

Ламотриджин в качестве корректора ряда поведенческих нарушений при различных психических патологиях

Ю.В. Быков¹, Р.А. Беккер²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

²Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, Беер-Шева, Израиль

✉ yubkyov@gmail.com

Ламотриджин – это современный противоэпилептический препарат (ПЭП), относимый ко II поколению ПЭП и обладающий, кроме противосудорожных, также доказанными нормотимическими и антидепрессивными свойствами. К официально утвержденным инструкциям показаний для его применения относятся различные формы эпилепсии, профилактика аффективных фаз обоюбого знака при расстройствах биполярного спектра и лечение острой биполярной депрессии. Однако помимо этих официально признанных инструкцией свойств и показаний к применению ламотриджин обладает и целым рядом других важных фармакологических свойств, что позволяет применять его off-label за пределами упомянутых официальных показаний. К числу таких фармакологических свойств ламотриджина, не упомянутых в инструкции, однако хорошо известных клиницистам, относится, в частности, его способность устранять или смягчать различные поведенческие нарушения, такие как агрессивность, раздражительность, враждебность, гневливость или злобность, импульсивность, саморазрушительные и суицидальные тенденции, компульсивное поведение (включая тягу к алкоголю), а также тревожное и избегающее поведение, чрезмерная стеснительность, скованность, «зажатость» в социальных ситуациях. Это нормализующее действие ламотриджина на различные поведенческие нарушения проявляется при самых разных психических патологиях: при расстройствах биполярного спектра, пограничном расстройстве личности, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, дементных состояниях и др. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу для применения ламотриджина в качестве корректора упомянутых поведенческих нарушений при различных психопатологиях. К важным преимуществам применения ламотриджина в качестве корректора поведения при различных психопатологиях перед традиционным для России и стран СНГ применением в этих целях антипсихотиков, таких как перициазин, и ПЭП I поколения, таких как карбамазепин, вальпроаты, относятся его лучшая переносимость, малое количество побочных эффектов (кроме иногда встречающегося кожного зуда и сыпи) и более высокая комплаентность больных, а также более широкий спектр воздействия на различные аспекты поведения больных.

Ключевые слова: ламотриджин, агрессивность, раздражительность, импульсивность, гневливость, враждебность, тревожность, избегающее поведение, суицидальное поведение, саморазрушительное поведение, компульсивное поведение.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Ламотриджин в качестве корректора ряда поведенческих нарушений при различных психических патологиях. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21 (3):

Lamotrigine as a treatment of some behavioral disturbances in the context of different psychopathologies

Yu. V. Bykov¹, R.A. Bekker²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

²David Ben-Gurion University in Negev, Be'er Sheva, Israel

✉ yubkyov@gmail.com

Lamotrigine is a modern antiepileptic drug (AED). It is classified as belonging to the second generation of AEDs. In addition to its anticonvulsant properties, it also possesses proven mood-stabilizing and acute antidepressant properties. The FDA-approved indications for its clinical use include treatment of various forms of epilepsy, prevention of affective episodes of both polarity (both manic/hypomanic/mixed and depressive) in bipolar spectrum disorders, and treatment of acute bipolar depression. However, apart from these FDA-approved indications, lamotrigine also has several other important pharmacological properties. This makes it possible to use lamotrigine for off-label treatment of some other conditions beyond the aforementioned FDA-approved indications. Among other important lamotrigine pharmacological properties, which are not mentioned in its official FDA-approved instruction, but which nonetheless are well-known to clinicians, is its ability to diminish or completely alleviate various behavioral disturbances, such as aggressiveness, irritability, hostility, anger, impulsiveness, self-destructive and suicidal tendencies, compulsive behavior (including craving for alcohol), as well as anxious and avoidant behavior, excessive shyness in social situations. This normalizing effect of lamotrigine on various behavioral disturbances manifests itself in a variety of mental disorders: in patients with bipolar spectrum disorders, borderline personality disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dementia, etc. In this article, we thoroughly describe the existing evidence base for lamotrigine use as a means to correct the aforementioned behavioral disturbances in various psychopathologies. The important advantages of using lamotrigine as a means to correct behavioral disturbances in various psychopathologies over the traditional use of antipsychotics (such as pericyazine) or first-generation AEDs (carbamazepine, valproate) in Russia are its better tolerability, small number of side effects (except for occasional pruritus and rash), higher patient compliance with lamotrigine, as well as **a wider range of effects lamotrigine elicits on various aspects of patient behavior.**

Key words: lamotrigine, aggressiveness, irritability, impulsiveness, anger, hostility, anxious behavior, avoidant behavior, shyness, suicidal behavior, self-destructive behavior, compulsive behavior.

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Lamotrigine as a treatment of some behavioral disturbances in the context of different psychopathologies. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2019; 21 (3):

Введение

Различные нарушения поведения (behavioral disorders), такие, например, как агрессивность, раздражительность,

импульсивность, враждебность, тревожно-избегающее поведение, компульсивное поведение, являются наблюдаемыми внешними проявлениями внутренней психической

патологии (mental disorders). Между тем именно видимые окружающим нарушения поведения приводят к социальному ostrакизму, социальной изоляции, стигматизации пациентов и в конечном итоге – к их инвалидизации. Поэтому коррекция поведенческих нарушений, т.е. нормализация поведения пациента с точки зрения его социальной приемлемости, является важной терапевтической задачей психиатра (S. Stahl, 2013; P. Ruiz, 2017).

В коррекции целого ряда поведенческих нарушений, например агрессивности, раздражительности, импульсивности, враждебности, тревожно-избегающего или компульсивного поведения в контексте самых разных психических патологий, оказались эффективны нормотимики. В частности, существуют многочисленные доказательства эффективности в этом отношении самого нового члена семейства нормотимиков – ламотриджина (S. Stahl, 2013; P. Ruiz, 2017).

Ниже мы представим общую фармакологическую характеристику этого препарата, а затем подробно рассмотрим доказательную базу для его применения в качестве средства коррекции ряда поведенческих нарушений в контексте различных психических патологий.

Ламотриджин: общая характеристика

Первоначально ламотриджин был одобрен для адьювантного лечения фокальных и парциальных эпилептических припадков, независимо от наличия или отсутствия вторичной генерализации (H. Cheung и соавт., 1992). Впоследствии было также показано, что ламотриджин эффективен в профилактике аффективных фаз обоюбого знака (как депрессивных, так и маниакальных, гипоманиакальных и смешанных) при биполярном аффективном расстройстве (БАР), шизоаффективном расстройстве и расстройствах биполярного спектра (РБС), но проявляет более высокую эффективность в отношении профилактики именно депрессивных фаз (С. Bowden и соавт., 1999; J. Reid и соавт., 2013; S. Stahl, 2013). Ламотриджин также эффективен в качестве купирующего лечения острой биполярной депрессии, но не острой мании или гипомании (S. Stahl, 2013). Оба эти показания ныне официально утверждены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA).

Ламитор (ламотриджин) от компании Торрент Фармасьютикалс, единственный в России дженерик с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату, т.е. может служить полной заменой ему. Включен в Orange Book (FDA).

Применение ламотриджина *off-label* (т.е. за пределами официально утвержденных FDA показаний) включает в себя, в частности, использование для лечения мигрени, нейропатических болей, фибромиалгии, для преодоления резистентности при униполярных терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), а также для усиления антипсихотического действия клозапина или коррекции некоторых симптомов шизофрении, таких как депрессия, раздражительность, агрессивность, импульсивность (S. Stahl, 2013). Как мы покажем ниже, к числу его частых *off-label* применений относится также коррекция некоторых поведенческих нарушений при самых разных психических патологиях.

Механизм терапевтического действия ламотриджина до конца не понятен. Показано, в частности, что ламотриджин блокирует вольтажзависимые натриевые каналы, тормозя тем самым распространение волны возбуждения по мембране пресинаптического нейрона и угнетая выделение глутамата и других возбуждающих аминокислот в синапсах (A. Tidwell, M. Swims, 2003; N. Betchel, A. Saadabadi, 2018).

Ламотриджин не оказывает прямого влияния на другие нейромедиаторные системы, в частности, на моноами-

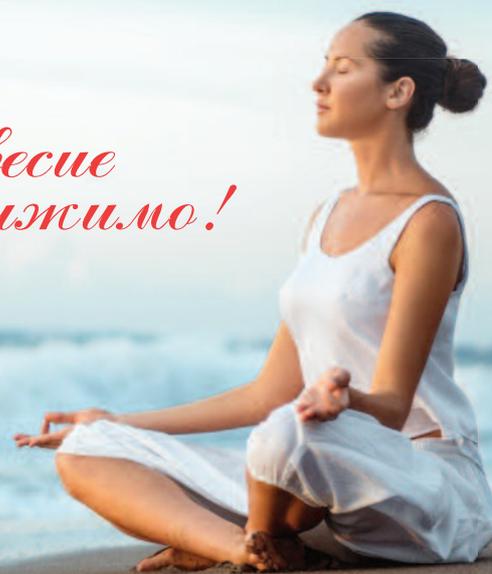
ЛАМИТОР®



ламотриджин 25, 50, 100 мг

Антиконвульсант/нормотимик со свойствами антидепрессанта

*Равновесие
достигимо!*



- ✓ Нормотимик первого выбора при биполярных депрессиях
- ✓ Эффективен для аугментации резистентных депрессий
- ✓ Не влияет на гормональный баланс
- ✓ Низкий тератогенный риск (сопоставим с популяционным)



Производитель: Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия
Представительство в России:
Москва, ул. Новочеремушкинская, 61
Телефон: +7 (495) 258 5990
www.torrentpharma.ru

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

нергические системы (серотонинергическую, норадренергическую или дофаминергическую), на ГАМК-систему и др. Вместе с тем показано, что ламотриджин может взаимодействовать не только с вольтажзависимыми натриевыми каналами, но и с некоторыми разновидностями кальциевых каналов. Это может способствовать широкому спектру его терапевтической активности (N. Betchel, A. Saadabadi, 2018).

