acino

Швейцарські стандарти якості

Нова форма випуску

ЛАМОТРИН® 25, 50,100 мг

Таблетки диспергованi

UA-LAMO-IMI-022020-015

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН 25, 50, 100
Діюча речовина. Ламотриджин. 1 таблетка диспергована містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину. **Лікарська форма.** Таблетки диспергованi. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09. **Фармакологічні властивості.** Ламотриджин — це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та з пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). **Показання**. Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджином. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполярні розлади. **Протипоказання**. Ламотриджин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотриджину або будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, атаксія, ністагм, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/14222/01/01, № UA/14222/01/02, № UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України від 03.03.2015 р. №105. **Виробник**: Актавіс ехф./Actavis ehf. Спесіфар С.А./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

УДК 616-053.5+616.89-008.48
DOI: 10.32471/umj.1680-3051.138.186069

І.А. Марценковський, І.І. Марценковська, Т.О. Скрипник, Г.В. Макаренко
Державна установа «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», Київ

Ефективність ламотриджину у дітей та підлітків з розладами поведінки

Ламотриджин — протиепілептичний препарат з нормотимічною активністю, рекомендований у педіатричній практиці для моно- та політерапії епілепсій з парціальними, генералізованими нападами, включаючи тоніко-клонічні та пов'язані з синдромом Леннокса — Гасто, для терапії та профілактики біполярних депресій. За межами офіційних рекомендацій ламотриджин часто застосовують для лікування поведінкових порушень, таких як роздратування, імпульсивність, гнів з аутоагресивною та руйнівною поведінкою. У статті розглянуто результати контрольованих досліджень застосування ламотриджину при поведінкових розладах через призму їх типології: поліморфізму клінічних проявів при епілепсіях, епілептичних енцефалопатіях, первазивних розладах розвитку (розладах аутистичного спектра), при емоційній дисрегуляції при біполярному, гіперкінетичному (з дефіцитом уваги та гіперактивністю) розладах, органічному дизонтогенезі, при межовому особистісному розладі, при деяких варіантах генетичного поліморфізму. Необхідні подальші дослідження для розроблення рекомендацій щодо диференційованого застосування ламотриджину та інших протиепілептичних препаратів (карбамазепіну, солей вальпроєвої кислоти) при розладах поведінки епілептичного генезу, ламотриджину і атипових антипсихотиків (рисперидону, арипіпразолу, кветіапіну) при первазивних розладах розвитку, ламотриджину і психостимуляторів (метилфенідату) при розладі дефіциту уваги і гіперактивності, ламотриджину і стабілізаторів настрою (солей літію, солей вальпроєвої кислоти, кветіапіну) при фазній дисрегуляції настрою, біполярних депресіях. Перевагою ламотриджину перед іншими лікарськими засобами є його низька токсичність і хороша переносимість, висока комплаєнтність пацієнтів до цього протиепілептичного препарату.

Ключові слова: *епілепсія, розлади поведінки у дітей, епілептична енцефалопатія, розлад дефіциту уваги та гіперактивності, розлади аутистичного спектра, біполярна депресія, межовий розлад особистості.*

Ключові препарати для лікування пацієнтів із розладами поведінки

Ламотриджин — протиепілептичний препарат (ПЕП), рекомендований у моно- та політерапії при епілепсіях із парціальними та генералізованими нападами, у тому числі тоніко-клонічними, а також нападами при синдромі Леннокса — Гасто (Egunsola O. et al., 2015). Механізм дії лікарського засобу пов'язують із блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів і пригніченням вивільнення збуджуючого нейротрансмітера глутамату (Zona C. et al., 2002; Yasam V. R. et al., 2016). Модулюючи глутаматергічну нейротрансмісію, ламотриджин стабілізує активність глутаматергічних нейронів і системи антиепілептогенезу мозку. Ламотриджин також інгібує потенціалзалежні кальцієві канали нейронів гіпокампа, знижує патологічну гіперактивність нейронів у ділянці CA1, яка значною мірою відповідальна за регуляцію емоційної сфери, когнітивних функцій і корково-підкоркових зв'язків. Дослідження також виявили наявність у ламотриджину низки інших фармакологічних ефектів: неселективного інгібування зворотного захоплення моноамінів (зокрема серотоніну), блокади моноаміноксидази A і B, впливу на метаболізм глюкози і мозковий кровообіг переважно в паралімбічних ділянках мозку, таламусі й корі, підвищення нейротрансмісії гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у мозку, з якими пов'язують дію цього ПЕП при афективних розладах (рекурентних та біполярних депресіях, маніях) (Zona C. et al., 2002; Egunsola O. et al., 2015).

Нині окремі ПЕП (солі вальпроєвої кислоти, карбамазепін і ламотриджин), як і солі літію, відносять до групи стабілізаторів настрою. Розрізняють стабілізатори настрою (карбамазепін, солі вальпроєвої кислоти), ефективніші у разі маній, — «стабілізатори зверху» і лікарські засоби, ефективніші у разі депресій, — «стабілізатори знизу» (ламотриджин). Ламотриджин отримав схвалення Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) і Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) щодо лікування і профілактики біполярної депресії. Впровадження ламотриджину у клінічну практику як стабілізатора настрою долає основне обмеження антидепресантів, лікарський засіб стабілізує настрій «нижче базового рівня», тим самим запобігає інверсії фази та формуванню змішаного афективного епізоду (Reid J. G. et al., 2013; Prabhavalkar K.S. et al., 2015). У педіатричній психіатричній практиці ламотриджин вперше був рекомендований для пацієнтів із біполярним афективним розладом (БАР) I типу. Подальші дослідження довели, що лікарський засіб може бути рекомендований і для пацієнтів із БАР II типу (Goldstein B.I. et al., 2017; Patino L.R., DelBello M.P., 2019).

