

---

# Epilėsijos gydymas lamotriginu: atviras klinikinis tyrimas, kurio metu lyginamas rezistentiškos epilėsijos gydymo veiksmingumas ir saugumas, skiriant lamotriginą kartu su karbamazepinu arba valproatu, o vėliau taikant lamotrigino monoterapiją

---

**A. Sveikata\***

**R. Norkus\*\***

**V. Jaškevičienė\***

**A. Kairys\*\*\***

**A. Šitkauskas\*\*\*\***

**P. A. Vaitiekūnas\*\*\*\*\***

*\*Kauno medicinos universitetas,*

*\*\*Kretingos ligoninė*

*\*\*\*Klaipėdos ligoninė*

*\*\*\*\*Vilniaus Greitosios*

*pagalbos universitetinė ligoninė*

*\*\*\*\*\*Vilkaviškio ligoninė*

**Santrauka.** Lamotriginas (LTG) – tai naujas antiepilepsinis preparatas, kuris slopina glutamato skyrimąsi ir jo sukeltų veikimo potencialų iškrovas, blokuodamas potencialams jautrius natrio kanalus ir stabilizuodamas nervinės ląstelės membraną. Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti LTG veiksmingumą ir saugumą vartojant kartu su karbamazepinu (CBZ) arba valproatu (VPA), o vėliau taikant monoterapiją suaugusiesiems, kuriems gydymas CBZ arba VPA buvo nepakankamai veiksmingas. Gydymo veiksmingumas buvo matuojamas pacientų skaičiumi, kuriems epilėsijos priepuolių dažnis, vartojant LTG kartu su kitais AEV (CBZ, VPA) arba vien tik LTG, sumažėja ne mažiau kaip 50%. Be to, tyrime dalyvavę pacientai kiekvieną dieną vertindavo savo gyvenimo pilnatvę. Keturiasdešimt vienas iš 65 pacientų (63%) baigė tyrimą. Daugiau kaip 50% pacientų, kurie vartojo vien tik LTG, epilėsijos priepuoliai sumažėjo nuo 50% iki 75%, o 34% pacientų tyrimo laikotarpiu priepuoliai visiškai išnyko. Bendrasis priepuolių (I ir II tipo) skaičius pacientams sumažėjo vidutiniškai 67%, lyginant palaikomosios LTG dozės periodą (5–12 tyrimo savaitės) su CBZ arba VPA monoterapijos periodu (8 savaitės prieš tyrimą). Sumažėjimo vidurkio 95% pasikliautinieji intervalai yra 56,9–77%. Labiausiai sumažėjo antro tipo priepuolių (79,2%). Bendrasis priepuolių (I ir II tipo) skaičius sumažėjo vidutiniškai 75,8%, lyginant LTG monoterapijos periodą (21–28 tyrimo savaitės) su tyrimo laikotarpiu, kai pacientai vartojo vien tik CBZ arba VPA (8 savaitės prieš tyrimą). Sumažėjimo vidurkio 95% pasikliautinieji intervalai yra 68,9–82,7%. Labiausiai sumažėjo antro tipo epilėsijos priepuolių – vidutiniškai 83,5%. Pacientų, pasiekusių LTG monoterapijos periodą, gyvenimo pilnatvė pagerėjo maždaug 10%. LTG buvo gerai toleruojamas, vaisto paskyrus kartu su jau vartojamu CBZ arba VPA. LTG monoterapijos periodu preparato toleravimas dar pagerėjo. Iš šešiasdešimt penkių pacientų 30 (46%) nustatyti 74 nepageidaujami reiškiniai. Dažniausiai pasireiškė galvos skausmas (28 atvejai), bendras silpnumas (4 atvejai), karščiavimas (4 atvejai) ir galvos svaigimas (3 atvejai). Bėrimas nustatytas tik vienam pacientui. Šio tyrimo metu buvo patvirtinta, kad galima sėkmingai nutraukti karbamazepino arba valproato vartojimą ir pradėti taikyti monoterapiją LTG – tai pavyko padaryti maždaug trims iš keturių pacientų.

