

# Ламотриджин при лечении заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом

**Екушева Е. В.**<sup>1,2</sup>, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Хронические болевые синдромы (ХБС) наблюдаются в клинической практике врачей всех специальностей и представляют значительную медицинскую и социально-экономическую проблему для здравоохранения и всего общества в целом в связи с недостаточным эффектом проводимого лечения, выраженным снижением качества жизни и значительной степенью дезадаптации и даже инвалидизации этой категории пациентов. Несмотря на наличие разнообразных методов диагностики и терапии, лечение ХБС, в частности, различных вариантов мигрени и нейропатической боли, до сих пор остается трудной и не всегда осуществимой задачей, что обуславливает поиск новых технологий и стратегий, позволяющих расширить возможности клиницистов при ведении этой категории пациентов.

Применение лекарственных средств из группы антиконвульсантов для лечения болевых синдромов различной этиологии началось еще в начале 1990-х гг., что было связано с широким спектром противоболевой активности различных представителей этой группы. В частности, это блокада вольтаж-зависимых  $\text{Na}^+$ -каналов, потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что ограничивает проведение через каналы ионов натрия и кальция, потенцирование ГАМК-ергической трансмиссии и ингибирование глутаматергической передачи, процесса образования оксида азота и последующее освобождение от свободных радикалов и, таким образом, уменьшение сенситизации и возбудимости центральных и периферических ноцицепторов [1]. В качестве препаратов первой линии для лечения ХБС различной этиологии рассматривают габапентиноиды (габапентин и прегабалин), карбамазепин, топирамат и вальпроевую кислоту. Однако далеко не всегда удается достичь ожидаемого эффекта при их применении, и возможны разнообразные побочные и нежелательные явления, в частности, когнитивные нарушения при приеме

топирамата или сонливость, общая слабость и головокружение при терапии карбамазепином. Все это предполагает поиск эффективных инструментов с более благоприятным профилем переносимости среди представителей антиконвульсантов нового поколения, обладающих улучшенными свойствами. Одним из таких лекарственных средств является ламотриджин, оказывающий влияние на различные звенья патогенеза формирования боли, эффективность которого была неоднократно продемонстрирована при различных заболеваниях, сопровождающихся ХБС (табл. 1).

Ламотриджин обладает доказанным влиянием на ведущие звенья патогенеза ХБС, реализуя все вышеуказанные антиноцицептивные механизмы [2–4], кроме того, в основе противоболевого действия ламотриджина обсуждается воздействие на  $\alpha 4\beta 2$  никотиновые и трансмембранные рецепторы [5, 6]. Это лекарственное средство отличается широким спектром влияния на ведущие системные механизмы формирования боли вместе с выраженной селективностью воздействия на функциональную активность нейронов ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что существенно расширяет его потенциал как антиконвульсанта [7], определяет разнообразный терапевтический диапазон применения ламотриджина, позволяя обоснованно применять в терапии хронической боли разной этиологии.

Мигрень с аурой представлена разнообразными клиническими вариантами, терапия которых является непростой задачей, в частности, у пациентов с мигренью со стволовой аурой (1.2.2), гемиплегической мигренью (1.2.3) или с такими осложнениями мигрени, как персистирующая аура без инфаркта (1.4.2) и визуальный снег (A1.4.6) [8]. Анализ всех имеющихся исследований применения ламотриджина для лечения мигрени в базе PubMed (более 100 работ) вплоть до февраля 2019 г. [9] продемонстрировал его высокий эффект, хорошую переносимость и безопасность