Застосування ламотриджину off-label (тобто за межами офіційно затверджених FDA показань) включає використання для лікування мігрені, нейропатичного болю, фіброміалгії, для подолання резистентності до антидепресантів при уніполярних терапевтично резистентних депресіях, а також для аугментації антипсихотичної дії антипсихотиків, зокрема клозапіну, корекції деяких поведінкових розладів (роздратування, агресивності, імпульсивності) при епілепсіях, депресіях (Reid J.G. et al., 2013; Stahl S.M., 2013; Prabhavalkar K.S. et al., 2015). Недостатньо даних для рекомендації застосування ламотриджину при рекурентних депресіях, але деякі експерти припускають можливість його використання для аугментації при депресіях, резистентних до терапії антидепресантами (Bennabi D. et al., 2019; Strawbridge R. et al., 2019).

Ламотриджин off-label також часто застосовують при різних психічних розладах. Зменшуючи вивільнення глутамату та інших збуджуючих амінокислот, лікарський засіб знижує NMDA-опосередковану ексайтотоксичність, стимулює секрецію нейротрофічного (BDNF фактора) мозку. Нейропротекторна дія ламотриджину, на думку деяких експертів, може бути покладена в основу його здатності зменшувати агресивність та імпульсивність при органічних ураженнях центральної нервової системи, таких як епілепсія, деменція, при розладах нейророзвитку, поліморбідних розладах у педіатричній практиці (Amann B. et al., 2009; Stahl S.M., 2013; Moavero R. et al., 2017; Sadock B.J. et al., 2017; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2019).

Суперечливі погляди експертів щодо можливого впливу ламотриджину на поведінкові розлади у дітей та підлітків

Психічні розлади у дітей характеризуються поліморбідністю, маніфестацією окремих розладів у різні періоди протягом життя,

високим рівнем коморбідності неврологічних і психічних розладів. Відповідь на терапію ламотриджином виявляють у разі розладів поведінки, зумовлених епілептичним процесом (при епілепсії, епілептичній енцефалопатії), емоційною дисрегуляцією в межах органічного дизонтогенезу (при депресіях, маніях, змішаних станах), розладах нейророзвитку (при енцефалопатіях розвитку, первазивних розладах розвитку), у разі поліморбідних розладів при деяких варіантах генетичного поліморфізму.

У 2009–2012 рр. співробітниками відділу психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України» при виконанні Міжнародного мультицентрового наукового проєкту 7th Framework Programme: PsychGene «Copy Number Variation and Endophenotypes in Psychiatric Disorders» після сканування геномів (GWAS), рандомізованих в Україні дітей із використанням мікрочіпів Illumina HumanHap лабораторією «deCODE genetics» (Ісландія) виділені варіанти генетичного поліморфізму аутизму (1q21.1, 15q13.3, 2p16.3, 16p11.2 синдроми), пов'язані з поліморбідними психічними та неврологічними розладами, маніфестацією психотичних станів та епілептичних нападів протягом подальшого катамнестичного спостереження до 2020 р.

Позитивний вплив на когнітивне функціонування протягом періоду контрольованого спостереження продемонстрували ламотриджин та леветирацетам; на порушення уваги — метилфенідат, ламотриджин, леветирацетам, солі вальпроєвої кислоти; на агресію та роздратування — метилфенідат, атомоксетин, рисперидон, арипіпразол, ламотриджин, лакозамід; на афективні розлади — ламотриджин, флуоксетин. Терапія леветирацетамом та метилфенідатом у окремих пацієнтів посилювала роздратування та агресію.

Подвійна діагностика епілепсій та розладів поведінки були підставою для призначення ламотриджину у більшості відомих нам контрольованих дослідженнях. В окремих дослідженнях подвійна діагностика БАР та розладів поведінки були підставою для дослідження ефективності терапії цим ПЕП із властивостями стабілізатора настрою.

Експерти у цілому підтримують тезу про зменшення вираженості під впливом терапії ламотриджином симптомів агресії та імпульсивності у структурі поведінкових розладів при епілепсіях, біполярному розладі (біполярній депресії), розладах дефіциту уваги та гіперактивності (РДУГ) (Frye M.A., 2011; Öncü B. et al., 2014; Prabhavalkar K.S. et al., 2015; Han S.A. et al., 2017; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2019).

Більшість досліджень, які оцінювали поширеність РДУГ у пацієнтів з епілепсією, виявили в 2–3 рази вищі показники поширеності епілепсії в популяції порівняно з контрольною групою. Кілька популяційних досліджень виявили показники поширеності РДУГ у діапозоні 23–40% у пацієнтів з епілепсією порівняно з 6–12% у контрольній групі (Russ S.A. et al., 2012; Cohen R. et al., 2013; Reilly C. et al., 2014).

У багатоцентровому контрольованому дослідженні, проведеному за участю корейської популяції дітей із подвійною діагностикою епілепсій та РДУГ, вивчали вплив ламотриджину на розлади поведінки. Ламотриджин значуще покращував поведінку пацієнтів із дитячою епілепсією за рахунок зменшення вираженості симптомів РДУГ, частоти і тяжкості епілептичних нападів, нормалізації електроенцефалограми (ЕЕГ). Проте автори визнали необхідність подальших досліджень, щоб визначити, чи покращує ламотриджин симптоми РДУГ безпосередньо, подібно до стимулянтів, незалежно від впливу на епілептичні напади (Han S.A. et al., 2017).

Розлади поведінки, асоційовані з РДУГ, часто діагностують не лише при епілепсіях, але і при розладах настрою у дітей і дорослих. В одному з небагатьох контрольованих досліджень (Öncü B. et al., 2014) були рандомізовані 40 пацієнтів (17 (42,5%) жінок, вік — 16–55 років), серед них — 50% з БАР II типу і 50% — з рекурентною депресією. Відповідь пацієнтів на лікування оцінювали за шкалою глобальних клінічних вражень. За результатами дослідження 77,5% пацієнтів продемонстрували поліпшення поведінкових симптомів РДУГ після терапії ламотриджином, у 17,5% не виявлено значущих змін, у 2 пацієнтів поведінкові розлади посилилися. Це, мабуть, перше контрольоване дослідження, в якому повідомляється, що ламотриджин може бути безпечним і ефективним варіантом лікування за наявності коморбідних симптомів РДУГ у дорослих пацієнтів із біполярною та рекурентною депресіями. Такий клінічний ефект лікарського засобу можна пояснити його безпосереднім впливом на симптоми спектра РДУГ або опосередкованим впливом на гіперкінетичну симптоматику, шляхом зменшення вираженості тяжкості депресії, зокрема її нейрокогнітивних дефіцитів.