**Raktažodžiai:** lamotriginas, monoterapija lamotriginu, epilėsijos gydymas, klinikinis tyrimas  
Neurologijos seminarai 2004; 3(21): 56–60

---

## IVADAS

Nepaisant to, kad senesnieji antiepilepsiniai vaistai (AEV), pvz., barbitūratai, benzodiazepinai, karbamazepinas, valproatai ir kt., išlieka labai svarbūs gydant nuo epilėsijos, jų savybės labai tolimos nuo idealų. Pirmiausia dėl to, kad vienam trečdaliui epilėsija sergančių pacientų senesnieji AEV neužtikrina pilnos priepuolių kontrolės

### Adresas:

*Dr. Audrius Sveikata*

*KMU Teorinės ir klinikinės farmakologijos katedra*

*Mickevičiaus g. 9, Kaunas*

*El. paštas: sveikata@kmu.lt*

[1]. Antra, seniesiems AEV būdingas siauras terapinis lankas, t. y. dozė, kuri slopina traukulius, yra artima toksinei dozei, todėl daugelio pacientų traukuliai kontroliuojami kartu pasireiškiant gausiam nepageidaujamam poveikiui. Dėl to smarkiai sumažėja paciento gyvenimo kokybė [2]. Daugeliui senesniųjų AEV, išskyrus valproatą ir benzodiazepinus, būdingas siauras veiksmingumo spektras, t. y. jie slopina tik tam tikrus traukulius ir net gali pasunkinti kai kurias epilėsijos formas [3].

Lamotriginas (LTG) – tai naujas antiepilepsinis preparatas, kuris slopina glutamato skyrimąsi ir jo sukeltų veikimo potencialų iškrovas, blokuodamas potencialams jautrius natrio kanalus ir stabilizuodamas nervinės ląstelės membraną. Taip pat manoma, kad preparatas slopina pre-

sinapsinius N tipo Ca<sup>2+</sup> kanalus, taip sustiprindamas traukulius slopinantį poveikį [4].

Visame pasaulyje atlikta daugiau kaip 110 klinikinių tyrimų, kuriuose beveik 4000 pacientų vartojo LTG kartu su kitais AEV arba vien tik lamotriginą [5]. Šių tyrimų metu nustatyta, kad LTG veiksmingas suaugusiųjų ir vaikų įvairiems epilepsijos traukuliams slopinti. Preparatas veiksmingas ir kaip papildomas, ir kaip monoterapija esant nekontroliuojamiems daliniams ir generalizuotiems traukuliams [6, 7, 8]. Dauguma pacientų lamotriginą gerai toleruoja. Taikant monoterapiją LTG, preparato veiksmingumas buvo ne mažesnis kaip karbamazepino, valproato ar fenitoino monoterapijos, tačiau LTG buvo kur kas geriau toleruojamas [9].

Šis atviras tyrimas atliktas, siekiant nustatyti LTG veiksmingumą ir saugumą, vartojant kartu su karbamazepinu (CBZ) arba valproatu (VPA), o vėliau taikant monoterapiją suaugusiems, kuriems gydymas karbamazepinu arba valproatu buvo nepakankamai veiksmingas.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

### Tiriamieji

Tyrimui atlikti buvo gautas Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) prie Sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) ir Etikos komiteto leidimas. Visi tyrime dalyvavę pacientai pasirašė informuoto sutikimo formą.

Tyrimo dalyvavo 65 epilepsija sergantys pacientai – 33 vyrai ir 32 moterys. Pacientų amžius buvo nuo 17 iki 64 metų (vidurkis 37,5 m.), svoris nuo 48 iki 125 kg (vidurkis 73,8 kg). Pacientai į tyrimą buvo įtraukiami, jei: (1) jiems diagnozuota epilepsija ir nebuvo „pseudoepilepsinių“ priepuolių, (2) per paskutines 8 savaites pasireiškė mažiausiai du traukulių epizodai, (3) paskutines 8 savaites vartojo karbamazepiną arba valproatą ir (4) paskutines 4 savaites prieš įtraukiant į tyrimą reguliariai vartojo vieną iš antiepilepsinių preparatų (ne mažiau kaip 800 mg karbamazepino arba 1000 mg valproato per parą). Pacientai į tyrimą nebuvo traukiami, jei tiriamaoji nėščia arba yra galimybė pastoti, žindo kūdikį, nustatytas kliniškai reikšmingas inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas arba vartoja preparatą, dėl kurio, tyrėjo nuomone, tiriamasis į tyrimą negali būti įtrauktas (išskyrus kontraceptikus).