**Таблица 1. Применение ламотриджина в терапии заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом**

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
<b>Мигрень</b>			
Мигрень с аурой: 1.2 согласно МКГБ-3 [8]	<p><b>Описание:</b> повторяющиеся приступы, длящиеся несколько минут, односторонние полностью обратимые зрительные, сенсорные или другие церебральные симптомы, которые обычно развиваются постепенно, и после которых обычно возникает головная боль и сопутствующие мигренозные симптомы [8].</p> <p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>A. По меньшей мере два приступа, отвечающие критериям B и C.</p> <p>B. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зрительные;</li> <li>2. Сенсорные;</li> <li>3. Речевые и/или связанные с языком;</li> <li>4. Двигательные;</li> <li>5. Стволовые;</li> <li>6. Ретинальные.</li> </ol> <p>C. По меньшей мере три из следующих шести характеристик:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Как минимум один симптом ауры постепенно нарастает в течение <math>\geq 5</math> минут;</li> <li>2. Два или более симптома ауры возникают последовательно;</li> <li>3. Каждый из отдельно взятых симптомов ауры длится 5–60 минут<sup>1</sup>;</li> <li>4. Как минимум один из симптомов ауры является односторонним<sup>2</sup>;</li> <li>5. Как минимум один из симптомов ауры является позитивным<sup>3</sup>;</li> <li>6. В течение 60 минут после ауры или во время нее возникает головная боль.</li> </ol> <p>D. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p><b>Примечания:</b></p> <p><sup>1</sup> Если во время ауры возникают три симптома, то максимально допустимая продолжительность составляет 3х60 минут. Двигательные симптомы могут длиться до 72 часов.</p> <p><sup>2</sup> Афазия всегда рассматривается как односторонний симптом; дизартрия может быть или не быть односторонним симптомом.</p> <p><sup>3</sup> Сцинтилляции и покалывания являются позитивными симптомами ауры.</p>	50–300 мг/сут (в среднем 100 мг/сут)	[4, 9–11]
Варианты мигрени с аурой			
Мигрень с типичной аурой без головной боли: 1.2.1.2 согласно МКГБ-3 [8]	<p><b>Описание:</b> мигрень с типичной аурой, при которой аура не сопровождается и не сочетается с какой-либо головной болью [8].</p> <p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>A. Приступы, отвечающие критериям мигрени с типичной аурой и критерию B, указанному ниже.</p> <p>B. Головная боль отсутствует и не следует за аурой в течение 60 минут.</p>	50–200 мг/сут (в среднем 100 мг/сут)	[10]
Мигрень со стволовой аурой: 1.2.2 согласно МКГБ-3 [8]	<p><b>Описание:</b> мигрень с симптомами ауры, явно возникающими из ствола мозга, но без двигательных симптомов в виде слабости [8].</p> <p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>A. Приступы, отвечающие критериям мигрени с аурой и критерию B, указанному ниже.</p> <p>B. Аура с двумя следующими признаками:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. По крайней мере два следующих полностью обратимых стволовых симптома: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Дизартрия<sup>1</sup>;</li> <li>b. Головокружение (вертиго)<sup>2</sup>;</li> <li>c. Шум в ушах;</li> <li>d. Гипоакузия<sup>3</sup>;</li> <li>e. Диплопия<sup>4</sup>;</li> <li>f. Атаксия, не связанная с сенсорным дефицитом;</li> <li>g. Снижение уровня сознания (шкала комы Глазго <math>\leq 13</math>)<sup>5</sup>;</li> </ol> </li> <li>2. Отсутствие двигательных<sup>6</sup> или ретинальных симптомов.</li> </ol> <p><b>Примечания:</b></p> <p><sup>1</sup> Дизартрию следует отличать от афазии.</p> <p><sup>2</sup> Вертиго следует отличать от других типов головокружения.</p> <p><sup>3</sup> Этот критерий не соответствует ощущению заложенности ушей.</p> <p><sup>4</sup> Диплопия не включает (или исключает) нечеткость зрения.</p> <p><sup>5</sup> Оценка по шкале комы Глазго может выполняться во время госпитализации, или четко описанные пациентом симптомы также могут позволить провести оценку по данной шкале.</p> <p><sup>6</sup> При наличии двигательных симптомов используется код.</p>	100 мг/сут	[10, 12, 13]