Предполагается, что в основе механизма антиагрессивного действия ламотриджина лежат его способность блокировать вольтажзависимые натриевые и кальциевые каналы и уменьшать высвобождение глутамата и других возбуждающих аминокислот, а также происходящая при этом косвенная модуляция активности ГАМКергической и моноаминергических систем мозга (B. Amapn и соавт., 2009). Снижение активности вольтажзависимых натриевых и кальциевых каналов приводит к усилению тока ионов калия и нормализации биоэлектрической активности нейронов, усилению и ускорению процессов реполяризации нервных клеток (H. Grunze и соавт., 1998).

Между тем известно, что БАР как в депрессивной, так и в маниакальной фазе сопровождается выраженными электролитными нарушениями (повышением внутриклеточного содержания ионов натрия и кальция при относительном снижении внутриклеточного содержания калия) и выраженными изменениями электрофизиологических свойств нейронов (их патологической гипервозбудимостью). Ламотриджин, так же как и литий, и вальпроаты, способствует коррекции этих электролитных нарушений и нормализации биоэлектрической активности нейронов при БАР, с чем связывают не только его нормотимическое, но и его антиагрессивное действие (P. Ruiz, 2017).

Кроме того, ламотриджин, уменьшая высвобождение глутамата и других возбуждающих аминокислот, уменьшает NMDA-опосредованную эксайтотоксическую гибель нейронов, стимулирует секрецию нейротрофического фактора мозга (BDNF) и оказывает нейропротективное действие. Это может лежать в основе не только его антидепрессивного действия, но и его способности уменьшать агрессивность при различных заболеваниях, сопровождающихся гиперактивностью глутаматергической системы, повышенной эксайтотоксической гибелью клеток или органическими повреждениями центральной нервной системы, таких как эпилепсия, дементные состояния, униполярные депрессии, БАР, шизофрения (B. Amapn и соавт., 2009; S. Stahl, 2013; P. Ruiz, 2017).

Ламотриджин также обладает выраженным анксиолитическим действием, проявляющимся как в клинической практике, так и в экспериментах на животных. В частности, у экспериментальных животных ламотриджин уменьшает избегание аверсивных стимулов (например, страх перед тем местом в клетке или лабиринте, где ранее произошли электрические разряды). Показано, что этот анксиолитический эффект ламотриджина опосредуется блокадой вольтажзависимых натриевых каналов и кальциевых каналов, уменьшением высвобождения глутамата и других возбуждающих аминокислот и происходящими при этом косвенными сдвигами в активности ГАМКергической и моноаминергических систем. Этот механизм представляется перспективным для разработки потенциальных новых анксиолитиков, не имеющих, в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, прегабалина и габапентина, зависимого потенциала (N. Mirza и соавт., 2005).

Перейдем к рассмотрению доказательной базы, посвященной изучению эффективности и безопасности применения ламотриджина в качестве корректора тех или иных поведенческих нарушений при разных психических патологиях. Материал мы решили упорядочить в соответствии с нозологическими категориями психических патологий

по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а не в соответствии с типами могущих наблюдаться при них поведенческих нарушений, так как сами по себе поведенческие нарушения (например, импульсивность, агрессивность или раздражительность) нозологически неспецифичны и представляют собой лишь внешние проявления психической патологии. Одни и те же поведенческие нарушения могут наблюдаться при самых разных психических патологиях и могут требовать разного лечения (S. Stahl, 2013; P. Ruiz, 2017).

С другой же стороны, одна и та же психическая патология может сопровождаться одновременно несколькими видами поведенческих нарушений (например, одновременно и агрессивностью или импульсивностью, раздражительностью и саморазрушительным или суицидальным поведением), а адекватное лечение (в том числе с применением нормотимиков, в частности ламотриджина) может помочь устранить их все одновременно (S. Stahl, 2013; P. Ruiz, 2017).

В первую очередь мы представим доказательную базу об эффективности ламотриджина в коррекции различных поведенческих нарушений при тех психических патологиях, которые входят в его официальные показания согласно инструкции, т.е. при БАР и РБС, при униполярной ТРД и при эпилепсии, а затем – при всех остальных психических патологиях, при которых ламотриджин применяется де-факто *off-label*.

Биполярные депрессии

Как известно, биполярные депрессии (т.е. депрессии, развивающиеся в рамках БАР, циклотимии или других РБС) достаточно часто носят ажитированный, смешанный или дисфоричный характер и сопровождаются выраженной раздражительностью, гневливостью или агрессивностью, импульсивностью. Особенно часто это наблюдается при биполярных депрессиях именно у подростков. В свете этого изучение эффективности и безопасности ламотриджина в купировании этих сопутствующих биполярной депрессии проявлений, прежде всего в данной возрастной категории, безусловно, имеет важное клиническое значение (S. Stahl, 2013).

Так, в одном 8-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном в 2006 г., изучались эффективность и безопасность применения ламотриджина в купировании агрессивности, раздражительности, гневливости, импульсивности, сопутствующих депрессивной фазе БАР I или БАР II (диагностированных по критериям DSM-IV-TR), у подростков в возрасте от 12 до 17 лет. В этом исследовании приняли участие 20 подростков данной возрастной категории с диагнозом БАР I или II по DSM-IV-TR с преобладанием депрессий и с текущим депрессивным эпизодом. Половина испытуемых завершили исследование. Средняя доза ламотриджина, использованная в данном исследовании, составила 131,6 мг/сут (K. Chang и соавт., 2006).

В этом исследовании было убедительно показано, что применение ламотриджина при биполярной депрессии у подростков приводит не только к купированию собственно депрессивной симптоматики, но и к статистически достоверному снижению или купированию сопутствующей раздражительности, дисфоричности, импульсивности и к редукции агрессивного поведения по шкале Overt Aggression Scale-Modified в сопоставлении с плацебо (K. Chang и соавт., 2006).

Еще в одном открытом исследовании от 2018 г. изучались эффективность и безопасность применения ламотриджина в купировании проявлений импульсивности, раздражительности, гневливости, агрессивности и дисфо-

рии, сопровождающих БАР I и II (диагностированных по DSM-5). В это исследование вошли 19 пациентов с БАР I и II по DSM-5 с упомянутыми поведенческими нарушениями, сохранявшимися как в период острых аффективных фаз, так и в межприступном периоде (в интермиссии). Доза ламотриджина постепенно титровалась до достижения 250 мг/сут (E. Peters, R. Bowen, 2018). Авторами этого исследования была отмечена статистически достоверная эффективность ламотриджина не только в купировании депрессивной симптоматики и в профилактике рецидивов аффективных фаз обоюбого знака (как депрессивных, так и маниакальных, гипоманиакальных и смешанных), но и в редукции упомянутых поведенческих нарушений, причем как во время острых аффективных фаз, так и в межприступном периоде (в интермиссии).

Кроме того, ламотриджин эффективен также в профилактике суицидов и суицидального поведения при БАР и РБС. Так, в 2015 г. опубликованы результаты крупного 8-месячного проспективного многоцентрового РКИ, посвященного изучению эффективности и безопасности адьювантного назначения ламотриджина в дополнение к стандартной терапии (другими нормотимиками и при необходимости также антидепрессантами и антипсихотиками) в профилактике суицидов и суицидального поведения при БАР и РБС, в сопоставлении с плацебо. В это РКИ вошли 969 пациентов (Z. Rihmer и соавт., 2015).

Авторами данного исследования было показано, что в исходной когорте 17% пациентов имели клинически значимый риск самоубийства (не менее 3 баллов по шкале оценки суицидального риска, куда включаются все факторы риска и минусуются все протективные факторы, такие как наличие работы). В группе, получавшей адьювантно ламотриджин, суицидальный риск (показатель интегрального риска более 3 баллов) в течение 6 мес терапии снизился до 2,1%, в то время как в группе, получавшей адьювантно плацебо, риск достоверно не снижался по сравнению с исходным. В группе ламотриджина в течение всего периода исследования не было зафиксировано ни реальных попыток самоубийства, ни тем более завершенных суицидов (Z. Rihmer и соавт., 2015).

Как указывает S. Stahl, наиболее вероятно успешная профилактика суицидов при сочетании ламотриджина с любым из двух других достоверно установленных антисуицидальных агентов – литием либо клозапином. Первая комбинация часто применяется при БАР, особенно с преобладанием депрессий, а вторая заслужила широкую популярность при терапевтически резистентной шизофрении, особенно с учетом способности ламотриджина специфически потенцировать антипсихотический эффект именно клозапина (S. Stahl, 2013).

Ламотриджин эффективен в редукции не только суицидального, но и парасуицидального или несуицидального саморазрушительного поведения при аффективных расстройствах. Так, в 2016 г. L. Tondo и R. Baldessarini опубликовали обзор, в котором рассматривают влияние фармакологического лечения как на суицидальное, так и на парасуицидальное, заместительное для суицидального (в том числе опасное или самоповреждающее) поведение при аффективных расстройствах. В этом обзоре они указывают, что наиболее полезны в редукции как суицидального, так и парасуицидального, опасного или саморазрушительного поведения при аффективных расстройствах такие нормотимики, как литий и ламотриджин (L. Tondo, R. Baldessarini, 2016).