Pagal tai, kokį AEV vartojo paskutines 4 savaites prieš atliekant šį tyrimą, pacientai buvo įtraukti į karbamazepino

ir lamotrigino (CBZ/LTG) arba valproato ir lamotrigino (VPA/LTG) grupę. Epilepsija buvo klasifikuojama pagal Tarptautinę epilepsijos klasifikaciją (International Classification of Epileptic Seizures). Pacientų pasiskirstymas pagal epilepsijos priepuolių tipą pateiktas 1 lentelėje. CBZ/LTG ir VPA/LTG pacientų grupės pagal priepuolių tipą buvo panašios.

### Tyrimo planas ir tyrimo metodai

Tai atviras, daugiacentris paralelinių grupių prospektyvinis tyrimas. AEV epilepsija sergantiems pacientams buvo skirti 4 periodai. Pirmojo periodo metu (dozės didinimas, 1–4 tyrimo savaitės) LTG buvo skiriamas kartu su jau vartojamu AEV (CBZ arba VPA). Pacientams, vartojantiems karbamazepino, LTG dozė buvo didinama nuo 50 mg per parą (1–2 savaitės) iki 100 mg per parą (3–4 savaitės), o vartojantiems valproato – nuo 12,5 mg per parą (1–2 savaitės) iki 25 mg per parą (3–4 savaitės). Antrojo tyrimo periodo metu (palaikomosios dozės periodas, 5–12 tyrimo savaitės), jei vaistai buvo gerai toleruojami, jų dozės buvo toliau didinamos: vartojantiems CBZ lamotrigino dozė didinama iki 200–400 mg per parą, o vartojantiems VPA – iki 200 mg per parą. Trečiojo tyrimo periodo metu (ankstesniojo AEV nutraukimas, 13–20 savaitės) VPA arba CBZ dozės buvo palaipsniui mažinamos, ir gydymas minėtais preparatais nutraukiamas per 2 savaites, po to vartojant vien lamotrigino. 12 savaitę buvo tikrinama paciento būklė, siekiant įsitikinti, ar nutraukus senesniojo preparato vartojimą monoterapija LTG buvo veiksminga. Buvo vertinamas epilepsijos priepuolių skaičiaus pokytis ir bendra paciento būklė. Nuo 21 savaitės prasidėjo paskutinis – ketvirtasis – tyrimo periodas (LTG monoterapija, 21–28 tyrimo savaitės). Šio tyrimo periodo metu pacientai vartojo 50–400 mg LTG per parą.

Gydymo veiksmingumas buvo reiškiamas pacientų skaičiumi, kuriems epilepsijos priepuolių dažnis, vartojant LTG kartu su kitais AEV (CBZ, VPA) arba vien tik LTG, sumažėja ne mažiau kaip 50%. Be to, tyrime dalyvavę pacientai kasdien vertindavo savo gyvenimo pilnatvę nuo 0 iki 10 balų. Panaudojus šiuos įvertinimus, apskaičiuoti paciento gyvenimo pilnatvės rodikliai, kurie lygūs 10 dienų (prieš kiekvieną vizitą) įvertinimų vidurkiui.

