

Сейзар в терапии биполярного аффективного расстройства

Любовь Сергеевна Пушкарская ✉, Артем Владимирович Кожанов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Сейзар (ламотриджин) является одобренным препаратом для лечения биполярного аффективного расстройства (БАР), показавшим значимые результаты в рамках поддерживающей терапии и профилактики рецидивов, тем не менее, в отечественной психиатрии он остается недооцененным. В первую очередь, противоречия при назначении ламотриджина связаны с профилем побочных эффектов – а именно возможностью возникновения потенциально опасной сыпи. Целью данного обзора является анализ эффективности препарата, его профиля побочных эффектов и частоты их возникновения, а также сравнение с другими методами фармакотерапии. Был проведен анализ литературы в отечественных и зарубежных базах данных. Сейзар показывает хороший профиль безопасности и эффективности, долгосрочно повышая качество жизни пациентов и вдвое снижая частоту рецидивов. Вероятность возникновения сыпи у 8 % пациентов в течение 4 месяцев от начала лечения связана с некорректным титрованием препарата, комбинацией с вальпроатами; тем не менее, данные риски необходимо сопоставлять с гораздо более распространенными рисками, связанными с нелеченным БАР.

Ключевые слова: сейзар, биполярное аффективное расстройство, ламотриджин

Seizar in therapy of bipolar affective disorder

Lyubov S. Pushkarskaya ✉, Artyom V. Kozhanov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Seizar (lamotrigine) is an approved treatment for bipolar affective disorder that has shown significant results in maintenance therapy and prevention, yet it remains underappreciated in russian psychiatry. Primarily, the controversy over lamotrigine prescribing is related to its side effect profile – namely, risks of potentially dangerous rash. The aim of this review is to analyse the efficacy of the drug, its side-effect profile and frequency of side-effects, and to compare it with other pharmacotherapies. We made a literature review of russian and foreign databases. Seizar shows a good safety and efficacy profile, improving patients' quality of life in the long term and halving the recurrence rate. The risk of rash in 8% of patients within 4 months of treatment initiation is associated with uncorrected drug titration, combination with valproate; however, these risks must be compared with the much more common risks associated with untreated BD.

Keywords: Seizar, bipolar affective disorder, lamotrigine

ВВЕДЕНИЕ

Сейзар – это противосудорожный, противоэпилептический препарат, использующийся в терапии первой линии при первично-генерализованных тонико-клонических припадках [1]. В отечественной клинической практике данный препарат часто используется при лечении эпилепсии, тем не менее, остается недооцененным врачами-психиатрами, хотя обладает большим потенциалом в лечении и поддерживающей терапии биполярного аффективного расстройства. Зачастую противоречия при его назначении связаны с профилем побочных эффектов, особенностями титрования дозы и мнениями о меньшей эффективности ламотриджина в сравнении с альтернативными методами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Рассмотреть возможности применения сейзара в практике врача-психиатра, проанализировать эффективность препарата и профиль побочных эффектов, а также сравнить с другими методами фармакотерапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен анализ литературы в отечественных и зарубежных базах данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сейзар – это противоэпилептический препарат класса фенилтриазинов, химически не связанный ни с одним из существующих антиконвульсантов.

Механизм его действия до конца не ясен: исследования показали, что ламотриджин избирательно связывает и ингибирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизируя пресинаптические мембраны нейронов и подавляя высвобождение пресинаптического глутамата и аспартата [2]. Исследования не продемонстрировали, что ламотриджин оказывает значимое влияние на другие нейротрансмиттеры – серотонин, норадреналин или дофамин. [3]. Существует теория, согласно которой ламотриджин может взаимодействовать с активируемыми потенциалом кальциевыми каналами, что способствует его широкому спектру активности.

Терапевтическая доза сейзара – 100–200 мг/сут., максимальная – 500 мг [2]. Особенностью назначения препарата является необходимость медленного титрования дозы для снижения риска побочных эффектов: стартовая доза 25 мг/сут. (12,5 мг/сут. при одновременном применении вальпроата) в течение первой недели с постепенным повышением по 25–50 мг/сут. каждые 2 недели [4]. Именно эта особенность медленного титрования лежит в основе противоречий применения препарата, которые мы рассмотрим в данном обзоре.

Как доказывали эффективность? Ламотриджин был первоначально синтезирован в начале 1980-х годов учеными из лаборатории Wellcome (Лондон, Великобритания) в рамках проекта по разработке противоэпилептических препаратов с улучшенным профилем безопасности и более широким терапевтическим индексом [2]. Препарат показал наилучший профиль безопасности и эффективности, и обширная серия клинических испытаний привела к тому, что препарат был одобрен для лечения эпилепсии в Ирландии уже в 1990-м году, а затем в течение следующих нескольких лет препарат начал применяться по всему миру. Ранние клинические испытания также обнаружили потенциальную пользу и вне эпилепсии: пациенты, принимающие ламотриджин, отмечали улучшение настроения, повышение коммуникабельности и чувство «благополучия» [5]. Это соотносилось с более ранними наблюдениями эффектов противосудорожных препаратов и наводило на мысль о потенциальной пользе антиконвульсантов в лечении БАР [6, 7].