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
<p>Гемиплегическая мигрень: 1.2.3 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p><b>Описание:</b> мигрень с аурой, включающей двигательные симптомы в виде слабости [8].</p> <p><b>Диагностические критерии [8]:</b></p> <p>А. Приступы, отвечающие критериям мигрени с аурой и критерию В, указанному ниже.</p> <p>В. Аура, включающая оба следующих признака:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Полностью обратимые двигательные нарушения в виде мышечной слабости<sup>1, 2</sup>;</li> <li>2. Полностью обратимые зрительные, сенсорные и/или речевые / языковые симптомы.</li> </ol> <p><b>Примечания:</b></p> <p><sup>1</sup> Термин <i>плегическая</i> в большинстве языков означает паралич, но большинство приступов характеризуется мышечной слабостью или парезом.</p> <p><sup>2</sup> Двигательные симптомы обычно длятся менее 72 часов, но у некоторых пациентов мышечная слабость может сохраняться неделями.</p>	<p>50–300 мг/сут (в среднем 100 мг/сут)</p>	<p>[10, 14–16]</p>
<p>Другие варианты мигрени</p>			
<p>Вестибулярная мигрень: А1.6.6 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p><b>Диагностические критерии [8]:</b></p> <p>А. По меньшей мере пять эпизодов, отвечающих критериям С и D.</p> <p>В. Наличие на данный момент или в прошлом мигрени без ауры или мигрени с аурой.</p> <p>С. Вестибулярные симптомы<sup>1</sup> умеренной или выраженной интенсивности, длящиеся от пяти минут до 72 часов.</p> <p>Д. По меньшей мере половина эпизодов связана как минимум с одной из трех следующих мигренозных характеристик:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Головная боль имеет как минимум две следующие характеристики: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Односторонняя локализация;</li> <li>b. Пульсирующий характер;</li> <li>c. Умеренная или значительная интенсивность боли;</li> <li>d. Головная боль ухудшается от обычной физической активности;</li> </ol> </li> <li>2. Фотофобия и фонофобия;</li> <li>3. Зрительная аура.</li> </ol> <p>Е. Не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 или другому вестибулярному расстройству.</p> <p><b>Примечания:</b></p> <p><sup>1</sup> Вестибулярные симптомы по определению <i>Международной классификации вестибулярных расстройств</i> Общества Барани для диагноза А1.6.6 <i>Вестибулярная мигрень</i> включают:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) спонтанное системное головокружение: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Внутреннее системное головокружение (ложное ощущение собственного движения);</li> <li>ii. Внешнее системное головокружение (ложное ощущение, что визуальное окружение вращается или плывет);</li> </ol> </li> <li>b) позиционное системное головокружение, возникающее после смены положения головы;</li> <li>c) визуально-индуцированное системное головокружение, вызванное сложным или большим движущимся визуальным стимулом;</li> <li>d) системное головокружение, возникающее только во время движения головы;</li> <li>e) несистемное головокружение, возникающее только во время движения головы с тошнотой (характеризуется ощущением нарушения пространственной ориентации).</li> </ol>	<p>100 мг/сут</p>	<p>[17–19]</p>
<p>Осложнения мигрени</p>			
<p>Персистирующая аура без инфаркта: 1.4.2 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p><b>Описание:</b> симптомы ауры сохраняются в течение одной недели или более без признаков инфаркта при нейровизуализации головного мозга [8].</p> <p><b>Диагностические критерии [8]:</b></p> <p>А. Аура, отвечающая критерию В.</p> <p>В. Настоящий приступ у пациента с мигренью с аурой является типичным и отличается от предыдущих приступов только тем, что один или несколько симптомов ауры продолжаются более 1 недели.</p> <p>С. Нейровизуализация не выявляет признаков инфаркта.</p> <p>Д. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p><b>Комментарии:</b> симптомы персистирующей ауры встречаются редко. Они часто бывают двусторонними и могут длиться месяцами или годами. Недельный минимум в критерии В основывается на мнении экспертов и должен быть исследован в соответствии с общепринятыми правилами.</p>	<p>50–200 мг/сут</p>	<p>[11, 20]</p>