Imčių pasiskirstymas buvo analizuojamas naudojant Kolmogorovo-Smirnovo kriterijų (mažų imčių analizės modelis). Priepuolių kiekvienos tyrimo fazės metu bei gy-

1 lentelė. Pacientų pasiskirstymas (%) pagal epilepsijos priepuolių tipą (pagal *International Classification of Epileptic Seizures*)

Priepuolių tipai	% pacientų, kuriems buvo bent vienas priepuolis		
	CBZ/LTG grupė	VPA/LTG grupė	Visi
Paprastieji židininiai priepuoliai IA	42,9%	20,0%	32,3%
Sudėtingieji židininiai priepuoliai IB	37,1%	30,0%	33,8%
Sudėtingieji su antrine generalizacija IC	57,1%	33,3%	46,2%
Miokloniniai priepuoliai IIB	2,9%	0%	1,5%
Kloniniai priepuoliai IIC	0%	3,3%	1,5%
Toniniai priepuoliai IIF	20%	43,4%	30,8%

2 lentelė. Nebaigusių tyrimą pacientų pasiskirstymas pagal nutraukimo priežastis

Tyrimo nutraukimo priežastis	Grupė		
	CBZ/LTG (n/%)	VPA/LTG (n/%)	Visi (n/%)
Nepageidaujamas reiškinys	3/8,6%	1/3,3%	4/6,2%
Paciento atsisakymas tęsti tyrimą	9/26%	3/10%	12/18,5%
Kontakto su pacientu praradimas	1/2,7%	2/6,7%	3/4,6%
Protokolo nesilaikymas	5/14%	2/6,7%	7/10,8%
Nutraukimas rėmėjo iniciatyva	1/2,9%	0%	1/1,5%

venimo pilnatvės įverčių vidurkiai skaičiuoti 95% pasikliautiniais intervalais (PI), naudojant Student'o statistiką [10].

Nustatyti tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, jų dažnis ir ryšys su LTG.

## REZULTATAI

Keturiasdešimt vienas iš 65 pacientų (63%) baigė tyrimą. Nebaigusių tyrimą pacientų pasiskirstymas pagal nutraukimo priežastis nurodytas 2 lentelėje. CBZ/LTG grupėje buvo 18 (51,4%) iš 24 (27%) tyrimo nebaigusių pacientų, o VPA/LTG grupėje tyrimo nebaigė 6 pacientai (20%). 12 pacientų (18,5%) savo noru atsisakė tęsti tyrimą: 9 pacientai (26%) CBZ/LTG grupėje, 3 pacientai (10%) VPA/LTG grupėje. Septynis (10,8%) pacientus dėl protokolo reikalavimų nesilaikymo iš tyrimo pašalino pagrindiniai tyrėjai. Dėl nepageidaujamų reiškinų tęsti tyrimą atsisakė 4 pacientai (6,2%): 3 pacientai (8,6%) CBZ/LTG grupėje ir vienas pacientas (3,3%) VPA/LTG grupėje.

Iš 54 pacientų, atvykusių į trečiąją vizitą 12 tyrimo savaitę (LTG dozės didinimas ir ankstesniojo AEV nutraukimas), penkiolikai (27,8%) priepuoliai visiškai išnyko, penkiolikai (27,8%) bendras priepuolių skaičius sumažėjo 75% ir daugiau, keturiolikai (25,9%) – sumažėjo nuo 50% iki 75%, šešiams (11,1%) – sumažėjo mažiau kaip 50%, dviems (3,7%) – nepasikeitė ir tik dviems (3,7%) bendras priepuolių skaičius padidėjo, lyginant su laikotarpiu, kai buvo vartojama vien tik CBZ arba VPA (8 savaitės prieš tyrimą).

Iš 41 paciento, atvykusio į penktą vizitą 28 tyrimo savaitę (monoterapija LTG), keturiolikai (34,1%) priepuoliai visiškai išnyko, devyniems (22%) bendras priepuolių skaičius sumažėjo 75% ir daugiau, trylikai (31,7%) – sumažėjo nuo 50% iki 75%, o likusiems penkiems pacientams (12,2%) bendras priepuolių skaičius sumažėjo mažiau nei 50%, lyginant su laikotarpiu, kai buvo vartojamas vien tik CBZ arba VPA (8 savaitės prieš tyrimą).

Bendras priepuolių (I ir II tipo) skaičius pacientams vidutiniškai sumažėjo 67%, lyginant palaikomosios LTG dozės periodą (5–12 tyrimo savaičių) su CBZ arba VPA monoterapijos periodu (8 savaitės prieš tyrimą). Sumažėjimo vidurkio 95% pasikliautinieji intervalai yra 56,9–77%, t. y. su 95% garantija galima teigti, kad populiacijoje šie priepuoliai vidutiniškai sumažėtų nuo 56,9% iki 77%. Skirtingų grupių priepuolių sumažėjimo vidurkis (%) ir 95% vidurkio pasikliautinieji intervalai pateikti 3 lentelėje.