В іншому контрольованому дослідженні (Uvebrant P., Bauzienė R., 1994) оцінювали ефективність ламотриджину при поведінкових розладах у дітей із подвійною діагностикою епілепсії та розладів аутистичного спектра (РАС). Частина рандомізованих пацієнтів припинили лікування ламотриджином протягом 4 міс у зв'язку з побічними ефектами. Із 45 дітей, які продовжували лікування в середньому протягом 14 міс, у 11% досягнута ремісія епілептичних нападів, у 36% з розладами поведінки частота нападів знизилася більше ніж на ⅓. Батьки 53% дітей повідомили про поліпшення їх психічного стану (покращення комунікації, зорового контакту, тривалості довільної та спільної уваги). У 62% дітей з коморбідними РАС зменшилася вираженість поведінкових порушень (імпульсивність, прояви аутоагресії та руйнівної поведінки). Ступінь редукції поведінкових розладів за результатами дослідження не залежав від впливу ламотриджину на частоту і тяжкість епілептичних нападів, поліпшення поведінки спостерігали і у пацієнтів з відсутністю впливу терапії ПЕП на епілептичні напади. Отримані дані дозволили авторам зробити припущення про наявність у ламотриджину специфічного психотропного ефекту, який може бути пов'язаний з його позитивним впливом на нейрокогнітивні функції. Встановлено, що ламотриджин не лише знижує частоту, інтенсивність і тривалість судом, а й поліпшує когнітивне функціонування, зокрема проблемно-вирішальну поведінку і моторні функції у пацієнтів із епілепсією (Aldenkamp A.P., Baker G.A., 2001; Helmstaedter C., Witt J.A., 2020).

У дітей та підлітків ламотриджин не продемонстрував клінічно значущого когнітивного ефекту, проте встановлено певне поліпшення концентрації уваги та пильності (Brodbeck V. et al., 2006; Pressler R.M. et al., 2006). Порівнювали довготривалі когнітивні та поведінкові ефекти ламотриджину та карбамазепіну з контрольованим вивільненням: пацієнти, які отримували ламотриджин, мали кращі показники фонематичної швидкості та вибірковості уваги; група карбамазепіну продемонструвала кращі поведінкові ефекти (Lee S.A. et al., 2011).

Причинно-наслідковий зв'язок між епілепсією та супутніми поведінковими розладами іноді намагаються розглядати через призму несприятливих ефектів ПЕП, зокрема обговорюються їх можливі нейрокогнітивні побічні ефекти. Нейропсихологічні дефіцити можуть бути біологічною основою психічних і поведінкових розладів при епілепсіях, можуть погіршуватися при прогресуванні епілептичного процесу, посилюватися або редукуватися під впливом ПЕП (Carpay J.A., Ferrari M.D., 2012; Gilliam F.G., Perucca P., 2012; Verrotti A. et al., 2018).

Нейробіологічною основою аутизму, епілепсій, синдрому Туретта, гіперкінетичного та біполярного розладів є подібні патологічні процеси, пов'язані з порушеннями синаптичного скорочення при формуванні норадренергічних, дофамінергічних, глютаматергічних, серотонінергічних, ГАМК-ергічних нейротрансмітерних систем мозку. Деякі дослідники вважають, що епілепсії, розлади аутистичного і гіперкінетичного спектрів, БАР, тикозні розлади відображають клінічний поліморфізм, пов'язаний із континуумом порушень нейророзвитку (Gilby K.L., O'Brien T.J., 2013).

Функціональні порушення нейродинаміки у процесі розвитку мозку можуть опосередковуватися процесами амігдалярного кіндлінгу, супроводжуватися процесами гіперсинхронізації. Це проявляється у появі специфічної епілептичної активності на ЕЕГ, високому рівні коморбідності з епілепсіями, афінності всіх зазначених розладів до терапії ПЕП (Ekinci O. et al., 2010).

Також опубліковані випадки агравації психічних розладів при терапії ПЕП. У разі терапії ламотриджином описані поодинокі випадки поведінкової токсичності при широкому діапазоні доз (0,7–14,0 мг/кг маси тіла на добу): випадки станів із гіперактивністю та збудженням, випадки самоушкоджувальної та руйнівної поведінки, стани з тяжким безсонням, манією, обсесивно-компульсивними розладами (Cardenas J.F. et al., 2010; Sidana A., 2018; Sharma V., Doobay M., 2019).

Із терапією фенобарбіталом найчастіше пов'язують агравацію симптомів РДУГ, появу роздратування, імпульсивності, депресив-

них поведінкових розладів. Фенітоїну властивий помірний несприятливий вплив, в той час як щодо леветирацетаму наявні дані суперечливі. Габапентин і вігабатрин мають обмежений несприятливий вплив на когнітивні функції. Окскарбазепін, руфінамід і еслікарбазепін, мабуть, не посилюють і не викликають симптомів РДУГ, в той час як перампанел спричиняє високий ризик виникнення почуття ворожнечі, агресивної поведінки. Агресивну поведінку описують як дозозалежний побічний ефект перампанелу. Інформація про вплив на поведінку етосуксиміду, зонісаміду, тіагабіну, прегабаліну і ретигабіну обмежена (Sidana A., 2018; Verrotti A. et al., 2018; Sarangi S.C. et al., 2019; Sharma V., Doobay M., 2019).

Роздратування, імпульсивність при епілепсіях значно впливають на якість життя пацієнтів і потребують додаткової терапії. Метилфенідат виявився ефективнішим у більшості дітей і підлітків із поведінковими розладами при епілепсіях, ніж антидепресанти, без значного підвищення ризику виникнення судом (Naguy A. et al., 2019). Лакозамід, на думку більшості експертів, має слабкий позитивний вплив на поведінку (Alfaro A. et al., 2019), карбамазепін і ламотриджин можуть поліпшувати увагу та поведінку при подвійній діагностиці РДУГ та епілепсії (Brodbeck V. et al., 2006; Helmstaedter C., Witt J.A., 2020).