Первый отчет о применении ламотриджина при БАР был представлен в 1994 году на ежегодной встрече Американской психиатрической ассоциации [8]: доктор Ричард Вейслер сообщил о 2 пациентах с БАР, резистентным к ранее опробованным лицензированным и экспериментальным методам лечения, которым удалось достичь стойкой ремиссии на фоне терапии ламотриджином. Далее в 1995–1996 годах был проведен ряд неконтролируемых испытаний препарата (монотерапия или комбинации), включивших пациентов с БАР 1-го и 2-го типа в различных фазах. Результаты свидетельствовали о потенциальной эффективности

в отношении мании и гипомании (81 % уровень выраженного ответа, 74 % снижения баллов по шкале мании) и депрессии (48 % выраженного ответа, 42 % снижения баллов по шкале депрессии Гамильтона) [9, 10, 11]. Дальнейшие исследования показали положительный эффект у пациентов с быстрым циклическим течением заболевания как у пациентов с быстрым циклом, так и у пациентов без быстрого цикла, и более выраженное влияние на депрессивные аспекты заболевания [12]. Препарат хорошо переносился, при этом наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с приемом препарата, были головокружение, тремор, сонливость, головная боль, тошнота и сыпь. На основании этих результатов компания-спонсор GlaxoSmithKline приступила к реализации полной программы изучения ламотриджина, надеясь, что лекарство окажется бимодальным стабилизатором настроения, эффективным как против мании, так и против депрессии.

На фоне многообещающих результатов неконтролируемых испытаний в период с 1996 по 2001 год спонсор инициировал и завершил одну из крупнейших и наиболее амбициозных программ исследований III фазы, когда-либо проводившейся в области биполярного расстройства. Программа первоначально состояла из 10 двойных слепых контролируемых испытаний, включая 2 исследования острой биполярной депрессии (позднее число исследований было увеличено до 5), 2 исследований острого лечения мании и 4 поддерживающих исследований (по одному в недавно стабилизированных маниакальных и депрессивных состояниях и 2 у пациентов с быстрым циклом), в которых приняли участие в общей сложности более 2400 пациентов на 4 континентах. Большинство из исследований проводились длительностью от 3 до 8 недель, но ни одно из них не показало статистически значимых результатов лечения ламотриджином в сравнении с плацебо и/или альтернативными методами [13, 14]. Лишь 2 из 12 исследований были положительными: в них рассматривалось назначение ламотриджина в поддерживающей фазе для профилактики рецидивов в долгосрочной перспективе около полутора лет (ламотриджин вдвое снизил частоту фаз) [15, 16]. Так, в 2003 г. ламотриджин был одобрен в качестве поддерживающей терапии биполярного эффективного расстройства, но оставались вопросы о его эффективности как бимодального стабилизатора настроения в рамках острых состояний.

Остается вопрос: почему большинство спонсированных контролируемых исследований оказались отрицательными, хотя предыдущие испытания показывали значимые результаты? Мы предполагаем, что неудача ламотриджина в этих исследованиях связана именно с особенностями его титрования. Первоначальные испытания начинались с более

высоких доз (например, Вейслер начинал уже с 100 мг для своих пациентов), тогда как спонсорские исследования начинались с медленного титрования препарата, сохраняя все ту же продолжительность испытания от 3 до 8 недель, хотя выход на терапевтическую дозу занимает 4–6 недель от начала приема [2]. Интересно, что позже ламотриджин все же доказал свою эффективность при острой биполярной депрессии в двух независимо финансируемых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, длившихся от 8 до 12 недель [17, 18]. Кроме того, в этих исследованиях ламотриджин использовался в качестве аугментации – в одном исследовании он дополнялся литием, а в другом – кветиапином.

Главное – поддержать. Особенности длительного титрования сейзара не позволяют рекомендовать его в качестве монотерапии острых состояний при БАР [19]. Тем не менее, говоря о биполярном аффективном расстройстве, основная задача врача – помнить о хроническом характере данного заболевания, а значит, стремиться не только подобрать терапию для коррекции острого состояния, но и повысить качество жизни пациента в долгосрочной перспективе, снижая частоту рецидивов и обезопасив от сопутствующих расстройств. В поддерживающих исследованиях ламотриджин отодвигал время до нового эпизода на 197 дней, по сравнению с 86 днями для плацебо, таким образом, оказавшись почти в два раза эффективнее плацебо в профилактике БАР.