Daugiausiai sumažėjo antro tipo priepuolių (79,2%). Su 95% patikimumu galima teigti, kad skiriant lamotriginą kartu su karbamazepinu arba valproatu, antro tipo priepuolių skaičius populiacijoje sumažėtų vidutiniškai nuo 66,3% iki 92,2% (1 pav.).

Bendras priepuolių (I ir II tipo) skaičius pacientams sumažėjo vidutiniškai 75,8%, lyginant LTG monoterapijos periodą (21–28 tyrimo savaitės) su tyrimo laikotarpiu, kai pacientai vartojo vien tik CBZ arba VPA (8 savaitės prieš tyrimą). Sumažėjimo vidurkio 95% pasikliautinieji intervalai yra 68,9–82,7%, t. y. su 95% garantija galima teigti, kad populiacijoje šie priepuoliai vidutiniškai sumažėtų nuo 68,9% iki 82,7%. Skirtingų grupių priepuolių vidurkiai (%) ir 95% vidurkio pasikliautinieji intervalai pateikti 4 lentelėje.

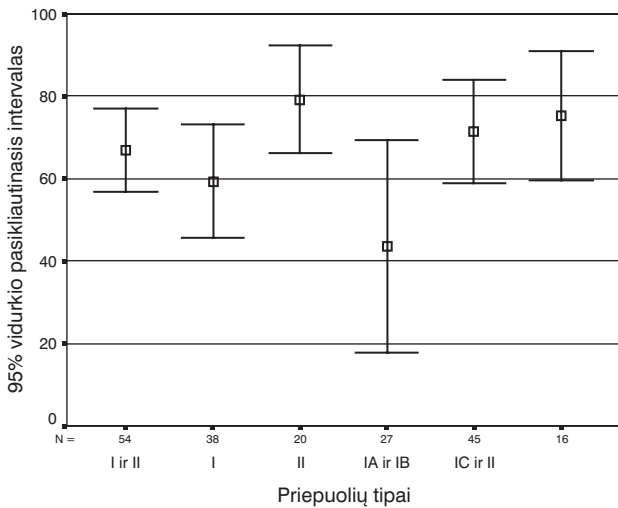
Daugiausiai, vidutiniškai 83,5%, sumažėjo antro tipo priepuolių. Su 95% garantija galima teigti, kad antro tipo priepuolių skaičius populiacijoje sumažėtų vidutiniškai nuo 72,5% iki 94,6% (2 pav.).

3 lentelė. Skirtingų grupių priepuolių vidurkiai (%) ir 95% vidurkio pasikliautinieji intervalai, lyginant periodą, kurio metu LTG vartojamas su CBZ arba VPA (5–12 savaitės), su CBZ arba VPA monoterapijos periodu (8 savaitės prieš tyrimą)

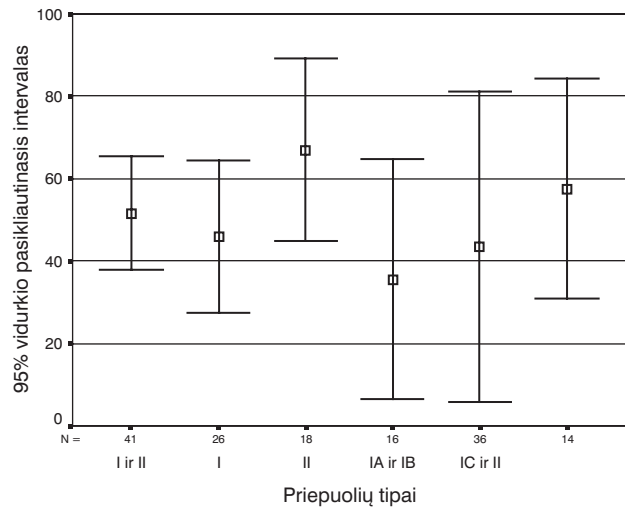
Priepuolių tipas	N	Vidurkis (%)	Vidurkio 95% pasikliautiniais intervalais (%)	
I	38	59,36	45,7	73,1
II	20	79,2	66,3	92,2
IA ir IB	27	43,6	17,8	69,3
IC ir II	45	71,4	58,7	84,0
IIF	16	75,3	59,6	91