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
<p>Визуальный снег: A1.4.6 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>A. Подвижные, постоянные, занимающие всё поле зрения мельчайшие точки<sup>1</sup>, персистирующие или продолжающиеся в течение &gt; 3 месяцев.</p> <p>B. По крайней мере два дополнительных зрительных симптома из следующих четырех типов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Палинопсия<sup>2</sup>;</li> <li>2. Усиленные энтоптические явления<sup>3</sup>;</li> <li>3. Фотофобия;</li> <li>4. Нарушение ночного зрения (никталопия);</li> </ol> <p>C. Симптомы не соответствуют типичной мигренозной зрительной ауре.</p> <p>D. Симптомы не соответствуют в большей степени другому расстройству<sup>4</sup>.</p> <p><b>Примечания:</b></p> <p><sup>1</sup> Пациенты сравнивают зрительный снег с телевизионными помехами. Точки обычно черные или серые на белом фоне, и серые или белые на черном фоне; также описываются прозрачные, белые мигающие и цветные точки.</p> <p><sup>2</sup> Палинопсия может быть представлена визуальными остаточными изображениями (с сохранением зрительных образов предметов после их исчезновения из поля зрения) и/или следами после движущихся объектов. Визуальные остаточные изображения при палинопсии отличаются от ретиальных остаточных изображений, возникающими только после просмотра высококонтрастного изображения и имеют комплиментарный цвет.</p> <p><sup>3</sup> Эти феномены, непосредственно связанные со структурой зрительной системы, включают избыточное количество мелких плавающих объектов в обоих глазах; выраженный энтоптический феномен синего поля (бесчисленные маленькие серые / белые / черные точки или кольца, двигающиеся по полю зрения обоих глаз при взгляде на однородные яркие поверхности, например, на голубое небо); «самовоспламенение» глаза (цветные волны или облака, видимые при закрытых глазах в темноте) и спонтанные фотопсии (яркие вспышки света).</p> <p><sup>4</sup> Нормальные результаты офтальмологического осмотра (острота зрения с коррекцией, осмотр глазного дна с расширением зрачка, исследование полей зрения и электроретинография) и отсутствие приема психотропных препаратов пациентом.</p>	<p>100–300 мг/сут (в среднем 150–200 мг/сут)</p>	<p>[4, 10, 20–23]</p>
<p>Другие варианты головной боли</p>			
<p>SUNCT: 3.3.1 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p><b>Описание:</b> приступы умеренной или интенсивной, строго односторонней головной боли длительностью от нескольких секунд до нескольких минут, возникающие не менее 1 раза в день и обычно связанные с выраженным слезотечением и покраснением глаза ипсилатерально [8].</p> <p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>A. Не менее 20 приступов, отвечающих критериям B — D.</p> <p>B. Умеренная или интенсивная односторонняя головная боль, локализованная в орбитальной, супраорбитальной, височной и/или другой области тригеминальной иннервации, длительностью 1–600 секунд, появляющаяся в виде отдельных приступов колющей боли, серий таких приступов или в виде пилящего паттерна.</p> <p>C. Не менее одного из следующих пяти краниальных вегетативных симптомов на стороне боли<sup>1</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Инъектирование конъюнктивы и/или слезотечение;</li> <li>2. Заложенность носа и/или ринорея;</li> <li>3. Отечность век;</li> <li>4. Потливость лба и лица;</li> <li>5. Миоз и/или птоз.</li> </ol> <p>D. Приступы боли возникают не реже 1 раза в сутки<sup>2</sup>.</p> <p>E. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p><b>Примечания:</b></p> <p><sup>1</sup> На стороне боли наблюдаются оба следующих симптома: 1. Инъектирование конъюнктивы; 2. Слезотечение.</p> <p><sup>2</sup> Иногда приступы могут быть менее частыми (но не менее чем в половине случаев).</p>	<p>25–600 мг/сут (в среднем 300 мг/сут)</p>	<p>[24, 25]</p>
<p>SUNA: 3.3.2 согласно МКГБ-3 [8]</p>	<p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>A. Не менее 20 приступов, отвечающих критериям B–D.</p> <p>B. Умеренная или интенсивная односторонняя головная боль, локализованная в орбитальной, супраорбитальной, височной и/или другой области тригеминальной иннервации, длительностью 1–600 секунд, появляющаяся в виде отдельных приступов колющей боли, серий таких приступов или в виде пилящего паттерна.</p> <p>C. Не менее одного из следующих пяти краниальных вегетативных симптомов на стороне боли<sup>1</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Инъектирование конъюнктивы и/или слезотечение;</li> <li>2. Заложенность носа и/или ринорея;</li> <li>3. Отечность век;</li> <li>4. Потливость лба и лица;</li> <li>5. Миоз и/или птоз.</li> </ol> <p>D. Приступы боли возникают не реже 1 раза в сутки<sup>1</sup>.</p> <p>E. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p><b>Примечание:</b></p> <p><sup>1</sup> На стороне боли наблюдаются не более одного из следующих симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Инъектирование конъюнктивы; 2. Слезотечение.</li> </ol>	<p>25–600 мг/сут (в среднем 300 мг/сут)</p>	<p>[24, 25]</p>