Рівень доказовості наявних контрольованих досліджень недостатній для рекомендацій будь-якого ПЕП для терапії РДУГ.

Посиленню поведінкових розладів зі спектра РДУГ можуть сприяти декілька факторів, серед них — патологія головного мозку, хронічні наслідки судом і епілептиформних розрядів на ЕЕГ, а також несприятливі ефекти ПЕП. Симптоми РДУГ частіше відзначають при деяких специфічних типах епілепсій: лобній фокальній епілепсії, дитячій абсансній епілепсії, роландичній епілепсії, вони можуть передувати появі епілептичних нападів, у значній частці випадків обтяжувати їх перебіг (Parisi P. et al., 2010; Velez-van-Meerbeke A. et al., 2017).

Епілептиформні розряди не завжди навіть за результатами ЕЕГ-відеомоніторингу можуть бути кваліфіковані як явні напади, проте вони можуть впливати на поведінку. Деякі діагностовані епілептичні напади клінічно також можуть проявлятися переважно психічними та когнітивними розладами. Атипова роландична епілепсія з центрально-темпоральними спайками (benign epilepsy with centrotemporal spikes — BECTS) може викликати тяжкі поведінкові розлади і порушення пізнавальної діяльності. Фокальні розряди при інших формах епілепсії також можуть супроводжуватися поведінковими розладами. При синдромі Ландау — Клеффнера (набутій епілептичній афазії), CSWS-/ESES-синдромі, транзиторній когнітивній недостатності та епілептичній амнезії, епізодах роздратування та руйнівної поведінки спостерігаються когнітивні та поведінкові розлади та спайк-хвильова епілептична активність на ЕЕГ (Besag F. et al., 2016).

При симптомах депресії доведена роль змін у 25-му полі скроневої ділянки мозку, описані зміни у мигдалеподібному тілі, відповідальному за почуття страху і тривоги, та гіпоталамусі, пов'язаному з вегетативною реакцію на стрес. Доведено зв'язок порушення функціонування цих ділянок мозку з гіпокампом (центром формування пам'яті) та островкової долі (відповідальної за формування сприйняття емоцій). У осіб із генетично зниженим рівнем нейротрансмісії серотоніну розміри 25-го поля зменшені, що корелює з підвищеним ризиком маніфестації депресії. При хронічних, резистентних до терапії депресіях, при резистентних до терапії епілепсіях спостерігають ознаки медіобазального склерозу. При резистентних депресіях, резистентних скроневих епілепсіях, епілепсіях із депресіями терапевтичний ефект (в ряді випадків) може бути досягнутий після селективної амігдалоектомії та гіпокампектомії (McDonald C.R., 2008; Sui J. et al., 2020).

При тривожних розладах спостерігається підвищена функціональна активність вентромедіальної прифронтальної кори, яка поширюється на мигдалеподібне тіло, зумовлюючи переживання страху. У нормі після психічної травми спостерігається поступове згасання реакції страху. При генералізованій тривозі описано процес навчання, в якому беруть участь гіпокамп і дорсолатеральна передфронтальна кора. При панічному розладі спостерігаються зміни в мигдалеподібному тілі та прилеглому до нього скупченні нейронів, так званому ядрі ложа термінальної смужки. Активація цих структур супроводжується практично всіма ознаками панічної атаки: серцебиттям, пітливістю, поведінкою уникнення. Генералізація панічного розладу може бути пов'язана з поширенням збудження від мигдалеподібного тіла до центрів стовбура мозку, відповідальних за наведені реакції. Формування ізольованих та соціальних фобій може бути пов'язане з поширенням збудження від мигдалеподібного тіла до відділів переднього мозку, що впливає на мотивацію, прийняття рішень і виділення значущих подразників (McDonald C.R., 2008; Sui J. et al., 2020).

Мимовільні рухи (наприклад при хореї Гентингтона) і злоякісних тиках (хворобі Туретта) виникають при ураженнях базальних гангліїв — групи ядер, що відповідають за запуск і координацію рухів. При тикозних розладах, зокрема у дітей із розладами нейророзвитку, виявляють порушення в гіпокампі, зокрема спайк-хвильова епілептична активність на ЕЕГ. Хвостате ядро належить до базальних гангліїв і входить до складу нервового контуру, з яким пов'язують симптоми обсесивно-компульсивного спектра розладів поведінки. До нього також належить орбітофронтальна кора (яка відіграє ключову роль в ухваленні рішень і формуванні моральних цінностей) і таламус (відповідальний за передачу та інтеграцію сенсорних почуттів). У хворих із обсесивно-компульсивними розладами активність фронтальної кори та базальних гангліїв підвищена і більше синхронізована, ніж у здорових осіб. У разі хронічного перебігу захворювання активність фронтальних ділянок мозку знижується, що корелює зі зменшенням здатності протистояти виникненню обсесій (McDonald C.R., 2008; Sui J. et al., 2020).

Особливості терапії межових розладів особистості та можливості ламотриджину

Межовий розлад особистості (МРО) (Borderline personality disorder) вперше описаний Адольфом Штерном (Adolf Stern) майже сторіччя тому як розлад, зумовлений ранньою травматизацією і порушеннями дитячої материнської прихильності. Уявлення про розлад зазнали змін від стану, що лежить на «межі» між неврозом і психозом, до розладу особистості, що характеризується патерном нестабільності та імпульсивності.

МРО вперше визнано окремою діагностичною категорією в DSM-IV (1980), у DSM-V (2013) критерії діагностичної категорії були переглянуті. Сучасні дослідники діагностичними критеріями МРО вважають наявність дисрегуляції у п'яти сферах: емоцій, поведінки, міжособистісних відносин, сприйняття себе і пізнавальних процесів.

У той час як у підлітковій клінічній практиці діагностична категорія МРО використовується доволі часто, застосування її щодо дітей молодшого віку залишається дискусійним. Проте багато фахівців наполягають на правомірності використання цієї діагностичної категорії у дітей шкільного віку.