4 lentelė. Skirtingų grupių priepuolių vidurkiai (%) ir 95% vidurkio pasikliautinieji intervalai, lyginant LTG monoterapijos periodą (21–28 savaitės), su CBZ arba VPA monoterapijos periodu (8 savaitės prieš tyrimą)

Priepuolių tipas	N	Vidurkis (%)	Vidurkio 95% pasikliautiniais intervalais (%)	
I	26	73,0	63,7	82,2
II	18	83,5	72,5	94,6
IA ir IB	16	67,8	53,2	82,5
IC ir II	36	71,8	53,0	90,7
IIF	14	78,8	65,4	92,2



1 pav. Priepuolių vidutinis sumažėjimas (%), lyginant periodą, kurio metu LTG vartojamas su CBZ arba VPA (5–12 savaitės), su CBZ arba VPA monoterapijos periodu (8 savaitės prieš tyrimą)



2 pav. Priepuolių vidutinis sumažėjimas (%), lyginant LTG monoterapijos periodą (21–28 savaitės), su CBZ arba VPA monoterapijos periodu (8 savaitės prieš tyrimą)

Sekimo vizito metu nustatyta, kad keturiolikai pacientų (34,1%) priepuoliai visiškai išnyko, 9 pacientams (22%) bendras priepuolių skaičius sumažėjo 75% ir daugiau, 13 pacientų (31,7%) sumažėjo nuo 50% iki 75%, o likusiems 5 pacientams (12,2%) bendras priepuolių skaičius sumažėjo mažiau kaip 50%, lyginant su CBZ arba VPA monoterapijos periodu (8 savaitės prieš studiją).

Pacientų gyvenimo pilnatvės rodiklis padidėjo vidutiniškai 7,69%, lyginant palaikomąsias LTG dozės periodą (5–12 savaitės) su LTG dozės didinimo periodu (1–4 savaitės). Su 95% garantija galima teigti, kad populiacijoje šis rodiklis padidėtų vidutiniškai nuo 1,5% iki 13,9%. Lyginant LTG monoterapijos periodą (21–28 savaitės) su LTG dozės didinimo periodu (1–4 savaitės), pacientų gyvenimo pilnatvės rodiklis padidėjo vidutiniškai 10,6%. Padidėjimo vidurkio 95% pasikliautiniai intervalai yra 2,1–18,5%, t. y. su 95% garantija galima teigti, kad populiacijoje gyvenimo pilnatvė vidutiniškai padidėtų nuo 2,1% iki 18,5%. Hipotezės apie gyvenimo pilnatvės rodiklių lygybę skirtingais periodais atmestos ( $p < 0,05$ ). Su 95% garantija galima teigti, kad tyrime dalyvavusiųjų gyvenimo pilnatvė pagerėjo, lyginant LTG monoterapijos periodą su LTG dozės didinimo periodu.

Iš 65 pacientų trisdešimčiai (46%) nustatyti 74 nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė tiems pacientams, kurie LTG vartojo kartu su CBZ arba VPA, taip pat LTG dozės didinimo periodu. Dažniausiai pasitaikė galvos skausmas (28 atvejai), bendras silpnumas (4 atvejai), karščiavimas (4 atvejai) ir galvos svaigimas (3 atvejai). Bėrimas nustatytas tik vienam pacientui. 13 nepageidaujamų reiškinų (17%) buvo susiję su tiriamuoju preparatu: mažai tikėtinas ryšys nustatytas 7 atvejais, o galimas ryšys su LTG – 6 atvejais. Dėl nepageidaujamų reiškinų LTG vartojimas nutrauktas tik keturiems pacientams (6,2%): dviems iš jų dėl epilepsijos priepuolių padažnėjimo, vienam dėl mirgėjimo akyse ir vienam dėl pagreitėjusio plaukų slinkimo.