Отдельного внимания заслуживают основные причины смертности при БАР: инсульт и сердечно-сосудистые заболевания [20]. Сердечно-сосудистые заболевания начинаются на 10–15 лет раньше у людей с БАР, что может быть обусловлено в том числе нейроэндокринными причинами во время мании и смешанных состояний. Сейзар, как и литий, в этом контексте являются единственными стабилизаторами настроения, не повышающими риск инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Внимания заслуживает отсутствие седации, увеличение массы тела и другие метаболические эффекты. Наиболее распространенными нежелательными явлениями ламотриджина остаются головокружения, атаксия, сонливость, головная боль, диплопия, нечеткость зрения и тошнота, которые, как правило, незначительны и позволяют продолжить прием препарата, в отличие от лития, при приеме которого нежелательные явления возникают более чем у 80 % пациентов и требуют постоянного контроля концентрации лития в крови [4]. Сыпь может возникнуть в течение первых 4 месяцев приема и связана с быстрым повышением дозы, сочетанием препарата с вальпроевой кислотой. Ретроспективный анализ 12 исследований показал, что частота доброкачественной сыпи составила 8,3 % у пациентов, получавших ламотриджин, и 6,4 %

у пациентов, получавших плацебо. Напротив, серьезной сыпи не было ни у одного из пациентов, получавших ламотриджин, и у 0,1 % пациентов, получавших плацебо. Один случай синдрома Стивенса – Джонсона произошел у пациента, получавшего ламотриджин [22]. Хотя этот синдром может быть опасным для жизни, очень низкий риск серьезной сыпи необходимо сопоставлять с гораздо более распространенными рисками, связанными с нелеченным БАР.

ВЫВОДЫ

Применение сейзара в клинической практике врача-психиатра является классическим примером того, что психофармакология является искусством, базирующимся на умении специалиста взвешивать пользу и риск. Несмотря на то, что особенности внедрения ламотриджина в клиническую практику и некорректное назначение препарата на ранних этапах его применения значительно снизили популярность ламотриджина в терапии БАР, препарат показывает хороший профиль безопасности и эффективности, долгосрочно повышая качество жизни пациентов, вдвое снижая частоту рецидивов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Brigo F., Igwe S.C., Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019; 2(2):CD003032. doi: 10.1002/14651858.CD003032.pub4.
2. Weisler R.H., Calabrese J.R., Bowden C.L. et al. Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: a story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *Journal of affective disorders*. 2008;108(1–2):1–9.
3. Verrotti A., Striano P., Iapadre G. et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018;63:17–25.
4. Шацберг А.Ф., ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии Шацберга. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 672 с.: ил.
5. Smith D., Baker G., Davies G. et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:312–322.
6. Lambert P.A., Carraz G., Borselli S., Carbel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-epileptique: Le Depamide. *Annales Medico-Psychologiques*. 1966 ;1:707–710.
7. Okuma T., Kishimoto A., Inoue K., et al. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*. 1973;27:283–297.
8. Weisler R., Risner M., Ascher J., Houser T. Use of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *American Psychiatric Association Annual Meeting*. Philadelphia, PA, 1994.
9. Calabrese J., Fatemi S., Woynshville M. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153:1236.

10. Walden J., Hesslinger B., van Calker D., Berger M. Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29:193–195.
11. Sporn J., Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1997;17:185–189.
12. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 1999; 45:953–958.
13. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999b;60:79–88.
14. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J., Ibbotson T., Perry C.M. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs*. 2003;63:2029–2050.
15. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives Of General Psychiatry*. 2003;60:392–400.
16. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64:1013–1024.
17. Van der Loos M.L., Mulder P.G., Hartong E.G. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009; 70(2):223–231.
18. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(1):31–39.
19. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;194(1):4–9.
20. Aiken C., Phelps J. *Bipolar, Not So Much*. W.W. Norton & Company; 2017.
21. Chen P.H., Tsai S.Y., Pan C.H. et al. Mood stabilisers and risk of stroke in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2019;215(1):409–414.
22. Aronson J.K., Meyler's Side Effects of Drugs. Sixteenth Edition. 2015. ISBN: 9780444537164.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Л.С. Пушкарская – ассистент кафедры неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ pushkarskaya_lub@mail.ru

А.В. Кожанов – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; art0188@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.06.2023; одобрена после рецензирования 04.10.2023; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

L.S. Pushkarskaya – Assistant at the Department of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ pushkarskaya_lub@mail.ru

A.V. Kozhanov – Assistant at the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; art0188@yandex.ru

The article was submitted 28.06.2023; approved after reviewing 04.10.2023; accepted for publication 15.02.2024.