Загальновизнано, що МРО виникає внаслідок взаємодії складних і взаємозалежних біологічних, зокрема генетичних, і психосоціальних факторів ризику. Найширше визнаними є психогенні теорії, висунуті в основному прихильниками психодинамічно-орієнтованої психіатрії. Отто Кернберг (Otto Kernberg) пояснював виникнення розладу у межах теорії об'єктних відносин, Джон Боулбі (John Bowlby) пояснював механізми дисрегуляції через теорію прихильності, Марша Лінехан (Marsha Linehan) акцентувала увагу на важливості емоційної дисрегуляції. Когнітивні теорії надають визначальне значення у психогенезі МРО засвоєним у дитинстві та зафіксованим у зрілому віці патернам дисфункціонального мислення. Усі теорії МРО роблять наголос на важливості порушень емоційного розвитку дитини, що переживає ранню травматизацію і отримує емоційні дефіцити, переживає періоди компенсації та дезадаптації, зумовлені неспроможністю адаптувати навколишнє середовище до своїх потреб.

У реальній клінічній практиці МРО часто є діагнозом, який встановлюється на заключному етапі диференційної діагностики з біполярним розладом. Розлад має високий рівень коморбідності з іншими розладами психіки (депресіями, розладами харчової поведінки, розладами залежності, антисоціальним та уникаючим розладами особистості).

Кількість рандомізованих контрольованих випробувань лікарських засобів при МРО протягом останніх 5 років значно менша, ніж у 1996–2004 та 2008–2012 рр. У 2008–2012 рр. широко застосовували лікарські засоби різних класів, понад 90% усіх стаціо-

нарних хворих лікували принаймні одним лікарським засобом. Особливо часто застосовували налтрексон, кветіапін, міртазапін, сертралін і есциталопрам. Порівняно з 1996–2004 рр. знизилася частота застосування конвенційних нейролептиків, трициклічних антидепресантів, солей вальпроєвої кислоти, карбамазепіну, підвищилася частота призначення арипіпразолу, зипразидону, ламотриджину і налтрексону (Crawford M. J. et al., 2018; Timäus C. et al., 2019).

Очевидним є те, що медикаментозному лікуванню пацієнтів із МРО сучасні дослідники приділяють менше уваги. Це спостереження відповідає міжнародним клінічним рекомендаціям, які рекомендують психотерапію як першу лінію терапії МРО (NICE, 2018; NHMRC, 2019). Нові систематичні огляди та метааналізи свідчать про сприятливий вплив психотерапевтичних втручань на психосоціальне функціонування, частоту госпіталізацій, самоушкоджувальну та суїцидальну поведінку (Cristea I.A. et al., 2017; Oud M. et al., 2018).

При цьому в реальній клінічній практиці більшість пацієнтів із діагнозом МРО одночасно отримують лікарські засоби різних груп і часто потерпають від поліпрагмазії (Bridler R. et al., 2015; Zanarini M.C. et al., 2015). Причиною такого клінічного феномену деякі експерти вважають низьку доступність кваліфікованої психотерапевтичної допомоги (Paris J., 2015), поширеність коморбідних психічних розладів, що потребують психофармакотерапії або додаткового призначення лікарських засобів у кризові періоди (Timäus C. et al., 2019; Stoffers-Winterling J. et al., 2020).

Низка ранніх контрольованих досліджень дозволила рекомендувати: для усунення спалахів гніву з агресивною, аутоагресивною та руйнівною поведінкою — галоперидол, оланзапін, арипіпразол; коморбідної тривоги — арипіпразол, вальпроати, ламотриджин; коморбідної депресії, імпульсивності — вальпроати, амітриптилін, ламотриджин (Soloff P.H. et al., 1986; Hollander E. et al., 2001; Frankenburg F.R., Zanarini M.C., 2002; Nickel M.K. et al., 2006; Stoffers J.M., Lieb K., 2015).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну належать до найчастіше застосовуваних речовин при МРО, незалежно від наявних супутніх захворювань, проте відомі лише три невеликі плацебо-контрольовані дослідження (загалом дані 85 учасників), на які спирається їх широке застосування of-label у клінічній практиці (Salzman C. et al., 1995; Rinne T. et al., 2002; Simpson E.B. et al., 2004).

Зі спонсорством «Eli Lilly and Company» проведено два масштабні плацебо-контрольовані дослідження оланзапіну, для участі в яких були рандомізовані понад 300 учасників, але це не привело до схвалення лікарського засобу для терапії МРО (Schulz S.C. et al., 2008; Zanarini M.C. et al., 2011; NICE, 2018; Oud M. et al., 2018).

Опубліковані у 2018 р. результати масштабного контрольованого 12-місячного дослідження ламотриджину, яке мало дизайн, наближений до реальної клінічної практики, не продемонструвало його ефективності при МРО. Ґрунтуючись на результатах цього дослідження, автори не рекомендують застосовувати ламотриджин у пацієнтів з МРО (Crawford M.J. et al., 2018*a*; *b*).

Невеликі контрольовані дослідження ламотриджину при МРО, проведені раніше, продемонстрували терапевтичну ефективність цього лікарського засобу. У 8-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, результати якого опубліковано у 2005 р., досліджували ефективність і безпеку застосування ламотриджину при короткотерміновій терапії поведінкових порушень у жінок з МРО. Для участі в дослідженні рандомізовані 24 пацієнтки з тяжкими розладами. Застосування ламотриджину асоціювалося зі статистично значущим порівняно із групою, яка отримувала плацебо ($p<0,01$), зниженням агресивності, роздратування, гніву, ворожості, імпульсивної та самоушкоджувальної поведінки (Tritt K. et al., 2005).

В іншому, пізнішому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, результати якого опубліковано у 2008 р., також досліджували ефективність і безпеку ламотриджину при тривалій, протягом 18 міс, терапії поведінкових порушень у жінок із МРО. Встановлено, що ламотриджин значно ефективніший за плацебо і зберігав ефективність протягом усього терміну дослідження (Leiberich P. et al., 2008).

Опубліковані у 2009 р. результати ще одного 12-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження продемонстрували ефективність і безпеку короткотривалого застосування ламотриджину у разі імпульсивності, агресивності, роздратування та афективної лабільності у пацієнтів з МРО. Рандомізовані 28 пацієнтів з МРО і вираженими поведінковими порушеннями. Пацієнти, які отримували ламотриджин, продемонстрували значно нижчі ($p=0,001$) показники за шкалами агресивності та роздратування (Reich D.B. et al., 2009).