## APTARIMAS

Per pastaruosius 15–20 metų epilepsijos ir epilepsijos sindromo diagnostika ir gydymas ženkliai pagerėjo. Naujieji antiepilepsiniai vaistai dar labiau išplėtė šios ligos gydymo galimybes. Epilepsijos gydymą reikėtų pradėti taikant monoterapiją ir dozę palaipsniui didinant, kol bus pasiektas reikiamas poveikis, o nepageidaujamas poveikis nebus kliniškai reikšmingas. Jei preparato poveikis bus nepakankamas, dozę gali prireikti padidinti. Jei gydymas neduos reikiamo rezultato, galima pradėti vartoti kitą antiepilepsinį preparatą. Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 70% suaugusių epilepsija sergančių pacientų gydymas buvo veiksmingas pirmuoju arba vėliau pakeistu kitu preparatu (pradžioje vartojant kartu su kitu, vėliau pereinant prie monoterapijos) [11].

*Johannessen* ir kt., jei tik įmanoma, siūlo taikyti monoterapiją, nes sumažėja AEV nepageidaujamas poveikis, mažesnė lėtinė intoksikacija ir teratogeniškumas, rečiau gali pasireikšti farmakokinetinė arba farmakodinaminė vaistų sąveika, pagerėja paciento ir gydytojo bendradarbiavimas, mažesnė gydymo kaina [12].

Šio tyrimo duomenimis, LTG veiksmingas tiek vartojant jį kartu su kitu AEV, tiek vartojant vien šį preparatą. 87,8% pacientų, kurie vartojo vien LTG, epilepsijos priepuoliai sumažėjo nuo 50% ir daugiau, o 34% pacientų stebėjimo laikotarpiu priepuoliai visiškai išnyko. Mūsų tyrimo metu gauti rezultatai yra geresni nei *Brodie* atlikto tokio pat plano tyrimo. Minėto tyrimo metu 50% pacientų epilepsijos priepuoliai sumažėjo mažiausiai 50%, vartojant LTG kartu su kitu AEV, o 19% pacientų priepuoliai visiškai nebesikartojė [13]. Kito, vėliau atlikto, tyrimo duomenimis, 50% pacientų, kurie vartojo vien tik LTG, epilepsijos priepuolių sumažėjo daugiau kaip 50%, o 25% pacientų priepuoliai visiškai išnyko [14].

Šio tyrimo metu buvo patvirtinta, kad galima sėkmingai nutraukti karbamazepino arba valproato vartojimą ir



pradėti vartoti vien tik lamotriginą. Tyrimo metu maždaug trys iš keturių pacientų sėkmingai perėjo į monoterapijos LTG periodą. Be to, vartojant LTG maždaug 10% pagerėjo pacientų gyvenimo pilnatvė.

Šio tyrimo duomenimis, LTG buvo gerai toleruojamas, preparatą pradėjus vartoti kartu su CBZ arba VPA. Perėjus prie monoterapijos, LTG toleravimas dar pagerėjo. Bėrimas tyrimo metu pasireiškė vos vienam pacientui, t. y. daug rečiau nei aprašoma literatūroje [15]. Bėrimo pavojus didėja, kai lamotrigino pradedama vartoti didesnėmis nei rekomenduojama dozėmis arba dozė didinama pernelyg greitai.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad LTG yra veiksmingas AEV, vartojant ir kartu su kitais antiepilepsiniais vaistais, ir monoterapijai. Be to, LTG yra gerai toleruojamas. Daugeliu atvejų galima sėkmingai nutraukti keletą AEV vartojimą ir pradėti taikyti monoterapiją LTG.

### Padėka

Dėkojame prof. A. Baubinienei, prof. E. J. Jaržemskui, dr. V. Snarskiui už paramą ir vadovavimą, atliekant Lamictal klinikinį tyrimą.