Терапевтически резистентные униполярные депрессии

В 2000 г. опубликован интересный клинический случай успешного купирования агрессивности и раздражитель-

ности с применением ламотриджина при униполярной ТРД (S. Devarajan, S. Dursun, 2000).

В описываемом случае 65-летняя женщина с униполярным большим депрессивным расстройством по МКБ-10, которое сопровождалось выраженной агрессивностью и раздражительностью, оказалась резистентной к проводимой антидепрессивной и антиагрессивной терапии (пароксетин в сочетании с вальпроатом натрия, рисперидоном, лоразепамом). Замена всех компонентов терапии, кроме пароксетина, на ламотриджин в начальной дозе 12,5 мг/сут с последующим постепенным (в течение 4 нед) наращиванием до 100 мг/сут привела к значительной редукции агрессивности и раздражительности у этой больной. В дальнейшем поддерживающая терапия ламотриджином в течение 6 мес привела к полной ремиссии как депрессивной симптоматики, так и сопутствующей агрессивности и раздражительности (S. Devarajan, S. Dursun, 2000).

Анализируя представленный выше случай, следует еще раз напомнить, что подходы МКБ-10 (или DSM-IV-TR) и DSM-5 к диагностике и дифференциальной диагностике униполярных депрессивных эпизодов и смешанных эпизодов значительно различаются. Так, по МКБ-10, как и по DSM-IV-TR, для диагностики большого депрессивного эпизода требуется, среди прочих симптомов, «плохое настроение или раздражительность» на протяжении не менее чем 2 нед. При этом пациенты с раздражительным настроением или дисфорией в рамках депрессии никак не отделяются от пациентов с пониженным или тоскливым настроением и не получают отдельного диагностического кода (S. Stahl, 2013, P. Ruiz, 2017).

Для диагностики же «смешанного эпизода» (*mixed episode*), как согласно МКБ-10, так и согласно DSM-IV-TR, требуется **одновременное** соответствие пациента полным синдромальным критериям как депрессивного, так и маниакального эпизода (например, сочетание депрессии не только с раздражительностью и агрессивностью, но также с укорочением сна, двигательным возбуждением и др.). Кроме того, и в DSM-IV-TR, и в МКБ-10 «смешанные эпизоды» рассматриваются исключительно в рамках БАР, и не проводится никакого различия между «смешанной манией или гипоманией» – *mixed mania/mixed hypomania* и «смешанной депрессией» – *mixed depression* (S. Stahl, 2013; P. Ruiz, 2017).

То есть диагноз «смешанного эпизода» нельзя, оставаясь формально в рамках задаваемой МКБ-10 диагностической системы, поставить больному, у которого в рамках депрессивного эпизода одновременно имеются всего один или несколько симптомов мании или гипомании, но «не достигающих» до полных синдромальных критериев мании. В том числе нельзя, оставаясь формально в рамках диагностической системы МКБ-10, квалифицировать состояние описанной больной, у которой депрессия сочеталась с выраженной раздражительностью и агрессивностью, но без других симптомов мании, как «смешанный эпизод» (S. Stahl, 2013, P. Ruiz, 2017).

В то же время DSM-5 позволяет использование квалификатора «со смешанными симптомами» (*with mixed features*) как для депрессий, протекающих с одним или несколькими симптомами мании/гипомании, так и для маний/гипоманий, протекающих с одним или несколькими симптомами депрессии, и **не** требует **одновременного** соответствия полным синдромальным критериям как для депрессии, так и для мании, для того чтобы расценить состояние пациента как смешанное. Отдельное же понятие «смешанного эпизода» из DSM-5, напротив, удалено (S. Stahl, 2013, P. Ruiz, 2017).

Что еще интереснее, DSM-5 позволяет использовать квалификатор «со смешанными симптомами» и для унипо-

лярных депрессий. То есть DSM-5 не требует пересмотра диагноза с униполярного большого депрессивного расстройства на БАР или РБС для использования этого квалификатора. Более того, DSM-5 формально даже не позволяет поставить диагноз БАР или РБС больному, у которого регистрируются только «депрессии со смешанными симптомами», но никогда не было ни маний, ни гипоманий, хотя такие больные, бесспорно, относятся к биполярному спектру. Таким образом, по DSM-5 описанная пациентка была бы расценена как страдающая униполярной «депрессией со смешанными симптомами», а неформально должна была бы быть отнесена к РБС (S. Stahl, 2013, P. Ruiz, 2017).

В 2012 г. A. Zavodnick и R. Ali опубликовали обзор литературы, посвященной изучению эффективности и безопасности применения ламотриджина при униполярных ТРД, в том числе при ТРД, осложненных коморбидными психическими заболеваниями. В этот обзор вошли данные всех исследований, в которых ламотриджин изучался в контексте лечения ТРД, в том числе при ТРД, коморбидных с такими психическими заболеваниями, как различные тревожные расстройства (ТР), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), различные расстройства личности, включая пограничное расстройство личности (ПРЛ). Результаты изучения литературы, предпринятого авторами, свидетельствуют о том, что пациенты с униполярной ТРД получают наибольшую пользу от применения ламотриджина, если у них также имеется коморбидное то или иное ТР, или ПТСР, или ОКР, или ПРЛ (A. Zavodnick, R. Ali, 2012).

В заключение авторы упомянутого обзора сделали вывод, что пациенты с униполярной ТРД, осложненной коморбидностью с теми или иными ТР, ПТСР, ОКР или ПРЛ, с большей вероятностью получают пользу от применения ламотриджина и в среднем более выраженный терапевтический эффект от него, чем пациенты с неосложненной ТРД или с ТРД, коморбидной с какими-либо другими психическими заболеваниями. Кроме того, они также показали, что, по данным литературы, более высокие дозы ламотриджина способствуют более выраженному терапевтическому эффекту не только на собственно депрессивную симптоматику (симптоматику ТРД), но и на симптоматику упомянутых коморбидных заболеваний (A. Zavodnick, R. Ali, 2012).

В 2016 г. описан клинический случай 67-летней женщины с униполярной ТРД, осложнившейся выраженной коморбидной генерализованной и социальной тревожностью, избеганием социальных контактов и когнитивными нарушениями. У этой женщины долгожданная ремиссия как в отношении депрессивной, так и в отношении тревожной симптоматики, избегающего поведения и когнитивных нарушений после неоднократных попыток лечения различными антидепрессантами, антипсихотиками и нормотимиками была достигнута на фоне комбинированного лечения ламотриджином и топираматом (L. Nanoglu и соавт., 2016).

Авторы, описавшие упомянутый клинический случай, показали также, что при комбинированном лечении этой женщины ламотриджином и топираматом аддитивно увеличился метаболизм глюкозы в ее мозгу в тех областях, в которых он при депрессии патологически снижен, по сравнению с применением любого одного из этих двух препаратов, и что это увеличение метаболизма глюкозы в мозгу в ее случае было параллельно наблюдаемому клиническому улучшению. Они предположили, что терапевтический эффект сочетания ламотриджина и топирамата связан с их совместным и взаимно усиливающим друг друга влиянием на глутаматергическую нейротрансмиссию, в частности, с модулированием активности двунаправленной связи «гиппокамп – поясная кора» (L. Nanoglu и соавт., 2016).

Известный психофармаколог и специалист по аффективной патологии P. Phelps в своей серии лекций, посвященной особенностям клинического применения ламотриджина и размещенной на сайте Psychopharmacology Institute, также указывает, что применение ламотриджина при БАР, РБС или ТРД особенно показано в случаях коморбидности БАР, РБС или ТРД с ПТСР, ОКР, теми или иными ТР или с ПРЛ (P. Phelps, 2018).

Эпилепсия

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном РКИ, проведенном в 2009 г., изучали эффективность и безопасность адьювантного применения ламотриджина в сопоставлении с леветирацетамом и с плацебо в купировании раздражительности, импульсивности, враждебности, гневливости и агрессивности у больных с эпилепсией. Все больные были рандомизированы к получению дополнительно к уже получаемым ПЭП либо ламотриджина, либо леветирацетама, либо плацебо. Доза активного препарата наращивалась до целевой в течение первых 8 нед терапии, после чего в течение еще 12 нед осуществлялось наблюдение за больными (D. Labiner и соавт., 2009).

Авторами этого РКИ было показано, что адьювантное применение как ламотриджина, так и леветирацетама статистически достоверно эффективнее плацебо в устранении враждебности (включая подозрительность), импульсивности, гневливости, раздражительности и агрессивности по шкале Anger-Hostility у больных с эпилепсией. Однако ламотриджин оказался статистически достоверно эффективнее леветирацетама в этом отношении; $p < 0,05$ (D. Labiner и соавт., 2009).

В еще одном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, проведенном в 2011 г., изучали эффективность и безопасность применения ламотриджина в сопоставлении с плацебо у больных с височной эпилепсией и выраженными поведенческими нарушениями (агрессивность, раздражительность, гневливость, импульсивность, враждебность). В этом исследовании принял участие 21 больной височной эпилепсией с упомянутыми выраженными поведенческими нарушениями. В течение 10 нед лечения ламотриджином у больных не только значительно уменьшилось количество и тяжесть припадков височной эпилепсии, но и редуцировались упомянутые нарушения поведения в сопоставлении с плацебо (H. Kato и соавт., 2011).