Аналіз результатів приведених досліджень дозволив припустити, що ламотриджин має вищу афінність до поведінкових розладів у пацієнтів з вищим рівнем емоційної нестабільності, імпульсивності, депресивних та гіпоманіакальних епізодів в анамнезі, що може свідчити про коморбідність із БАР.

Ґрунтуючись на результатах цих досліджень, можна припустити, що диференційна діагностика межового особистісного розладу та БАР є складною діагностичною проблемою, подекуди точний діагноз вдається встановити лише за результатами тривалого катамнестичного спостереження пацієнтів. Афінність поведінкових розладів до терапії солями вальпроєвої кислоти, ламотриджином у цих хворих може свідчити про можливість діагностики в подальшому БАР.

Потрібні подальші дослідження, які дозволять розробити критерії індивідуально-адекватної терапії ламотриджином за наявності поведінкових розладів при розладах особистості з супутніми біполярними депресіями та гіпоманіями.

Заключення

Таким чином, ламотриджин — ПЕП із тимостабілізуючою активністю, рекомендований у педіатричній практиці для моно- і політерапії у пацієнтів із епілепсією з парціальними, генералізованими нападами, включаючи тоніко-клонічні й пов'язані з синдромом Леннокса — Гасто, для терапії та профілактики біполярних депресій. За межами офіційних рекомендацій ламотриджин часто застосовують для лікування пацієнтів із поведінковими порушеннями, такими як роздратування, імпульсивність, гнів з агресією та аутоагресією, а також руйнівною поведінкою.

Опубліковані результати численних контрольованих досліджень застосування ламотриджину при поведінкових розладах у пацієнтів із епілепсією, епілептичною енцефалопатією, первазивними розладами розвитку (РАС), різних варіантах емоційної дисрегуляції при біполярному, гіперкінетичному (РДУГ), органічному дизонтогенезі, МРО, деяких варіантах генетичного поліморфізму.

Необхідні подальші дослідження для розроблення рекомендацій щодо диференційованого застосування ламотриджину та інших ПЕП (карбамазепіну, солей вальпроєвої кислоти) при розладах поведінки епілептичного генезу, ламотриджину і атипових антипсихотиків (рисперидону, арипіпразолу, кветіапіну) при первазивних розладах розвитку, ламотриджину і психостимуляторів (метилфенидату) при РДУГ, ламотриджину і стабілізаторів настрою (солей літію, солей вальпроєвої кислоти, кветіапіну) при фазній дисрегуляції настрою, біполярних депресіях.

Важливою перевагою ламотриджину перед іншими лікарськими засобами є його лінійна фармакокінетика, хороша переносимість, відсутність тератогенності, ембріо-, фето-, гепато- і гематотоксичності, когнітивних побічних ефектів. Висока комплаєнтність хворих до ламотриджину сприяє його застосуванню у вагітних, жінок репродуктивного віку, дітей, підлітків, пацієнтів похилого віку.

Список використаної літератури

Быков Ю.В., Беккер Р.А. (2019) Ламотриджин в качестве корректора ряда поведенческих нарушений при различных психических патологиях. Психиатр. психофармакотер., 21(3): 39–51.

Aldenkamp A.P., Baker G. (2001) A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. Epileps. Behav., 2(2): 85–91.

Alfaro A., Asensio M., Garcia-Escriva A. et al. (2019) LAM study: effects of lacosamide on behaviour and quality of life in patients with epilepsy. Neurologia (Eng. Ed.), 34(1): 1–6.

Amann B., Pantel J., Grunze H. et al. (2009) Anticonvulsants in the treatment of aggression in the demented elderly: an update. Clin. Pract. Epidemiol. Mental Health, 5(1): 1–8.

Bennabi D., Charpeaud T., Yrondi A. et al. (2019) Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. BMC psychiatry, 19(1): 262.

Besag F., Gobbi G., Aldenkamp A. et al. (2016) Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Subtle behavioural and cognitive manifestations of epilepsy. Epilept. Dis., 18(s1): S49–S54.

Bridler R., Häberle A., Müller S. T. et al. (2015) Psychopharmacological treatment of 2195 in-patients with borderline personality disorder: a comparison with other psychiatric disorders. Eur. Neuropsychopharmacol., 25(6): 763–772.

Brodbeck V., Jansen V., Fietzek U. et al. (2006) Long-term profile of lamotrigine in 119 children with epilepsy. Eur. J. Paediatr. Neurol., 10(3): 135–141.

Cardenas J.F., Rho J.M., Ng Y.T. (2010) Reversible lamotrigine-induced neurobehavioral disturbances in children with epilepsy. J. Child Neurol., 25(2): 182–187.

Carpay J.A., Ferrari M.D. (2012) The adverse effects of antiepileptic drugs differ in patients with migraine. Lancet Neurol., 11(11): 935.

Cohen R., Senecky Y., Shuper A. et al. (2013) Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: a population based study. J. Child neurol., 28(1): 120–123.

Crawford M.J., Sanatinia R., Barrett B. et al. (2018*a*) Lamotrigine for people with borderline personality disorder: a RCT. Health Technol. Ass., 22(17): 1–68.

Crawford M.J., Sanatinia R., Barrett B. et al. (2018*b*) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of lamotrigine in borderline personality disorder: a randomized placebo-controlled trial. Am. J. Psychiatr., 175(8): 756–764.

Cristea I.A., Gentili C., Cotet C.D. et al. (2017) Efficacy of psychotherapies for borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. Jama psychiatry, 74(4): 319–328.

Egunsola O., Choonara I., Sammons H.M. (2015) Safety of lamotrigine in paediatrics: a systematic review. BMJ open, 5(6): e007711.

Ekinci O., Arman A R., Işık U. et al. (2010) EEG abnormalities and epilepsy in autistic spectrum disorders: clinical and familial correlates. Epilep. Behav., 17(2): 178–182.

Frankenburg F.R., Zanarini M.C. (2002) Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. J. Clin. Psychiatr., 63(5): 442–446.

