov V.A. et al. Epilepsy in Children. Federal Guide to Child Neurology. 2016. P. 270–307. (In Russ.).
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сейзар.
Instructions for use of the medicinal product for medical use Sazar. (In Russ.).
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Бином, 2019. 896 с.
Karlov V.A. Epilepsy in Children and Adult Men and Women: Guideline for Physicians. Moscow: Binom, 2019. 896 p. (In Russ.).
6. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» 2022–2024. Минздрав России, 2024. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_42469.
Clinical guidelines “Epilepsy and status epilepticus in adults and children” 2022–2024. Ministry of Health of Russia, 2024. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_42469. (In Russ.).
7. Коровина С.А., Михайлов В.А., Гусева М.В. Проблема дженерической замены ламотриджина (препарат «Сейзар») в совре-

- менной противоэpileптической терапии. Анализ рисков с позиций доказательной медицины. Вестник эpileптологии 2025;2025:45–8.
- Korovina S.A., Mikhailov V.A., Guseva M.V. The problem of generic replacement of lamotrigine (the drug Sazar) in modern antiepileptic therapy. Risk analysis from the standpoint of evidence-based medicine. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025;2025:45–8. (In Russ.).
8. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эpileпсия с псевдогенерализованными приступами — особая форма эpileпсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;IV(2):3–19.
Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures — a special form of epilepsy in childhood. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;IV(2):3–19. (In Russ.).
 9. Мухин К.Ю. Основные принципы лечения эpileпсии. В кн.: Эpileптические синдромы. Диагностика и терапия. 5-е изд-е. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глухой, М.Ю. Бобыловой и др. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 511–539.
Mukhin K.Yu. Basic principles of epilepsy treatment. In: Epileptic Syndromes. Diagnostics and Therapy. 5th edn. Ed. by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, M.Yu. Bobylova et al. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 511–539. (In Russ.).
 10. Мухин К.Ю. Приоритеты терапии при идиопатических генерализованных эpileпсиях. Эpileпсия и пароксизмальные состояния 2021;13(1S):71–3.
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082
Mukhin K.Yu. Treatment priorities for idiopathic generalized epilepsies. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(1S):71–3. (In Russ.).
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.082
 11. Мухин К.Ю. Эpileпсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). В кн.: Идиопатические формы эpileпсии: систематика, диагностика, терапия. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 150–157.
Mukhin K.Yu. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Dose syndrome). In: Idiopathic Forms of Epilepsy: Taxonomy, Diagnostics, Therapy. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin. Moscow: Art-Biznes-Tsentr, 2000. Pp. 150–157. (In Russ.).
 12. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эpileпсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эpileптиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии 2010;5(1):3–17.
Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S., Petrukhin A.S. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECBC-BEDC) (preliminary results). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;5(1):3–17. (In Russ.).
 13. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гастро (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):34–57.
DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Modern approaches to the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2):34–57. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
 14. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Юношеская миоклоническая эpileпсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Juvenile myoclonic epilepsy: emphasis on the use of topiramate (literature review and original data). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20
 15. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эpileпсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эpileпсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):8–36.
DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Freydokova N.V. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):8–36. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
 16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Проект международной классификации эpileптических синдромов 2021 г. с обсуждением. 2022. М., Русский печатный двор. 160 с.
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaullina V.S., Bobylova M.Yu. Draft International Classification of Epileptic Syndromes 2021 with Discussion. 2022. Moscow, Russkiy pechatnyy dvor. 160 p. (In Russ.).
 17. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Эффективность и переносимость ламотриджина в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эpileпсии в монотерапии и в политерапии у детей и подростков. Русский журнал детской неврологии 2013;8(1):3–12.
DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Efficacy and tolerability of lamotrigine in the treatment of idiopathic focal and generalized forms of epilepsy in monotherapy and polytherapy in children and adolescents. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2013;8(1):3–12. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-3-12
 18. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эpileпсией. Эpileпсия и пароксизмальные состояния 2021;13(3):3–7.
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
On the efficacy, safety, and evaluation of the results of drug therapy in patients with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(3):3–7. (In Russ.).
DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
 19. Мухин К.Ю. Возрастзависимая эpileпсия детства с центрально-темпоральными спайками (роландическая эpileпсия). В кн.: Эpileпсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.
Mukhin K.Yu. Age-dependent epilepsy of childhood with central-temporal spikes (rolandic epilepsy). In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 2. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2024. 884 p. (In Russ.).
 20. Мухин К.Ю. Фокальная эpileпсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эpileптиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). В кн.: Эpileпсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.
Mukhin K.Yu. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECBC-BEDC). In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 2. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2024. 884 p. (In Russ.).
 21. Петрухин А.С., Бурд Г.С., Мухин К.Ю. и др. Ламиктал в лечении эpileпсии у детей. Социальная и клиническая психиатрия 1996;6(3):121–4.
Petrukhin A.S., Burd G.S., Mukhin K.Yu. et al. Lamictal in the treatment of epilepsy in children. Sotsialnaya i klinicheskaya

- psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry 1996;6(3):121–4. (In Russ.).
22. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина 2004;(1 приложение):20–5. Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Kalinina L.V., Pylaeva O.A. Lamictal: poly- and monotherapy of epilepsy. Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina = P.B. Gannushkin Psychiatry and Psychopharmacotherapy 2004;(1 Suppl):20–5. (In Russ.).
23. Пивоварова А.М., Горьханова З.К. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в моно- и полите- рапии при генерализованных и фокальных эпилепсиях. Опыт применения ламотриджина (Сейзара) в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева за период 2019–2021 гг. Вестник эпилептологии 2021;19–29. Pivovarov A.M., Gorchkhanova Z.K. Evaluation of the efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar) in mono- and polytherapy for generalized and focal epilepsies. Experience with the use of lamotrigine (Sazar) at the Veltischev Research Institute of Pediatrics for the period 2019–2021. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2021;19–29. (In Russ.).
24. Пономарева И.В. Правовые и этические аспекты поддержания ремиссии при эпилепсии: анализ клинического случая. Вест- ник эпилептологии 2025;2025:49–53. Ponomareva I.V. Legal and ethical aspects of maintaining remission in epilepsy: analysis of a clinical case. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025;2025:49–53. (In Russ.).
25. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литера- туры). Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):37–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58 Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Current issues of safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproic acid drugs (literature review). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(3):37–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58
26. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский жур- нал детской неврологии 2020;15(2):17–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41 Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of Sazar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(2):17–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
27. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина в лечении эпи- лепсии. Русский журнал детской неврологии 2012;7(4):41–54. Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Efficacy, safety, and tolerability of lamotrigine in the treatment of epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2012;7(4):41–54. (In Russ.).
28. Резолюция заседания экспертов Российской противоэпилеп- тической лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(2):195–9. Resolution of the expert meeting of the Russian Anti-Epileptic League on the treatment of women with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(2):195–9. (In Russ.).
29. Рекомендации экспертного совета Российской противоэпи- лептической лиги по применению оригинальных и воспроиз- веденных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Вестник эпилептологии 2013;(1):38–40. Recommendations of the expert council of the Russian Anti-Epileptic League on the use of original and generic drugs for the treatment of epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2013;(1):38–40. (In Russ.).
30. Рудакова И.Г. Лечение эпилепсии в режиме взаимозамен и качество контроля эпилепсии – актуальные вопросы клини- ческой практики. Фокус – ламотриджин. Вестник эпилепто- логии 2023;(1):19–29. Rudakova I.G. Treatment of epilepsy in a reciprocal regimen and the quality of epilepsy control – current issues in clinical practice. Focus – lamotrigine. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2023;(1):19–29. (In Russ.).
31. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Эффективность лечения эпилеп- сии в Московской области в современных условиях лекарст- венного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психо- соматика 2015;7(3):10–14. Rudakova I.G., Belova Yu.A. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow region under current conditions of drug provision. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2015;7(3):10–14. (In Russ.).
32. Рылёва О.А. Качество ремиссии в условиях замены ламо- триджина разных производителей. Вестник эпилептоло- гии 2025;54, 56. Ryleva O.A. Quality of remission in the context of substitution of lamotrigine from different manufacturers. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025;54, 56. (In Russ.).
33. Уляков А.Н., Пылаева О.А. Проблемы контроля приступов, связанные с заменами противоэпилептических препаратов в рамках МНН: фокус на ламотриджин (обзор литературы и описание клинического случая). Вестник эпилептологии 2025;34–44. Ulyakov A.N., Pylaeva O.A. Seizure control issues associated with substitutions of antiepileptic drugs within the INN: focus on lamotrigine (literature review and description of a clinical case). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025;34–44. (In Russ.).
34. Халецкая О.В., Конурина О.В. Прогнозирование течения эпи- лепсии в дебюте заболевания у детей раннего возраста. Клиническая эпилептология 2009;(1). Доступно по: <http://www.epileptology.ru/images/parts/pdf/pdf-76.pdf>. Khaletskaya O.V., Konurina O.V. Prediction of the course of epilepsy at the onset of the disease in young children. Klinicheskaya epileptologiya = Clinical Epileptology 2009;(1). Available at: <http://www.epileptology.ru/images/parts/pdf/pdf-76.pdf>. (In Russ.).
35. Чиж Д.И. Сейзар® (ламотриджин) в лечении эпилепсии у лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями. Вестник эпилептологии 2025:57–61. Chizh D.I. Sazar® (lamotrigine) in the treatment of epilepsy in elderly people with cognitive impairment. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025:57–61. (In Russ.).
36. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и тера- пии. Т. 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с. Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 1. Ed. by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. 912 p. (In Russ.).
37. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016.
38. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. Epileptic Disord 2002;3:217–25.
39. Atif M., Azeem M., Sarwar M.R. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016;5:182. DOI: 10.1186/s40064-016-1824-2
40. Bao X., Downs J., Wong K. et al. Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol 2013;55(6):553–8.

41. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000;23(2):160–3.
42. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007;48:42–5.
43. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(1):1–8.
44. Besag F.M., Dulac O., Alving J., Mullens E.L. Seizure. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy. *Seizure* 1997;6(1):51–6. DOI: 10.1016/s1059-1311(97)80053-2
45. Biraben A., Allain H., Scarabin J.M. et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000;55:1758.
46. Bodenstein-Sachar H., Gandelman-Marton R., Ben-Zeev B. et al. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011;124(1):22–7.
47. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345(8948):476–9.
48. Brückner K.E. Cognitive and Psychological Side Effects of Antiepileptic Drugs 2020/Epilepsy – Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment. Ed. by S. Misciagna. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/73878>.
49. Carrazana E.J., Wheeler S.D. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1424, 1425.
50. Cerminara C., Montanaro M.L., Curatolo P., Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004;27;63(2):373–5.
51. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63.
52. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7.
53. Dulac O. The use of Lamotrigine in children. *Rev Contemp Pharmacother* 1994;5:133–9.
54. Epilepsies: diagnosis and management (2012 updated 2016) NICE guideline CG137. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105
55. Eriksson A.S., Nergårdh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998;39(5):495–501. DOI: 10.1111/j.15281157.1998.tb01411.x
56. Fahoum F., Linder I., Herskovitz M. et al. Generic substitutions of antiseizure medications: recommendations issued by the Israeli Chapter of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord* 2022;24(5):973–5. DOI: 10.1684/epd.2022.1469
57. Faught E., Matsuo F.U., Schachter S. et al. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy Behav* 2004;5(1):1–6.
58. Frank L.M., Casale E., Womble G., Manasco P. Lamictal is effective for the treatment of newly-diagnosed typical absence seizures in children and adolescents. *Ann Neurol* 1997;42(3):489.
59. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63.
60. Glaze D.G. The neurology of Rett syndrome: seizures and sleep. 7th World Congress on Rett syndrome. New Orleans, 2012.
61. Hirsch E., French J., Scheffer I. et al. Definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1475–99. DOI: 10.1111/epi.17236
62. Hu X., Wang Y., Jing M. et al. Dramatic response to lamotrigine in two patients with refractory epilepsy due to calcium channel mutations. *Epileptic Disord* 2022;24(6):1–3. DOI: 10.1684/epd.2022.1493
63. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. *Drugs* 2006;66(13):1701–25.
64. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
65. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):659–66.
66. Kesselheim A.S., Stedman M.R., Bublrick E.J. Seizure outcomes following the use of generic *versus* brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Rev Drugs* 2010;70(5):605–21. DOI: 10.2165/10898530-000000000-00000
67. Kessler S.K., McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs* 2019;21(1):15–24. DOI: 10.1007/s40272-019-00325-x
68. Krajnc N., Zupancic N., Orazem J. Epilepsy treatment in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2011;26(11):1429–33.
69. Liu Y.T., Zhang L.L., Huang L., Zeng L.N. Lamotrigine monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2016;18(7):582–8.
70. Machado R., Garcia V., Goicoechea Astencio A., Benjumea Cuartas V. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure* 2013;22:846–55.
71. Marson A., Burnside 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2021;397(10282):1375–86.
72. Marson A., Burnside G., Appleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. SANAD II collaborators. *Lancet* 2021;397(10282):1363–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00247-6
73. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–15.
74. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006
75. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
76. Nevitt S.J., Sudell M., Weston J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Sys Rev* 2017;12(12):CD011412.
77. NICE. Epilepsies: Diagnosis and Management. Clinical Guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
78. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46(2):145–55.
79. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
80. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
81. Panebianco M., Bresnahan R., Ramaratnam S., Marson A.G. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD001909. DOI: 10.1002/14651858.CD001909.pub3
82. Pintaudi M., Calevo M.G., Vignoli A. et al. Antiepileptic drugs in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(4):446–52.

83. Privitera M.D., Timothy E.W., Gidal B.E. et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol* 2016;7(15):649–774. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00014-4
84. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy. *Seizure* 1992;1(Suppl 3):9–21.
85. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10.
86. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9
87. Trinka E., Dilitz E., Unterberger I. et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol* 2002;249:1417–22.
88. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures. *Brain Devel* 1990;12:739.
89. Warshavsky A., Eilam A., Gilad R. Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. Version 2. *Brain Behav* 2016;6(3):e00419. DOI: 10.1002/brb3.419
90. Williams A.E., Giust J.M., Kronenberger W.G., Dunn D.W. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:287–96. DOI: 10.2147/NDT.S81549

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Л.Ю. Глухова / L.Yu. Glukhova: <https://orcid.org/0000-0003-4707-8991>

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy. The study was retrospective.

Статья поступила: 15.02.2026. **Принята к публикации:** 15.03.2026. **Опубликована онлайн:** 30.07.2026.

Article submitted: 15.02.2026. **Accepted for publication:** 15.03.2026. **Published online:** 30.07.2026.