В частности, в этом исследовании выраженной редукции подверглись импульсивность, физическая и вербальная агрессивность, а также гневливость, раздражительность и враждебность, измеренные по шкале BAQ Total Aggression и ее подшкалам Physical Aggression, Verbal Aggression, Anger и Hostility (H. Kato и соавт., 2011).

В 2013 г. индийскими авторами описан интересный клинический случай больного с коморбидностью эпилепсии и ПРЛ и с документированными ранее тенденциями к самоповреждению, связанными с наличием ПРЛ. Назначение этому больному прегабалина в качестве ПЭП привело к тому, что на фоне вызванных прегабалином опьянения и расторможенности больной нанес себе более 20 симметричных тонких порезов лезвием на предплечье левой руки. Замена прегабалина на ламотриджин и постепенное доведение дозы до 200 мг/сут привели к ремиссии не только по линии эпилептических припадков, но и по линии тенденций к самоповреждению, а также к частичному уменьшению другой симптоматики ПРЛ, такой как импульсивность, раздражительность, агрессивность (V. Tapdon и соавт., 2013).

Авторы, описавшие данный клинический случай, сделали вывод, что назначение ПЭП больным с эпилепсией, коморбидной с ПРЛ, сопровождающимся выраженными тен-

денциями к самоповреждению, должно быть строго дифференцированным и должно учитывать профиль их сопутствующего психотропного действия, в частности, возможную депрессогенность (как, например, для топирама-та), возможное опьяняющее, растормаживающее, эйфоризирующее действие (как для прегабалина) или, наоборот, полезное в контексте коморбидного ПРЛ и тенденций к самоповреждению антидепрессивное, нормотимическое и антиимпульсивное действие (как для ламотриджина); V. Tandon и соавт., 2013.

Пограничное расстройство личности

При целом ряде расстройств личности, в особенности при ПРЛ, весьма характерны такие поведенческие нарушения, как агрессивность, раздражительность, импульсивность, гневливость или злобность, тенденции к самоповреждению и саморазрушению, суицидальные тенденции. Эффективными средствами коррекции этих нарушений при ПРЛ, согласно исследованиям, являются нормотимики, и в особенности наиболее антидепрессивный из них – ламотриджин (S. Stahl, 2013, P. Ruiz, 2017).

Так, еще в 1998 г. известные специалисты по аффективной патологии О. Pinto, Н. Akiskal описали серию из 8 клинических случаев пациентов с ПРЛ, которое сопровождалось раздражительностью, агрессивностью, аффективной лабильностью, тенденциями к самоповреждению, импульсивностью, в том числе – с выраженным эпизодическим импульсивным, неконтролируемым влечением к алкоголю или к случайным сексуальным контактам (О. Pinto, Н. Akiskal, 1998).

У 3 из 8 описанных этими авторами пациентов ламотриджин, назначенный в дозах от 75 до 300 мг/сут, привел к полному купированию упомянутых поведенческих нарушений, у остальных – к значительному их уменьшению (О. Pinto, Н. Akiskal, 1998).

Позже в одном 8-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, опубликованном в 2005 г., изучали эффективность и безопасность применения ламотриджина в краткосрочной терапии поведенческих нарушений у женщин с ПРЛ в сопоставлении с плацебо. В этом исследовании приняли участие 24 пациентки с ПРЛ. Авторами было показано, что применение ламотриджина ассоциировалось со статистически достоверным ($p < 0,01$) снижением агрессивности, раздражительности, гневливости, враждебности, импульсивного и самоповреждающего поведения в сравнении с плацебо. В частности, отмечались улучшения по подшкалам State-Anger (агрессия, зависящая от текущего состояния психики), Trait-Anger («характерологическая», или личностная, агрессия, не зависящая от текущего состояния психики), Anger-Out (внешние проявления злости или гнева), Anger-Control (способность контролировать гнев) шкалы STAXI (K. Tritt и соавт., 2005).

В другом, более позднем, двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2008 г. также изучались эффективность и безопасность применения ламотриджина в терапии упомянутых поведенческих нарушений у женщин с ПРЛ, но уже в долгосрочном режиме. В группу активного лечения вошли 18 женщин с ПРЛ, которые получали ламотриджин в течение 18 мес. Столько же женщин с ПРЛ составили группу контроля, получавшую плацебо в течение такого же срока. Авторами было показано, что ламотриджин статистически достоверно эффективнее плацебо в купировании поведенческих нарушений у женщин с ПРЛ и сохраняет свою эффективность на протяжении всего срока исследования (т.е. по крайней мере в течение 18 мес). Они сделали вывод, что ламотриджин является эффективным и безопасным средством длительного лечения поведенческих нарушений у женщин с ПРЛ (P. Leiberich и соавт., 2008).

В том же 2008 г. опубликован клинический случай 26-летнего мужчины с ПРЛ, коморбидным с дисморфофобией, депрессией и выраженной агрессивностью, раздражительностью, импульсивностью, гневливостью, тенденциями к самоповреждению. Этому мужчине был назначен ламотриджин с доведением дозы до 200 мг/сут. Уже в первые 4 нед терапии у этого пациента отмечалась выраженная редукция не только депрессивных и дисморфофобических проявлений, но и частоты и тяжести эпизодов самоповреждения, а также импульсивности, раздражительности, агрессивности, гневливости, в частности баллов по шкале Overt Aggression Scale (Z. Pavlovic, 2008).

В 2009 г. в еще одном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ изучали эффективность и безопасность краткосрочного применения ламотриджина по сравнению с плацебо в уменьшении импульсивности, агрессивности, раздражительности и аффективной лабильности у пациентов с ПРЛ. В это исследование вошли 28 пациентов с ПРЛ и выраженными поведенческими нарушениями. Авторы показали, что пациенты, получавшие ламотриджин, имели статистически достоверно ($p = 0,001$) значительно более низкие показатели шкалы агрессивности и раздражительности Overt Aggression Scale и шкалы импульсивности ZAN-BPD к концу исследования, чем пациенты из контрольной группы, получавшие плацебо (D. Reich и соавт., 2009).

Авторы этого исследования сделали вывод, что ламотриджин является эффективным и безопасным средством устранения аффективной лабильности, раздражительности, агрессивности и импульсивности, характерных для пациентов с ПРЛ (D. Reich и соавт., 2009).

Органические поражения центральной нервной системы

В 2003 г. опубликовано описание клинического случая, в котором ламотриджин показал эффективность в купировании гневливости, агрессивности, раздражительности и импульсивности у 40-летнего мужчины с посттравматической энцефалопатией, развившейся после перенесенной черепно-мозговой травмы (A. Pachet и соавт., 2003).

В 2016 г. опубликован систематический обзор, в котором указывается, что ламотриджин положительно зарекомендовал себя при лечении острого психомоторного возбуждения, гневливости, раздражительности и агрессивности после перенесенной черепно-мозговой травмы (W. Whiting и соавт., 2016).

Дементные состояния разного генеза

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ от 2003 и 2005 гг. было показано, что назначение ламотриджина больным с разными формами деменции (в общей сложности 46 человек) приводит к статистически достоверному купированию агрессивности, раздражительности, гневливости, психомоторного возбуждения, по сравнению с плацебо. Средняя доза ламотриджина в первом исследовании составила 191 мг/сут, во втором – 192,5 мг/сут (A. Berkowitz, M. Semenchuk, 2003, J. Aulakh и соавт., 2005).

Эти данные позднее подтвердились в другом аналогичном РКИ от 2009 г., где ламотриджин также оказался эффективным и безопасным средством купирования ряда поведенческих нарушений (психомоторное возбуждение, раздражительность, агрессивность, гневливость) у больных с различными формами старческой деменции (B. Ng и соавт., 2009).

Позднее, уже в 2016 г., были опубликованы данные еще одного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, посвященного изучению эффективности и безопасности применения ламотриджина в купировании поведенческих

нарушений (психомоторное возбуждение, раздражительность, агрессивность, гневливость) у пациентов с болезнью Альцгеймера. В этом РКИ участвовали 40 пациентов с болезнью Альцгеймера и выраженными поведенческими нарушениями (H. Suzuki, K. Gen, 2016).

Авторы этого исследования сумели показать, что значение ламотриджина ассоциируется со статистически достоверным ($p < 0,05$) снижением выраженности поведенческих нарушений, в частности психомоторного возбуждения, раздражительности и агрессивности, по сравнению с плацебо по шкале ажитации NPI. Они сделали вывод, что ламотриджин является эффективным и безопасным средством купирования психомоторного возбуждения, раздражительности и агрессивности при болезни Альцгеймера (H. Suzuki, K. Gen, 2016).

Отдельно следует упомянуть, что важным преимуществом применения ламотриджина для купирования психомоторного возбуждения, раздражительности и агрессивности у дементных больных перед традиционным применением антипсихотиков в этих же целях является отсутствие при его применении повышения смертности, сокращения продолжительности жизни этой категории больных, отсутствие у ламотриджина склонности вызывать экстрапирамидные, сердечно-сосудистые и метаболические осложнения, характерные для терапии антипсихотиками и особенно опасные у пожилых дементных больных (S. Stahl, 2013).

Тревожные расстройства

Противотревожная активность ламотриджина была впервые отмечена при его применении в лечении пациентов с эпилепсией и коморбидной тревожностью. Так, в 2004 г. авторы одного открытого исследования изучали эффективность и безопасность адьювантного применения ламотриджина при терапевтически резистентных формах эпилепсии как в купировании собственно эпилептических припадков, так и в уменьшении коморбидной тревожной и депрессивной симптоматики. В это исследование вошли 56 пациентов с терапевтически резистентными формами эпилепсии. Всем им был в дополнение к ранее получаемым ПЭП назначен ламотриджин. Авторы сумели показать, что адьювантное назначение ламотриджина приводит не только к улучшению контроля основного заболевания (уменьшению частоты и тяжести эпилептических припадков), но и к значительной редукции или полному купированию коморбидной тревожной и депрессивной симптоматики, измеренной по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона (HAM-D и HAM-A), и к редукции сопряженного с тревогой избегающего поведения (Z. Martiņovič и соавт., 2004).