Frye M.A. (2011) Bipolar disorder – a focus on depression. New Engl. J. Med., 364(1): 51–59.

Gilby K.L., O'Brien T.J. (2013) Epilepsy, autism, and neurodevelopment: kindling a shared vulnerability? Epilep. Behav., 26(3): 370–374.

Gilliam F.G., Perucca P. (2012) The adverse effects of antiepileptic drugs differ in patients with migraine – Authors' reply. Lancet Neurol., 11(11): 935.

Goldstein B.I., Birmaher. B., Carlson G. A. et al. (2017) The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. Bipolar. Disorders., 19(7): 524–543.

Golpayegani M., Salari F., Gharagozli K. (2019) Newer antiepileptic drugs discontinuation due to adverse effects: An observational study. Ann. Indian Acad. Neurol., 22(1): 27.

Han S.A., Yang E.J., Song M.et al. (2017) Effects of lamotrigine on attention-deficit hyperactivity disorder in pediatric epilepsy patients. Korean J. Pediatr., 60(6): 189.

Helmstaedter C., Witt J.A. (2020) Anticonvulsant Drugs and Cognition. NeuroPsychopharmacother., 1–12.

Hollander E., Allen A., Lopez R. P. et al. (2001) A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. J. Clin. psychiatry, 62(3): 199–203. doi: 10.4088/jcp.v62n0311.

Lee S.A., Lee H.W., Heo K. et al. (2011) Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. Seizure, 20(1): 49–54.

Leiberich P., Nickel M.K., Tritt K. et al. (2008) Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. J. Psychopharmacol., 22(7): 805–808.

McDonald C.R. (2008) The use of neuroimaging to study behavior in patients with epilepsy. Epileps. Behav., 12(4): 600–611.

Moavero R., Santarone M.E., Galasso C. et al. (2017) Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. Brain Developm., 39(6): 464–469.

Naguy A., Alrashidi F., Elsori D. (2019) Methylphenidate for Comorbid Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Am. J. Therapeut., 26(6): e718–e720.

NHMRC (2013) Clinical practice guideline for the management of borderline personality disorder (http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/mh25).

NICE (2018) 2018 Surveillance of personality disorders (NICE guidelines CG77 and CG78) (https://www.nice.org.uk/guidance/cg78/resources/2018-surveillance-of-personality-disorders-nice-guidelines-cg77-andcg78-4906490080/chapter/Surveillance-decision?tab=evidence).

Nickel M.K., Muehlbacher M., Nickel C. et al. (2006) Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Am. J. Psychiatr., 163(5): 833–838.

Öncü B., Er O., Çolak B. et al. (2014) Lamotrigine for attention deficit-hyperactivity disorder comorbid with mood disorders: a case series. J. Psychopharmacol., 28(3): 282–283.

Oud M., Arntz A., Hermens M.L. et al. (2018) Specialized psychotherapies for adults with borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. Aust. N.Z.J. Psychiatry, 52(10): 949–961.

Paris J. (2015) Why patients with severe personality disorders are overmedicated. J. Clin. Psychiatr., 76(4): 521–521.

Parisi P., Moavero R., Verrotti A., Curatolo P. (2010) Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. Brain Developm., 32(1): 10–16.

Patino L.R., DelBello M.P. (2019) Pharmacotherapy for Pediatric Bipolar Disorders. Clinical Handbook for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Mood Disorders., 277 p.

Prabhavalkar K.S., Poovanpallil N.B., Bhatt L.K. (2015) Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer. Front. Pharmacol., 6: 242.

Prabhavalkar K.S., Poovanpallil N.B., Bhatt L.K. (2015) Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer. Front. Pharmacol., 6: 242.

Pressler R.M., Binnie C.D., Coleshill S.G. et al. (2006) Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. Neurology, 66(10): 1495–1499.

Reich D.B., Zanarini M.C., Bieri K.A. (2009) A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. International Clin. Psychopharmacol., 24(5): 270–275.

Reid J.G., Gitlin M.J., Altshuler L.L. (2013) Lamotrigine in psychiatric disorders. J. Clin. Psychiatr., 74(7): 675–684.

Reilly C., Atkinson P., Das K.B. et al. (2014) Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. Pediatrics, 133(6): e1586–e1593.

Rinne T., van den Brink W., Wouters L. et al. (2002) SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. Am. J. Psychiatr., 159(12): 2048–2054.

Russ S.A., Larson K., Halfon N. (2012) A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics, 129(2): 256–264.

Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. (2017) Comprehensive textbook of psychiatry 10th edition.

Salzman C., Wolfson A.N., Schatzberg A. et al. (1995) Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. J. Clin. Psychopharmacol., 15(1): 23–29.

Sarangi S.C., Kaur N., Tripathi M. (2019) Assessment of psychiatric and behavioral adverse effects of antiepileptic drugs monotherapy: could they have a neuroendocrine correlation in persons with epilepsy? Epilep. Behav., 100: 106439.

Schulz S.C., Zanarini M.C., Bateman A. et al. (2008) Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. Brit. J. Psychiatr., 193(6): 485–492.

Sharma V., Doobay M. (2019) Lamotrigine-induced obsessive-compulsive disorder in patients with bipolar disorder. CNS spectrums, 24(4): 390–394.

Siarava E., Hyphantis T., Pelidou S.H. et al. (2020) Factors related to the adverse events of antiepileptic drugs. Epilep. Behav., 111: 107199.

Sidana A. (2018) Lamotrigine-associated breakthrough hypomania. J. Mental Health Human Behav., 23(1): 72–72.

Simpson E.B., Yen S., Costello E. et al. (2004) Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. J. Clin. Psychiatr., 65(3): 379–385.

Soloff P.H., George A., Nathan S. et al. (1986) Amitriptyline and haloperidol in unstable and schizotypal borderline disorders. Psychopharmacol. Bull., 22(1): 177.

Stahl S.M. (2013) Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press.

Stoffers J.M., Lieb K. (2015) Pharmacotherapy for borderline personality disorder – current evidence and recent trends. Curr. Psychiatr. Rep., 17(1): 534.