Заболевание	Диагностические критерии / особенности заболевания	Суточная доза ламотриджина, мг/сут	Исследования
<b>Хроническая нейропатическая боль</b>			
Тригеминальная невралгия: 13.1.1 согласно МКГБ-3 [8]	<p><b>Описание:</b> приступы односторонних коротких простреливающих болей с внезапным началом и концом в ограниченной зоне иннервации одного или более ветвей тройничного нерва, возникающее под воздействием обычных стимулов. Заболевание может развиваться без очевидной причины или быть результатом другого диагностированного нарушения, может сопровождаться непрерывной сопутствующей болью умеренной интенсивности в зоне (зонах) иннервации поврежденного нерва [8].</p> <p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>А. Рецидивирующие пароксизмы односторонней лицевой боли в области иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва без иррадиации за ее пределы<sup>1</sup> и отвечающие критериям В и С.</p> <p>В. Боль имеет все нижеследующие характеристики:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>длительность приступа боли от доли секунды до 2 минут<sup>2</sup>;</li> <li>высокая интенсивность<sup>3</sup>;</li> <li>подобная удару током, простреливающая, колющая или острая.</li> </ol> <p>С. Провоцируется воздействием на триггерные точки<sup>4</sup>.</p> <p>Д. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p> <p><b>Примечания:</b></p> <p><sup>1</sup> У некоторых пациентов боль может иррадиировать в другие ветви, но оставаться в пределах иннервации тройничного нерва.</p> <p><sup>2</sup> Длительность боли может меняться со временем и становится все более длительной, однако в подавляющем большинстве случаев длится не более 2 минут.</p> <p><sup>3</sup> Со временем боль может стать более интенсивной.</p> <p><sup>4</sup> В анамнезе должны быть указания, что боль провоцируется простыми раздражителями, потому что часть приступов могут быть или казаться спонтанными. Лучшим доказательством, подтверждающим анамнез, может служить воспроизведение боли воздействием врача на триггерные точки. Однако такие действия не всегда возможно произвести из-за отказа самого пациента, неудобного анатомического местоположения и/или других факторов.</p>	400 мг/сут	[26–29]
Центральная постинсультная боль: 13.1.1 согласно МКГБ-3 [8]	<p><b>Описание:</b> обычно односторонняя лицевая и/или головная боль с различной клинической картиной в части или всей краниоцервикальной области и сопутствующим нарушением чувствительности, вызванная инсультом в течение шести месяцев после его начала. Боль объясняется поражением периферических отделов тройничного и других черепно-мозговых или шейных нервов [8].</p> <p><b>Диагностические критерии</b> [8]:</p> <p>А. Лицевая и/или головная боль, отвечающая критерию С.</p> <p>В. Произошел ишемический или геморрагический инсульт</p> <p>С. Доказательство причинно-следственной связи продемонстрировано двумя следующими критериями: Боль развилась в течение шести месяцев после инсульта; По данным нейровизуализации (чаще магнитно-резонансной томографии головного мозга) имеется сосудистое поражение в соответствующем отделе головного мозга.</p> <p>Д. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.</p>	200 мг/сут	[30–34]
Болевая форма диабетической нейропатии	<p>Симптомы могут варьировать в зависимости от того, какой тип волокон вовлечен в патологический процесс.</p> <p>Наиболее частыми ранними симптомами являются дизестезии (неприятные ощущения или жжение) и нейропатическая боль, которая носит жгучий, режущий, покалывающий или стреляющий характер (как разряд электрического тока); сопровождается парестезиями; присутствует в покое, в большей степени выражена в стопах и обычно усиливается по ночам [39, 40].</p> <p>Боль может сопровождаться повышением ответа на болевые стимулы (гипералгезия) и провоцироваться прикосновением (с носками, обувью и постельным бельем; аллодиния).</p> <p>В зоне боли могут наблюдаться трофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, нарушение мышечного тонуса или локальные вегетативные расстройства, связанные с одновременным поражением вегетативных волокон в составе периферических нервов [41].</p>	200–400 мг/сут (в среднем 250 мг/сут)	[35–38]
Другие варианты нейропатического болевого синдрома	<p>При рассеянном склерозе, в том числе, дизестезии, мышечные тонические болезненные спазмы;</p> <p>При ВИЧ. При травме спинного мозга</p>	200–400 мг/сут (в среднем 250–300 мг/сут)	[2, 42–44]

МКГБ-3 — международная классификация головной боли (3-е издание, 2018); SUNCT — *англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing, — кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией конъюнктивы и слезотечением; SUNA — *англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache Attacks with cranial autonomic symptoms; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека



для профилактической терапии различных вариантов мигрени с аурой (табл. 1), в том числе, труднокурабельных и резистентных к другим средствам превентивной терапии. Было показано достоверное снижение частоты приступов наполовину и более (с 4,2 до 0,7 в месяц) и продолжительности ауры уже после 6-ти месячного курса терапии ламотриджином при разных вариантах заболевания [9], в частности, у пациентов с базилярной мигренью [4, 10–13], семейной гемиплегической мигренью 1 и 2 типа [10, 14–16], мигренью с пролонгированной аурой и с типичной аурой без головной боли [11, 20]. В ряде случаев наблюдалось полное прекращение приступов: у пациентов с базилярной мигренью после курса ламотриджина в течение 12 месяцев их не наблюдалось в течение последующих 5 лет [12], а также у больных, не отвечающих на терапию другими лекарственными средствами [9, 20]. Таким образом, высокий потенциал эффективности и безопасности, низкий профиль возможных нежелательных явлений и небольшая стоимость курса терапии позволяют рассматривать ламотриджин как препарат выбора у пациентов с частыми приступами мигрени с аурой, с персистирующей аурой и выраженной дезадаптацией [11, 20].

Данные рандомизированных контролируемых исследований по профилактической терапии вестибулярной мигрени (ВМ) [17–19], характеризующейся мучительными приступами головной боли и умеренным или выраженным головокружением, продемонстрировали эффективность ламотриджина наряду с препаратами первой линии в виде урежения частоты приступов ВМ более чем наполовину, прекращения приступов и существенного уменьшения выраженности и частоты головокружения (с 18,1 до 5,4 дней в месяц) [17]. Следует отметить значительную приверженность пациентов с ВМ к проводимой терапии [18].

Высокий эффект профилактической терапии ламотриджином был неоднократно показан у пациентов с визуальным снегом, в клинической практике трудно поддающимся лечению и существенно снижающим качество жизни больных [4, 10, 20–23]. При лонгитудинальном наблюдении пациентов с визуальным снегом, получавших ламотриджин в качестве профилактической терапии, продемонстрирован выраженный эффект, сохраняющийся на протяжении несколько последующих лет, у 75–84 % больных [4, 10, 22].

Ламотриджин рассматривается как препарат первой линии и наиболее эффективное средство для терапии мучительных и труднокурабельных приступов SUNCT (*англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing — кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией конъюнк-

тивы и слезотечением) и SUNA (*англ.* Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache Attacks with cranial autonomic symptoms) [24, 25].

В настоящее время продолжается поиск новых эффективных и безопасных средств для терапии хронической нейропатической боли, отличающейся рецидивирующим течением, частыми обострениями и возникновением побочных или нежелательных явлений на фоне терапии препаратами первой линии, а также снижением их эффективности в процессе длительного лечения. В европейских и американских клинических рекомендациях по терапии тригеминальной невралгии [26, 27] ламотриджин рассматривается как препарат второй линии, используемый при отсутствии эффекта или непереносимости карбамазепина или окскарбазепина, а также в комплексной терапии с препаратами первой линии при их недостаточном эффекте (табл. 1). В ряде исследований продемонстрирован эффект ламотриджина в терапии резистентной у 25–50 % пациентов тригеминальной невралгии [28, 29], а также его эффективность при лечении другого, сложного с точки зрения противоболевой терапии варианта центральной постинсультной боли [30–32; 34], в том числе, в виде уменьшения выраженности болевого синдрома наполовину и более, согласно визуальной аналоговой шкале [32]. Положительный опыт использования ламотриджина как инструмента противоболевой терапии накоплен при различных вариантах ХБС: при болевой форме диабетической полинейропатии [35–38], при хронической нейропатической боли при рассеянном склерозе, при постгерпетической невралгии, при нейропатии, обусловленной ВИЧ [2, 42] или связанной с повреждением спинного мозга [43], или иной этиологии [2].