В 2008 г. были опубликованы результаты еще одного 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, в котором также изучали противотревожную активность ламотриджина, а именно – эффективность и безопасность добавления его к литию, в сопоставлении с добавлением плацебо, при лечении различных ТР, в ситуации их коморбидности с БАР или РБС (G. Maina и соавт., 2008).

Авторами этого РКИ было показано, что добавление к литию ламотриджина в дозах от 50 до 200 мг/сут приводит не только к статистически достоверному улучшению профилактики аффективных фаз обоего знака (особенно депрессивных) и к улучшению качества и продолжительности ремиссий, но и к статистически достоверной редукции коморбидной тревожности или симптоматики коморбидных ТР, и к уменьшению связанного с тревожностью избегающего поведения по сравнению с добавлением плацебо (G. Maina и соавт., 2008).

В 2009 г. описаны два клинических случая успешного применения ламотриджина в лечении пациентов с БАР II

типа, выраженной коморбидной тревожностью и ОКР. В описанных двух случаях применение ламотриджина привело не только к эффективной профилактике аффективных фаз, но и к значительной редукции тревожности, исчезновению избегающего поведения, ослаблению защитных ритуалов ОКР (L. Bisol, D. Lara, 2009).

В 2010 г. опубликована серия из 4 клинических случаев пациентов с тяжелым, полирезистентным паническим расстройством (ПР), выраженной агорафобией и упорным, систематическим избегающим поведением, без какой-либо коморбидности с БАР или РБС. В этих случаях ламотриджин, назначенный в дозе 200 мг/сут на протяжении 14 нед (у 3 пациентов – в качестве потенцирующего агента к ранее назначенной терапии, у 1 пациента – в качестве монотерапии, в связи с плохой переносимостью нескольких ранее назначавшихся антидепрессантов), привел к значительной редукции тревожности, панических атак, выраженности агорафобии и избегающего поведения. Интересно, что наиболее значительным улучшение оказалось именно у пациента, получавшего монотерапию ламотриджином (V. Masdrakis и соавт., 2010).

В 2011 г. один из наших коллег, Илья Игоревич Антипин, поведал нам об интересном случае, когда назначение ламотриджина 200 мг/сут пациенту с эпилепсией и коморбидным социальным ТР (СТР) привело к глубокой редукции симптоматики СТР, прекращению избегания пациентом разных социальных ситуаций. По описанию коллеги, «у пациента словно бы постепенно пропали все его комплексы, тревоги и страхи по поводу социальных взаимодействий и того, как его воспринимают в обществе» (И.И. Антипин, личное сообщение, 2011).

Авторам из собственной практики также известно немало количество случаев, когда ламотриджин у пациентов с коморбидностью эпилепсии или БАР с теми или иными ТР, например СТР или паническим расстройством, приводил не только к уменьшению количества эпилептических припадков или к профилактике аффективных фаз соответственно, но и к значительной редукции тревоги, и к прекращению или уменьшению избегающего поведения (избегания социальных ситуаций при СТР, агорафобии или транспортной фобии при паническом расстройстве). Этот феномен, безусловно, заслуживает того, чтобы эффективность ламотриджина при различных ТР была изучена в формате РКИ как у пациентов с коморбидной эпилепсией или БАР, так и без таковых коморбидностей.

В ретроспективном обзоре, опубликованном в 2014 г., было показано, что ламотриджин способствует не только стабилизации настроения, уменьшению аффективной лабильности и депрессивной симптоматики у больных депрессиями со смешанными признаками по DSM-5 (depression with mixed features, т.е. у пациентов, страдающих депрессиями с наличием отдельных признаков мании или гипомании в клинической картине депрессивного синдрома), но и редукции коморбидной тревожности или симптоматики коморбидных ТР и спянного с тревогой избегающего поведения (R. Bowen и соавт., 2014).

Посттравматическое стрессовое расстройство

В 1999 г. было проведено пилотное 12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, посвященное изучению эффективности и безопасности применения ламотриджина в сопоставлении с плацебо при лечении ПТСР. В этом исследовании участвовали в общей сложности 15 пациентов с диагнозом ПТСР, поставленным согласно критериям DSM-IV. Все они были рандомизированы к получению либо ламотриджина, либо плацебо на протяжении 12 нед. Ламотриджин начинали с дозы 25 мг/сут и постепенно, увеличивая каждые 1–2 нед, доводили до максимально переносимой данным конкретным пациентом

дозы либо до достижения максимально разрешенной, согласно инструкции, дозы ламотриджина при монотерапии (500 мг/сут) по меньшему из двух чисел (M. Hertzberg и соавт., 1999).

Авторы упомянутого выше РКИ сумели показать, что в группе принимавших ламотриджин наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,01$) значительное снижение выраженности не только депрессивной и тревожной симптоматики, но и таких специфических симптомов ПТСР, как избегающее поведение, психическая анестезия (притупление эмоций), деперсонализация и дереализация, навязчивое повторное переживание психотравмирующей ситуации, раздражительность по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Они пришли к выводу, что ламотриджин является эффективным и безопасным средством лечения ПТСР, в том числе избегающего поведения и раздражительности, связанных с ПТСР (M. Hertzberg и соавт., 1999).

В 2011 г. описан интересный клинический случай пациента с коморбидностью ПТСР и эпилепсии. В этом случае монотерапия ламотриджином оказалась высокоэффективной не только в лечении эпилепсии, но и в лечении коморбидного с ней ПТСР, и в устранении избегающего поведения, связанного с наличием ПТСР. Описанный авторами пациент был 35-летним мужчиной, страдавшим эпилепсией. После трагической гибели жены у пациента развилось ПТСР, сопровождавшееся, в частности, такими симптомами, как психомоторное возбуждение, страх, тревога, раздражительность, внутреннее напряжение, и выраженным избегающим поведением (избеганием всего, что могло бы хотя бы отдаленно напомнить о катастрофе). Этому пациенту был назначен ламотриджин, доза которого постепенно увеличивалась каждые 2 нед до достижения 500 мг/сут. Затем в течение последующих 2 мес доза ламотриджина была постепенно снижена до поддерживающей (200 мг/сут). Наряду с купированием эпилептических припадков у больного полностью купировалась вся тревожная и депрессивная симптоматика ПТСР, значительно редуцировалось избегающее поведение (D. Sepi -Grahovac и соавт., 2011).

В 2013 г. описан интересный клинический случай пациента с полирезистентной формой посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), у которого в клинической картине заболевания агрессивность, импульсивность и раздражительность преобладали над другими типичными симптомами этого заболевания, такими как тревожность, избегающее поведение или ночные кошмары. Назначение этому пациенту ламотриджина привело к купированию раздражительности, импульсивности и агрессивного поведения наряду с улучшением остальной симптоматики ПТСР (D. Kozarić-Kovačić, M. Eterović, 2013).

В 2014 г. A. Kishimoto и соавт. описали интересный клинический случай 15-летней японской девушки, которой согласно критериям МКБ-10 были поставлены сразу несколько коморбидных диагнозов – смешанное тревожно-депрессивное расстройство, психосоматическое (соматоформное болевое) расстройство и ПТСР. Эта девушка в школе подвергалась систематическому преследованию, дразнению, оскорблениям и унижениям со стороны одноклассников. Данная ситуация привела к тому, что пациентка, наряду с симптомами депрессии и тревоги, стала испытывать выраженные психосоматические симптомы (головные боли, боли в животе, боли в спине, поносы), а также бессонницу, кошмары, повторяющиеся навязчивые воспоминания о психотравмирующих ситуациях, в которых она подвергалась травле, насмешкам, унижениям или оскорблениям. У нее также развилось выраженное избегание школы, несмотря на перевод в другую школу, где она с такими проблемами не сталкивалась. При этом проявление

в тот или иной день соматических симптомов, таких как головная боль, боль в спине или боль в животе, для родителей девушки служило веской причиной разрешить ей не посещать школу в этот день (психическое состояние девушки в качестве уважительной причины ими не рассматривалось); A. Kishimoto и соавт., 2014.

После длительных безуспешных попыток лечения этой девушки, включавших в себя применение как различной психофармакотерапии, так и психотерапии, упомянутые специалисты решили добавить ламотриджин в начальной дозе 25 мг/сут для потенцирования прегабалина (450 мг/сут). Уже на этой дозе навязчивые воспоминания о пережитых психотравмирующих обстоятельствах, ночные кошмары на эту тему и эпизоды более уменьшились на 50% всего за 2 нед. Дальнейшее постепенное наращивание дозы ламотриджина до 50 мг/сут и далее вплоть до целевой дозы 200 мг/сут привело к полной ремиссии в течение 3 нед после достижения целевой дозы всей симптоматики как тревоги, депрессии и ПТСР, так и соматоформного болевого синдрома, включая навязчивые воспоминания о психотравмирующих обстоятельствах, кошмары на эту тему, эпизоды более в животе, головных болей и болей в спине, и к прекращению избегания пациенткой школы (A. Kishimoto и соавт., 2014).