Stoffers-Winterling J., Storebø O.J., Lieb K. (2020) Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder: an Update of Published, Unpublished and Ongoing Studies. Curr. Psychiatr. Rep., 22(8): 37–37.

Strawbridge R., Carter B., Marwood L. et al. (2019) Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. Brit. J. Psychiatr., 214(1): 42–51.

Sui J., Jiang R., Bustillo J. et al. (2020) Neuroimaging-based individualized prediction of cognition and behavior for mental disorders and health: Methods and promises. Biol. Psychiatry, Feb. 27. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.016.

Timäus C., Meiser M., Bandelow B. et al. (2019) Pharmacotherapy of borderline personality disorder: what has changed over two decades? A retrospective evaluation of clinical practice. BMC psychiatry, 19(1): 393.

Tritt K., Nickel C., Lahmann C. et al. (2005) Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Psychopharmacol., 19(3): 287–291.

Uvebrant P., Bauzienė R. (1994) Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. Neuropediatrics, 25(6): 284–289.

Velez-van-Meerbeke A., Echeverria C.M., Saldaña L.M.T. et al. (2017) Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. Eur. J. Paediatr. Neurol., 21: e106.

Verrotti A., Moavero R., Panzarino G. et al. (2018) The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy – ADHD comorbidity. Clin. Drug Investig., 38(1): 1–8.

Yasam V.R., Jakki S.L., Senthil V. et al. (2016) A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy. Exp. Rev. Clin. Pharmacol., 9(12): 1533–1546.

Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Reich D.B. et al. (2015) Treatment rates for patients with borderline personality disorder and other personality disorders: a 16-year study (http://ps.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.201400055?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed).

Zanarini M.C., Schulz S.C., Detke H.C. et al. (2011) A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Clin. Psychiatr., 72(10): 1353.

Zona C., Tancredi V., Longone P. et al. (2002) Neocortical potassium currents are enhanced by the antiepileptic drug lamotrigine. Epilepsia, 43(7): 685–690.

Эффективность ламотриджина у детей и подростков с расстройствами поведения

И.А. Марценковский, И.И. Марценковская, Т.А. Скрипник, А.В. Макаренко

Резюме. *Ламотриджин — противоэпилептический препарат с нормотимической активностью, рекомендованный в педиатрической практике для моно- и политерапии эпилепсий с парциальными, генерализованными припадками, включая тонико-клонические и связанные с синдромом Леннокса — Гасто, для терапии и профилактики биполярных депрессий. За рамками официальных показаний ламотриджин часто применяют для лечения поведенческих нарушений, таких как раздражительность, импульсивность, гневливость с аутоагрессивным и разрушительным поведением. В статье рассмотрены результаты контролируемых исследований применения ламотриджина при поведенческих расстройствах через призму их типологии: полиморфизма клинических проявлений при эпилепсиях, эпилептических энцефалопатиях, первазивных расстройствах развития (расстройствах аутистического спектра), при эмоциональной дисрегуляции при биполярном, гиперкинетическом (с дефицитом внимания и гиперактивностью) расстройствах, органическом дизонтогенезе, при пограничном личностном расстройстве, при некоторых вариантах генетического полиморфизма. Необходимы дальнейшие исследования для разработки рекомендаций относительно дифференцированного применения ламотриджина и других противоэпилептических препаратов (карбамазепина, солей вальпроевой кислоты) при расстройствах поведения эпилептического генеза, ламотриджина и атипичных антипсихотиков (рисперидона, арипипразола, кветиапина) при первазивных расстройствах развития, ламотриджина и психостимуляторов (метилфенидата) при расстройстве дефицита внимания и гиперактивности, ламотриджина и стабилизаторов настроения (солей лития, солей вальпроевой кислоты, кветиапина) при фазной дисрегуляции настроения, биполярной депрессии. Преимуществом ламотриджина в сравнении с другими лекарственными средствами являются его низкая токсичность и хорошая переносимость, высокая комплаентность пациентов к этому противоэпилептическому препарату.*

Ключевые слова: *эпилепсия, расстройства поведения у детей, эпилептическая энцефалопатия, расстройство дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, биполярная депрессия, пограничное расстройство личности.*

Effectiveness of lamotrigine in children and adolescents with conduct disorders

I.A. Martsenkovsky, I.I. Martsenkovska, T.O. Skripnik, G.V. Makarenko

Summary. *Lamotrigine is an antiepileptic drug with normotimic activity, recommended in pediatric practice for monotherapy and polytyrapy of epilepsy with partial, generalized seizures, including tonic-clonic and associated with Lennox — Gastaut syndrome, for the treatment and prevention of bipolar depression. Besides of official indications, lamotrigine is often used to treat behavioral disorders such as irritability, impulsivity, anger with auto-aggressive and destructive behavior. The article discusses the results of controlled studies of the use of lamotrigine in behavioral disorders through the prism of their typology: polymorphism of clinical manifestations in epilepsy, epileptic encephalopathies, pervasive developmental disorders (autism spectrum disorders), in emotional dysregulation in bipolar, hyperkinetic (attention deficit) and hyperactivity disorders, organic dysontogenesis, with borderline personality disorder, with some variants of genetic polymorphism. Further research is needed to develop recommendations regarding the differentiated use of lamotrigine and other antiepileptic drugs (carbamazepine, valproic acid) for behavioral disorders of epileptic origin, lamotrigine and atypical antipsychotics (risperidone, aripiprazole, quetiapine) in pervasive developmental disorders, lamotrigine and psychostimulants (methylphenidate) in attention deficit hyperactivity disorder, lamotrigine and mood stabilizers (lithium, valproic acid, quetiapine) in phase mood dysregulation, bipolar depression. The advantage of lamotrigine in comparison with other drugs is its low toxicity and good tolerance, high patient compliance with this antiepileptic drug.*

Key words: *epilepsy, behavioral disorders in children, epileptic encephalopathy, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, bipolar depression, borderline personality disorder.*

Адреса для листування:
Марценковський Ігор Анатолійович
04080, Київ, вул. Кирилівська, 103
Державна установа «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України»
E-mail: martsenkovsky_urisfpda@ukr.net

Одержано 13.08.2020
UA-LAMO-PUB-082020-028