Следует отметить, для пациентов, ежедневно принимающих различные препараты для лечения основного заболевания, наиболее предпочтителен длительный прием эффективных, безопасных и хорошо переносимых лекарственных средств с точки зрения минимизации возможных нежелательных и побочных эффектов. С другой стороны, снижение эффективности терапии препаратами первой линии в процессе длительного лечения, как и возникновение побочных или нежелательных явлений на фоне их приёма диктует необходимость комбинированной противоболевой терапии, в частности, сочетания габапентина, дулоксетина или amitриптилина с ламотриджином, имеющим минимальный риск межлекарственного взаимодействия. При плохой переносимости или отсутствии эффекта от терапии габапентином или карбамазепином, возможен переход на ламотриджин при постепенном снижении дозировки первоначального средства и увеличении суточной дозы ламотрид-

жина [2], в частности, при ведении пациентов с пост-герпетической невралгией.

Одним из таких лекарственных средств является Ламитор® (Torrent Pharmaceuticals, Ltd), терапевтически эквивалентный оригинальному препарату (класс А — Orange Book, FDA). Ламитор® характеризуется хорошей переносимостью, не влияя на повседневное функционирование, эффективностью и широтой клинико-фармакологического спектра, с одной стороны, обладая антидепрессивным и противотревожным действием, а с другой стороны, возможностью применять его у детей с 3-х лет, у женщин в период беременности, у пожилых людей, в том числе, страдающих сахарным диабетом [46]. Все эти свойства представляются особо ценными в клиническом плане, поскольку позволяют эффективно и безопасно применять Ламитор® для фармакотерапии пациентов с разнообразными ХБС. Следует отметить, что медленное титрование лекарственного средства (увеличение дозы препарата на 25 мг в сутки каждые 1–2 недели) позволит минимизировать нежелательные явления при его применении, а рациональное использование препарата Ламитор® (адекватная суточная доза и необходимая продолжительность терапии) позволит полностью раскрыть весь его терапевтический потенциал.