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой

При синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) или без таковой одними из ключевых симптомов являются наряду с гиперактивностью и невнимательностью также импульсивность и нарушения самоконтроля, в том числе контроля влечений. Нередко при СДВГ присутствуют также раздражительность и/или агрессивность, гневливость, тенденции к тому или иному девиантному поведению, вплоть до нередкой коморбидности СДВГ с оппозиционно-вызывающим или кондуктивным расстройством поведения у детей и подростков, или с антисоциальным расстройством личности у взрослых (S. Stahl, 2013, S. Weissenberger и соавт., 2017, P. Ruiz, 2017).

Кроме того, СДВГ также с повышенной частотой оказывается коморбидным с депрессивными и/или тревожными расстройствами, БАР или РБС, эпилепсией. У подростков и у взрослых, страдающих СДВГ, видимая двигательная гиперактивность, столь характерная для детей с СДВГ, уменьшается или даже полностью исчезает, но ее эквивалентом становятся специфическое внутреннее напряжение, неспособность расслабиться, беспокойство или повышенная тревожность, даже при отсутствии явной коморбидности с тревожными расстройствами. Характерно, что эти беспокойство, внутреннее напряжение и тревожность, возникающие у подростков и взрослых в рамках собственно СДВГ как эквивалент двигательной гиперактивности у детей, устраняются не анксиолитиками и антидепрессантами, а только препаратами, специфически эффективными при СДВГ: атомоксетином, психостимуляторами и т.п. (S. Stahl, 2013, P. Ruiz, 2017).

Все сказанное создает теоретические предпосылки для изучения эффективности ламотриджина при СДВГ. Показано, что ламотриджин за счет оказываемого им влияния на глутаматергическую нейротрансдукцию и ковенно – на дофаминергическую и норадренергическую нейротрансдукцию (т.е. на те виды нейротрансдукции, которые понижены при СДВГ и которые усиливаются психостимуляторами, бупропионом и др.), может быть эффективным в устранении ряда симптомов СДВГ, в частности импульсивности, пониженного самоконтроля, раздражительности, агрессивности, тенденций к оппозиционно-вызывающему, антисоциальному или иному девиантному поведению (M. Trimble, C. Cull, 1988, P. Uvebrant, R. Bauzien, 1994, W. Morton, G. Stoc-

ktion, 2000).

Так, в ретроспективном анализе, проведенном в 2004 г., показано, что ламотриджин может быть эффективен в устранении некоторой части симптоматики СДВГ, в частности такой, как импульсивность, раздражительность, агрессивность, аффективная лабильность, гиперактивность, плохой контроль влечений. Особенно эффективным применение ламотриджина при СДВГ оказывалось в тех случаях, когда СДВГ был коморбиден с БАР или РБС, либо с ПРЛ. Однако эффект наблюдался и у пациентов с «чистым», не осложненным коморбидностями СДВГ (G. Preston и соавт., 2004).

Данные об эффективности ламотриджина в устранении симптоматики СДВГ подтвердились и в более позднем ретроспективном анализе, проведенном в 2014 г. В этом исследовании было показано, что у 77,5% из тех подростков 13–17 лет с БАР или РБС и наличием коморбидного СДВГ, которым для лечения основного заболевания (БАР или РБС) назначался ламотриджин, наблюдалось наряду с улучшением симптоматики основного заболевания, стабилизацией настроения также уменьшение симптоматики коморбидного СДВГ (в частности, импульсивности, раздражительности, гиперактивности, пониженного самоконтроля, аффективной лабильности). Средняя доза ламотриджина, применявшаяся у этих больных, составляла 125,6±47,8 мг (диапазон от 25 до 250 мг); В. Öncü и соавт., 2014.

И, наконец, в 2017 г. было проведено пилотное РКИ, посвященное изучению эффективности терапии ламотриджином при СДВГ, коморбидном с эпилепсией, в отношении уменьшения симптоматики СДВГ (S. Nan и соавт., 2017).

В это исследование вошли 90 детей (средний возраст 9,1±3,4 года) с эпилепсией и коморбидным СДВГ. Начальная доза ламотриджина составляла 1 мг/кг в сутки (максимум 25 мг/сут в течение первых 2 нед) и увеличивалась на 1 мг/кг каждые 2 нед до достижения максимальной дозы 7 мг/кг в сутки. При этом было убедительно показано, что ламотриджин не только нормализует электроэнцефалограмму и предотвращает эпилептические приступы у детей, но и статистически достоверно ($p<0,001$) уменьшает такую симптоматику коморбидного СДВГ, как гиперактивность, импульсивность, раздражительность, агрессивность, пониженный самоконтроль, расторможенность влечений (S. Nan и соавт., 2017).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра Классическое ОКР

В 2010 г. была опубликована серия клинических случаев, продемонстрировавших положительный терапевтический эффект адъювантного назначения ламотриджина при резистентных к стандартной терапии формах ОКР (O. Uzun и соавт., 2010).

В 2012 году A. Bruno и соавт. провели 16-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, посвященное изучению эффективности и безопасности адъювантного назначения ламотриджина при ОКР, резистентном к стандартной терапии. В этом РКИ участвовали 40 пациентов с формами ОКР, резистентными к не менее чем трем попыткам стандартного лечения (серотонинергическими антидепрессантами и антипсихотиками, при этом одним из испробованных и не давших достаточного антикомпульсивного эффекта антидепрессантов обязательно должен был быть кломипрамин как наиболее активный при ОКР препарат). Все пациенты были рандомизированы к дополнительной терапии либо ламотриджином, либо плацебо. К концу 16-недельного периода исследования среднее уменьшение показателей шкалы Йеля-Брауна тяжести ОКР (Y-BOCS) было статистически достоверно ($p=0,003$)

значительно более выраженным, чем в контрольной группе, получавшей в дополнение к стандартной терапии плацебо (A. Bruno и соавт., 2012).

В 2015 г. опубликован ретроспективный анализ историй болезни и лечения 22 взрослых пациентов с ОКР, резистентных к стандартной терапии, у которых терапевтический эффект и, в частности, существенную редукцию компульсивного поведения вызвало именно добавление к терапии ламотриджина (A. Hussain и соавт., 2015).

Данные, полученные A. Bruno и соавт. в упоминавшемся РКИ от 2012 г., недавно были подтверждены в еще одном, более свежем (от 2016 г.) и более крупном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, также посвященном изучению эффективности и безопасности адъювантного назначения ламотриджина при ОКР, резистентном к стандартной терапии. К концу 12-недельного периода исследования в группе пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии ламотриджин, наблюдалось статистически достоверное ($p=0,007$) значительно большее снижение среднего балла по шкале Йеля-Брауна (Y-BOCS), чем в контрольной группе, получавшей плацебо (M. Khalkhali и соавт., 2016).

В том же 2016 г. была опубликована еще одна серия клинических случаев ОКР, резистентного к стандартной терапии, в которой долгожданный терапевтический эффект принесло именно добавление к стандартной терапии ламотриджина (A. Naguy и соавт., 2016).

Трихотилломания

Трихотилломания (ТТМ) – это одно из типичных расстройств обсессивно-компульсивного спектра (РОКС), проявляющееся навязчивым, компульсивным стремлением к выдергиванию волос, обычно на голове (но не только и не обязательно именно на ней). ТТМ считается относительно редким психическим расстройством и поэтому менее изучена, чем «классическое» ОКР. Менее изучены и вопросы ее лечения. Многие в этой области делается без строгой доказательной базы, лишь на основании феноменологического сходства ТТМ с «классическим» ОКР и нередкого наличия положительного ответа симптоматики ТТМ на традиционное для ОКР лечение (серотонинергическими антидепрессантами и антипсихотиками). Между тем число пациентов, на самом деле страдающих от ТТМ, скорее всего, гораздо больше, чем число обращающихся с этой проблемой к врачам. Многие пациенты с ТТМ не обращаются к врачам из-за ложного стыда и стеснения (M. Moretti, 2008).

Значительная часть пациентов с ТТМ не отвечают или в недостаточной степени отвечают на стандартную для всех РОКС терапию первой линии (серотонинергические антидепрессанты и антипсихотики) либо не переносят или плохо переносят их. По некоторым данным, такая резистентность к стандартной терапии при ТТМ встречается даже чаще, чем при «классическом» ОКР. Это заставляет специалистов искать другие, альтернативные способы лечения ТТМ или способы преодоления резистентности ТТМ к стандартной терапии. Одним из таких способов является применение антиглутаматергических агентов в дополнение к стандартной терапии или вместо нее. Так, в 2008 г. опубликован обзор, в котором демонстрируются возможная терапевтическая польза и безопасность применения ламотриджина при резистентных формах ТТМ (M. Moretti, 2008).

Экскориативное расстройство (навязчивое расцарапывание кожи)

Экскориативное расстройство характеризуется навязчивым, компульсивным влечением к повторяющемуся, многократному расцарапыванию кожи. Это приводит к ее

повреждениям вплоть до образования незаживающих ранок (J. Grant и соавт., 2010).

Ламотриджин уменьшает возбуждающую глутаматергическую нейротрансмиссию, исходящую из медиальной префронтальной коры к центрам вознаграждения и удовольствия в прилежащем ядре – nucleus accumbens. Благодаря этому своему свойству он может уменьшить патологическое вознаграждение и удовольствие, испытываемое больным при расцарапывании кожи и, таким образом, потенциально может оказаться эффективным в лечении эксцентричного расстройства (M. Frye и соавт., 2007).