Gauta:  
2004 09 10

Priimta spaudai:  
2004 09 23

### Literatūra

1. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *New Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
2. Battino D, Dukes MNG, Perruca E. Anticonvulsants. In: Dukes MNG, Arosen JK, eds. *Meylers Side Effects*. 14<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier Sci BV, 2000; 164–97.
3. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5–17.
4. Leach MJ, Loes G, Riddail D. Lamotrigine: mechanism of action. In: Levy RH, Manson RH, Meldrum BS, et al, eds. *Antiepileptic drugs*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press, 1995; 861–9.
5. Perruca E. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Trimble M, Schmitz B, eds. Guildford: Clarius Press Ltd, 2002; 1–19.
6. Boran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1329–59.
7. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter placebo-controlled double-blind, crossover trial. *Epilepsia* 1994; 35: 113–23.
8. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures. *Epilepsia* 1999; 40: 1141–6.
9. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drugs therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107–39.
10. Bačinskas A, Janilionis V, Jokimaitis A. *Tikimybių teorijos ir statistikos praktikumas*. Kaunas: Technologija, 2001; 250–60.
11. Gatti G, Bonomi I, Jannuzzi G, Perucca E. The new antiepileptic drugs: pharmacological and clinical aspects. *Curr Pharmacol Design* 2000; 6: 617–38.
12. Johannssen SI, Henriksen O. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 1247–53.
13. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence of synergism with sodium valproate? *Epilepsy Research* 1997; 26: 423–32.
14. Jozwiak S, Terczynski A. Open study evaluating lamotrigine efficacy and safety in add-on treatment and consecutive monotherapy in patients with carbamazepine- or valproate resistant epilepsy. *Seizures* 2000; 9: 486–92.
15. Guberman AH, Hanag FMC, Brodie MJ. Lamotrigine associated rash: risk and benefit consideration in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985–91.

A. Sveikata, R. Norkus, V. Jaškevičienė, A. Kairys,  
A. Šitkauskas, P. A. Vaitiekūnas

### LAMOTRIGINE IN TREATMENT OF EPILEPSY: AN OPEN CLINICAL STUDY EVALUATING LAMOTRIGINE EFFICACY AND SAFETY IN CONCOMITANT ADMINISTRATION WITH CARBAMAZEPINE OR VALPROATE AND CONSECUTIVE MONOTHERAPY

#### Summary

Lamotrigine (LTG) is a novel antiepileptic drug that inhibits release of glutamate and produces voltage-dependent block of action potentials and stabilizes neuron membrane. The primary objective of the study was to evaluate efficacy and safety of lamotrigine add-on therapy with carbamazepine (CBZ) or valproate (VPA) and consecutive monotherapy in adult patients with epilepsy whose seizures were not controlled by CBZ or VPA. The measure of efficacy was the number of patients who experienced at least 50% reduction in seizure frequency. Besides, patients every day assessed their well-being. Of 65 patients recruited in the study, 41 (63%) completed the study. More than 50% of patients during lamotrigine monotherapy experienced from 50% to 75% reduction in seizures and 34% of patients were seizure free. Total frequency of seizures (type I and II) decreased in average 67% in LTG maintenance period (5–12 weeks) comparing to CBZ or VPA monotherapy period (8 weeks before administration of LTG) (95% confidence interval is 56.9–77%). II type seizures were most decreased among all types of seizures (79.2%). Total frequency of seizures (type I and II) decreased in average 75.8% in LTG monotherapy period (21–28 weeks) comparing to CBZ or VPA monotherapy period (8 weeks before administration of LTG) (95% confidence interval is 68.9–82.7%). II type seizures were most decreased among all seizures (83.5%). The well-being of all patients were improved by 10%. LTG was generally well tolerated in add-on therapy with CBZ or VPA. In LTG monotherapy tolerance has led to improvement. 74 adverse events were reported in 30 out of 65 patients (46%). The most common adverse events were headache (28 patients), asthenia (4 patients), fever (4 patients) and dizziness (3 patients). Rash was reported only in one case. In this study were confirmed that successful monotherapy with lamotrigine after discontinuation of carbamazepine or valproate can be achieved – approximately three patients out of four succeeded.

**Keywords:** lamotrigine, lamotrigine monotherapy, treatment of epilepsy, clinical study.