#### Литература

- Boroujerdi A, Zeng J, Sharp K. et al. Calcium channel-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states // *Pain*. 2010. № 152 (3). P.649–655.
- Titlic M., Lukir J., Tonkic A. et al. Lamotrigine in the treatment of the pain syndromes and neuropathic pain // *BratislavskeliekarскеListy*. 2008. № 109(9). P.421–424.
- Kuzniecky R. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine and gabapentin in healthy adults // *Neurology*. 2002. № 58. P. 368–372.
- Lampic, Katsarava Z., Diener H.-C., Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura // *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2005. № 76(12). P.1730–1732.
- Zheng C., Yang K., Liu Q. et al. The anticonvulsive drug lamotrigine blocks neuronal  $\alpha_4\beta_2$ -nicotinic acetylcholine receptors // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010. №335(2). P.401–408.
- Yang R., Dunn J.F., Su D. et al. Lamotrigine inhibits TRESK regulated by G protein coupled receptor agonist // *The Journal of Neuroscience*. 2018. №367. P.368–375.
- Nolan S.J., Tudur Smith C., Weston J., Marson A.G. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2016. №11(11): CD001031.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia*. 2018. № 38.P.1–211.
- Buch D., Chabriat H. Lamotrigine in the prevention of migraine with aura: a narrative review // *Headache*. 2019. № 59 (8). P. 1187–1197.
- Pascual J., Caminero A.B., Mateos V. et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study // *Headache*. 2004. № 44 (10). P.1024–1028.
- Viana M., Afridi S. Migraine with prolonged aura: phenotype and treatment // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2018. № 391 (1). P.1–7.
- Cologno D., d'Onofrio F., Castriota O. et al. Basilar-type migraine patients responsive to lamotrigine: a 5-year follow-up // *Neurological Sciences*. 2013. № 34 (Suppl 1). P.S165–S166.
- Smeralda C.L., Gigli G.L., Janes F. et al. May lamotrigine be an alternative to topiramate in the prevention of migraine with aura? Results of a retrospective study // *BMJ Neurology Open*. 2020. №2. P.e000059.
- Liguori C., Albanese M., Sancenario G. et al. May a suspicious psychiatric disorder hide sporadic hemiplegic migraine? Genetic test as prompting factor for diagnosis // *Neurological Sciences*. 2013. №34. P.1845–1846.
- Pelzer N., Stam A.H., Carpay J.A. et al. Familial hemiplegic migraine treated by sodium valproate and lamotrigine // *Cephalalgia*. 2014. № 34.P.708–711.
- Camia F., Pisciotta L., Morana G. et al. Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema: Blocking the cascade? // *Cephalalgia*. 2017. № 37. P.1202–1206.
- Bisdorff A.R. Treatment of migraine related vertigo with lamotrigine an observational study // *Bulletin of the Medical Science Society of the Grand Duchy of Luxembourg*. 2004. № 2. P. 103–108.
- Zhang L., Wilson M., Yamagishi L. Lamotrigine as a prophylactic treatment for migraine-associated vertigo: A case series // *Neurology*. 2014. № 82(10 Suppl.). Poster 7.193.
- Dieterich M., Obermann M., Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo // *Journal of Neurology*. 2016. № 263(Suppl1). S82–89.
- Thissen S., Vos I.G., Schreuder T.H. et al. Persistent migraine aura: New cases, a literature review, and ideas about pathophysiology // *Headache*. 2014. № 54. P.1290–1309.
- Chen W.T., Fuh J.L., Lu S.R., Wang S.J. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine // *Headache*. 2001;41:823–825.
- Schankin C.J., Maniyar F.H., Digre K.B., Goadsby P.J. "Visual snow" – A disorder distinct from persistent migraine aura // *Brain*. 2014. №137. P.1419–1428.
- Traber G.L., Piccirilli M., Michels L. Visual snow syndrome: a review on diagnosis, pathophysiology, and treatment // *Current Opinion Neurology*. 2020. №33(1). P.74–78.
- Lambrou G., Stubberud A., Rantell K. et al. Medical treatment of SUNCT and SUNA: a prospective open-label study including single-arm meta-analysis // *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2021. №92. P. 233–241.
- Lambrou G., Matharu M.C. SUNCT and SUNA: medical and surgical treatment // *Neurological Sciences*. 2013. №34 (Suppl 1). P.S75–81.
- Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J. et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia // *European Journal of Neurology*. 2019. № 26(6). P.831–849.
- Gronseth G., Cruccu G., Alksne J. et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies // *Neurology*. 2008. №71(15). P.1183–1190.
- Alves T.C., Azevedo G.S., Carvalho E.S. [Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia: systematic review and meta-analysis] [in Portuguese] // *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2004. №54. P.836–849.
- Al-Quliti K.W. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options // *Neurosciences*. 2015. №20(2). P. 107–114.
- Finnerup N.B., Gottrup H., Jensen T.S. Anticonvulsants in central pain // *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2002. №3(10). P.1411–1420.
- Vestergaard K., Andersen G., Gottrup H. et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial // *Neurology*. 2001. №56(2). P. 184–190.
- Frese A., Husstedt I.W., Ringelstein E.B., Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain // *Clinical Journal of Pain*. 2006. №22(3). P. 252–60.
- Kim J.S. Poststroke pain // *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009. №9. P. 711–721.
- Kalita J., Chandra S., Misra U.K. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: A pilot study // *Neurology India*. 2017. №65(3). P.506–511.
- Eisenberg E., Lurie Y., Braker C. et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study // *Neurology*. 2001. №57(3). P.505–509.
- Singleton J.R., Smith A.G., Russel J. et al. Polyneuropathy with impaired glucose tolerance: implication for diagnosis and therapy // *Current Treat Options in Neurology*. 2005. №7(1). P.33–42.
- Vinicius J., Tuchman M., Saferstein B. et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Pain*. 2007. № 128(1–2). P.167–179.
- Chong M.S., Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options // *Drugs*. 2007. №67(4). P.569–585.
- Malik R.A., Veves A., Tesfaye S. et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2011. №27(7). P.678–684.
- Freeman R., Baron R., Bouhassira D. et al. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs // *Pain*. 2014. №155(2). P.367–376.
- Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2011. №27(7):620–628.
- Simpson D.M., McArthur J.C., Olney R. et al. Lamotrigine HIV neuropathy study team // *Neurology*. 2003. № 60(9). P.1508–1514.
- Finnerup N.B., Sindrup S.H., Bach F.W. et al. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial // *Pain*. 2002. №96(3). P.375–383.
- Kahveci O., Kahveci R., Gokce E.C. et al. Biochemical, pathological and ultrastructural investigation of whether lamotrigine has neuroprotective efficacy against spinal cord ischemia reperfusion injury // *Injury*. 2021. №52(10). P.2803–2812.
- Ling H.-Q., Chen Z.-H., He L. et al. Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials // *Frontiers in Neurology*. 2022. №13. P.818522
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ламитор®.