В одном 12-недельном пилотном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2001 г., посвященном изучению эффективности и безопасности применения ламотриджина (200 мг/сут) в лечении эксцентричного расстройства, приняли участие 24 пациента с этим расстройством. К концу 12-недельного периода лечения у 67% пациентов, получавших ламотриджин, наблюдалось значительное уменьшение симптомов эксцентричного расстройства по сравнению с получавшими плацебо (B. Cullen и соавт., 2001).

Однако в другом, более позднем (от 2010 г.) 12-недельном двойном слепом РКИ по изучению эффективности и безопасности применения ламотриджина в терапии эксцентричного расстройства, в котором участвовали 32 пациента, авторы не смогли показать статистически достоверного отличия ламотриджина (в дозах от 12,5 до 300 мг/сут) от плацебо, хотя и зарегистрировали числовой тренд в пользу возможной эффективности ламотриджина (J. Grant и соавт., 2010).

Авторы обзора, посвященного изучению эффективности и безопасности применения различных антиглутаматергических агентов (не только ламотриджина) в терапии различных РОКС, объясняют эти различия в результатах упомянутых двух РКИ малой выборкой больных, а также различиями в методологии, в частности использованием в одном исследовании фиксированной и достаточно большой дозы ламотриджина 200 мг/сут, а в другом – гибкой от 12,5 до 300 мг/сут (M. Olive и соавт., 2012).

Сами же авторы этого обзора полагают, что ламотриджин при эксцентричном расстройстве, вероятно, эффективен, и указывают, что для этого РОКС доказательная база ламотриджина в любом случае больше, чем для некоторых других, еще менее изученных, таких как клептомания или пиромания (M. Olive и соавт., 2012).

Расстройства пищевого поведения

Импульсивность наряду с повышенной тревожностью, склонностью к депрессиям, аффективной лабильностью, пониженной устойчивостью к стрессам и тенденцией к «заеданию тревоги, стресса или плохого настроения», совместно играют большую роль также в этиологии и патогенезе некоторых расстройств пищевого поведения (РПП), в частности нервной булимии и компульсивного переедания (M. Trunko и соавт., 2017).

Достоверно установленная эффективность ламотриджина в уменьшении импульсивности и тревожности, аффективной лабильности, депрессии и в повышении устойчивости к стрессам при целом ряде других психических заболеваний послужила основанием для авторов одного интересного открытого исследования, опубликованного в 2017 г., изучить эффективность ламотриджина в купировании эпизодических неконтролируемых импульсивных позывов к перееданию или к «заеданию тревоги, стресса или плохого настроения» у женщин с нервной булимией или компульсивным перееданием. В этом исследовании приняли участие 9 женщин с указанными РПП (M. Trunko и соавт., 2017).

Показано, что назначение ламотриджина в средней дозе 161,1±48,6 мг/сут на протяжении 8 нед привело к стати-

стически достоверному ($p < 0,01$) снижению не только аффективной лабильности, раздражительности, выраженности депрессивной и тревожной симптоматики, но и к снижению импульсивности, в частности к лучшему контролю импульсивных позывов к перееданию или к «заеданию тревоги, стресса или плохого настроения» (M. Trunko и соавт., 2017).

Зависимость от алкоголя или психоактивных веществ

Зависимость от алкоголя или психоактивных веществ (ПАВ) имеет многочисленные феноменологические сходства с РПП, ОКР и РОКС, в частности такие, как потеря контроля над количеством и частотой потребления того или иного ПАВ, повторяющееся компульсивное употребление этого ПАВ, постепенное возрастание частоты и количества употребления ПАВ по мере прогрессирования заболевания (подобно постепенному возрастанию частоты и интенсивности, например, навязчивого мытья рук или расцарапывания кожи, или эпизодов компульсивного переедания при РПП), повторные неудачные попытки усилием воли прекратить или сократить употребление ПАВ, продолжение употребления ПАВ, несмотря на негативные последствия для здоровья или социального функционирования – подобно продолжению навязчивого мытья рук невзирая на появление контактного дерматита (M. Olive и соавт., 2012).

Относительно специфическим для зависимости от алкоголя или от ПАВ является феномен постепенного роста толерантности к алкоголю или к употребляемому ПАВ и/или появление симптомов синдрома отмены алкоголя или ПАВ – абстинентного синдрома (M. Olive и соавт., 2012).

Поскольку в развитии компульсивного влечения к употреблению алкоголя или ПАВ играет роль глутаматергическая система и поскольку ламотриджин и некоторые другие антиглутаматергические агенты проявляют эффективность в редукции других форм компульсивного поведения, то неудивительно, что ламотриджин привлек внимание и в качестве потенциально полезного средства для лечения зависимости от алкоголя или ПАВ (M. Olive и соавт., 2012).

Зависимость от психоактивных веществ

Ряд недавних клинических исследований показал, что ламотриджин эффективен в снижении тяги к психостимуляторам (кокаину, амфетамину) и уменьшает их потребление (A. Margolin и соавт., 1998, E. Brown и соавт., 2003, 2006, S. Berger и соавт., 2005, Z. Pavlovic, 2011). Интересно, что ламотриджин не уменьшает субъективный эйфоризирующий эффект кокаина или амфетамина, как это происходит, например, при применении налтрексона для лечения опиоидной и алкогольной зависимости или при применении лития для лечения алкогольной зависимости (L. Wintner и соавт., 2000).

В другом сообщении описана эффективность ламотриджина при злоупотреблении летучими растворителями – ингалянтами (Y. Shen, 2006).

Алкогольная зависимость

Алкогольная зависимость (АЗ) отличается от других видов зависимости от ПАВ, в частности как раз тем, что именно для АЗ наиболее строго доказано вовлечение глутаматергической системы в ее патогенез. Это обусловлено, в частности, тем, что этанол, будучи очень простым низкомолекулярным веществом, связывается – хотя и неспецифически, т.е. с низким аффинитетом – с большим количеством различных нейрорецепторов, включая ГАМК-рецепторы (позитивный аллостерический модулятор), NMDA-глутаматергические рецепторы (негативный аллостерический модулятор), адренергические и другие рецепторы (S. Stahl, 2013).

Относительно низкая органная токсичность этанола позволяет употреблять его в таких дозах, при которых взаимодействие с этими рецепторами, несмотря на его низкую аффинность к ним, становится клинически значимым и приводит к опьяняющему и эйфоризирующему эффекту, который и является причиной формирования АЗ (S. Stahl, 2013).

Столь широкий рецепторный профиль этанола приводит к выраженным нарушениям во многих нейромедиаторных системах при его употреблении и при зависимости от него, в том числе к нарушениям в глутаматергической системе. Акампрокат является антиглутаматергическим средством, достоверно уменьшающим тягу к алкоголю и официально одобренным FDA для лечения АЗ, и единственным антиглутаматергиком, получившим когда-либо официальное одобрение FDA для лечения любой формы зависимости от ПАВ, что еще раз подчеркивает роль глутаматергической системы в патогенезе именно АЗ (S. Stahl, 2013).

В свете всего сказанного неудивительно, что и другие антиглутаматергические агенты, в частности ламотриджин, привлекли внимание специалистов в качестве потенциальных перспективных средств лечения АЗ.

В 2005 г. одна группа авторов описали серию из трех клинических случаев пациентов с терапевтически резистентной шизофренией (резистентной в том числе и к монотерапии клозапином) и с коморбидной АЗ. Поскольку уже давно было известно, что ламотриджин специфически потенцирует антипсихотическое действие именно клозапина при терапевтической резистентной шизофрении, то этим пациентам был назначен ламотриджин в дополнение к клозапину для усиления действия последнего на симптоматику шизофрении. Неожиданно для самих себя авторы отметили, что у этих пациентов также снизилась компульсивная тяга к алкоголю и снизилось его потребление (A. Kalyoncu и соавт., 2005).

В 2006 г. другая группа авторов в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ показали, что ламотриджин эффективно уменьшает компульсивную тягу к алкоголю и связанные с ней поведенческие нарушения при АЗ, коморбидной с БАР I или II типа. В этом исследовании приняли участие 28 пациентов с БАР I или II типа и коморбидной АЗ. Все они были рандомизированы к получению в дополнение к ранее принимаемой терапии либо ламотриджина (в дозах от 100 до 300 мг/сут), либо плацебо (G. Rubio и соавт., 2006).

Авторы упомянутого РКИ показали, что добавление ламотриджина к ранее принимаемой терапии не только приводит к уменьшению текущей депрессивной симптоматики и улучшению профилактики фаз обоюбого знака при БАР, но и статистически достоверно ($p < 0,01$) уменьшает компульсивную тягу к алкоголю, измеренную по шкале Severity of Alcohol Dependence Scale, по сравнению с применением плацебо (G. Rubio и соавт., 2006).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, ламотриджин помимо своего общеизвестного противосудорожного, профилактического нормотимического и «острого» антидепрессивного действия также обладает широким спектром нормализующего действия на различные поведенческие нарушения, такие как агрессивность, раздражительность, дисфоричность, гневливость или злобность, импульсивность, суицидальное или саморазрушительное поведение, а также на тревожное и избегающее поведение, чрезмерную стеснительность, скованность, «зажатость» в социальных ситуациях и на проявления компульсивного поведения, в том числе такие, как патологическая тяга к алкоголю и ПАВ.

Способность ламотриджина корректировать указанные поведенческие нарушения проявляется при самых различных психических расстройствах: не только при его официальных инструкционных показаниях – эпилепсии, РБС и ТРД, но также и при различных ТР, при ОКР и РОКС, при СДВГ, РАС, дементных состояниях, при ПРЛ, ПТСР и др.

Важным преимуществом применения ламотриджина для коррекции поведенческих нарушений перед традиционным для России и стран СНГ применением в этих целях антипсихотиков (например, таких, как перидазин), является то, что ламотриджин, в отличие от антипсихотиков, не вызывает экстрапирамидных побочных явлений и акатизии, не повышает пролактин в крови, не вызывает сексуальных дисфункций, ангедонии, первичной нейролептической дисфории или нейролептических депрессий, вторичной негативной симптоматики (нейролептикиндукцированного дефицитарного синдрома, в частности апатии и абулии), не обладает выраженным седативным действием (не вызывает сонливости и вялости), не нарушает когнитивного функционирования больных, а, напротив, склонен его улучшать. В отличие от многих антипсихотиков, ламотриджин также не вызывает повышения аппетита, прибавки массы тела и метаболических нарушений. Применение ламотриджина для коррекции поведенческих нарушений у дементных больных, в отличие от применения антипсихотиков, не ассоциируется с повышением смертности или сокращением ожидаемой продолжительности жизни.

Кроме того, ламотриджин, в отличие от антипсихотиков, обладает более широким спектром воздействия на различные поведенческие нарушения, влияя не только на такие традиционные для антипсихотиков мишени, как агрессивность, раздражительность, импульсивность, злобность или гневливость, а также компульсивное поведение, но и на проявления тревожного и избегающего поведения, чрезмерной стеснительности, скованности или зажатости в социальных ситуациях.

Преимуществом применения ламотриджина для коррекции поведенческих нарушений перед применением в этих же целях ряда других ПЭП, таких как вальпроаты, карбамазепин, топирамат, являются его малая токсичность и хорошая переносимость, высокая комплаентность к нему больных, малое количество серьезных побочных эффектов, отсутствие у него органной токсичности (гепато- и гематотоксичности, свойственной вальпроатам и карбамазепину, когнитивной токсичности и способности повышать риск образования камней в почках, свойственной топирамату, и т.д.).

Практически единственными серьезными побочными эффектами ламотриджина, ограничивающими возможности его широкого применения в коррекции различных поведенческих нарушений, являются иногда возникающая кожная сыпь и зуд и редкое развитие при терапии им синдрома Лайелла или синдрома Стивенса–Джонсона. Однако этот риск можно минимизировать при осторожном, медленном наращивании дозы ламотриджина со строгим соблюдением инструкции по дозированию, избегании солнечного облучения кожи в период наращивания дозы и внимательном наблюдении за больным.

Литература/References

1. Amann B, Pantel J, Grunze H et al. Anticonvulsants in the treatment of aggression in the demented elderly: an update. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009; 5: 14.
2. American Psychiatry Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders 5th edn. (DSM-5)* Washington DC: American Psychiatry Association; 2013.
3. Aulakh JS, Hawkins JW, Atwal HS et al. Tolerability and effectiveness of lamotrigine in complex elderly patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18 (1): 8–11.

4. Berger SP, Winbusen TM, Somoza EC et al. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction* 2005; 100 (Suppl. 1): 58–67.
5. Berkowitz AL, Semencuk M. Effectiveness and tolerability of lamotrigine for acute agitation and aggression in dementia. 16th Annual Meeting American Association for Geriatric Psychiatry, Honolulu, Hawaii, 2003.
6. Betchel NT, Saadabadi A. Lamotrigine. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017–2018.*
7. Bisol LW, Lara DR. Improvement of obsessive-compulsive disorder with divalproex and lamotrigine in two patients with bipolar II disorder. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42 (1): 37–9.
8. Bowden CL, Mitchell P, Suppes T. Lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (Suppl. 4): S113–S117.
9. Bowden CL, Singh V. Lamotrigine (Lamictal IR) for the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (17): 2565–71.
10. Bowen RC, Balbuena L, Baetz M. Lamotrigine reduces affective instability in depressed patients with mixed mood and anxiety disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34 (6): 747–9.
11. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC et al. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 197–201.
12. Brown ES, Perantie DC, Dhanani N et al. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *J Affect Disord* 2006; 93: 219–22.
13. Bruno A, Miceli U, Pandolfo G et al. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2012; 26 (11): 1456–62.
14. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (3): 298–304.
15. Cheung H, Kamp D, Harris E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992; 13 (2): 107–12.
16. Cullen BA, Samuels JF, Bienvenu OJ et al. The relationship of pathologic skin picking to obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 193–5.
17. Devarajan S, Dursun SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (7): 1178.
18. Frye MA, Watzl J, Banakar S et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2490–9.
19. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Kim SW. A double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine for pathological skin picking: treatment efficacy and neurocognitive predictors of response. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (4): 396–403.
20. Grunze H, von Wegerer J, Greene RW, Walden J. Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 131–8.
21. Han SA, Yang EJ, Song MK, Kim SJ. Effects of lamotrigine on attention-deficit hyperactivity disorder in pediatric epilepsy patients. *Korean J Pediatr* 2017; 60 (6): 189–95.
22. Hanoglu L, Yulug B, Cakir T et al. The Therapeutic Role of Lamotrigine And Topiramate In A Depressive Patient With Anxiety Symptoms And Cognitive Decline: Neurometabolic Correlates. *Curr Clin Pharmacol* 2016.
23. Hertzberg MA, Butterfield M, Feldman ME et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (9): 1226–9.
24. Hussain A, Dar MA, Wani RA et al. Role of lamotrigine augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a retrospective case review from South Asia. *Indian J Psychol Med* 2015; 37 (2): 154–8.
25. Kalyoncu A, Mirsal H, Pektaş O et al. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? *J Psychopharmacol* 2005; 19 (3): 301–5.
26. Kato H, Fukatsu N, Noguchi T et al. Lamotrigine improves aggression in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 21 (2): 173–6.
27. Khabkhal M, Aram S, Zarrabi H et al. Lamotrigine Augmentation Versus Placebo in Serotonin Reuptake Inhibitors-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Psychiatry* 2016; 11 (2): 104–14.
28. Kisimoto A, Goto Y, Hashimoto K. Post-traumatic Stress Disorder Symptoms in a Female Patient Following Repeated Teasing: Treatment with Gabapentin and Lamotrigine and the Possible Role of Sensitization. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2014; 12 (3): 240–2.
29. Kozarić-Kovačić D, Eterović M. Lamotrigine abolished aggression in a patient with treatment-resistant posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36 (3): 94–5.
30. Labiner DM, Ettinger AB, Fakhoury TA et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (3): 434–42.
31. Leiberich P, Nickel MK, Tritt K, Pedrosa Gil F. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (7): 805–8.
32. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (4): 609–16.
33. Margolin A, Avants SK, DePhilippis D, Kosten TR. A preliminary investigation of lamotrigine for cocaine abuse in HIV-seropositive patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24: 85–101.
34. Martinović Z, Buder N, Milovanović M, Veličković R. Antiepileptic, behavioral, and antidepressant effects of adjuvant lamotrigine therapy in drug-resistant epilepsy. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61 (5): 485–90.
35. Masdrakis VG, Papadimitriou GN, Oulis P. Lamotrigine administration in panic disorder with agoraphobia. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33 (3): 126–8.
36. Mirza NR, Bright JL, Stanhope KJ et al. Lamotrigine has an anxiolytic-like profile in the rat conditioned emotional response test of anxiety: a potential role for sodium channels? *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180 (1): 159–68.
37. Moretti M. [Trichotillomania and comorbidity – lamotrigine in a new perspective]. [Article in Hungarian]. *Neuropsychopharmacol Hung* 2008; 10 (4): 201–12.
38. Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate Abuse and psychiatric side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2: 159–64.
39. Naguy A, Alamiri B, Al-Khadhari S, Francis K. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant pediatric obsessive-compulsive disorder with a 16 month follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26 (8): 769–72.
40. Ng B, Camacho A, Bardwell W, Sewell DD. Lamotrigine for agitation in older patients with dementia. *Int Psychogeriatr* 2009; 21 (1): 207–8.
41. Olive MF, Cleva RM, Kalivas PW, Malcolm RJ. Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 100 (4): 801–10.
42. Öncü B, Er O, Bolak B, Nutt DJ. Lamotrigine for attention deficit-hyperactivity disorder comorbid with mood disorders: a case series. *J Psychopharmacol* 2014; 28 (3): 282–3.
43. Pachet A, Friesen S, Winkelaar D, Gray S. Beneficial behavioural effects of lamotrigine in traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003; 17 (8): 715–22.
44. Pavlovic Z. Lamotrigine reduces craving and depressive symptoms in cocaine dependence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: E32.
45. Pavlovic ZM. Lamotrigine for the treatment of impulsive aggression and affective symptoms in a patient with borderline personality disorder comorbid with body dysmorphic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20 (1): 121–2.

46. Peters EM, Bowen R. Irritability in a mixed sample of patients with unipolar and bipolar II depression predicts responsiveness to lamotrigine. *Personalized Medicine Psychiatry* 2018; 7: 27–30.
47. Phehls P. Lamotrigine Update. Parts 1 and 2. www.psychopharmacologyinstitute.com
48. Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 1998; 51 (3): 333–43.
49. Preston GA, Marchant BK, Reimbert FW et al. Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affect Disord* 2004; 79 (1–3): 297–303.
50. Reich DB, Zanarini MC, Bieri KA. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24 (5): 270–5.
51. Reid JG, Gillin MJ, Altsbuler LL. Lamotrigine in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (7): 675–84.
52. Ribmer Z, Gonda X, Kálmán J. [Treatment of bipolar disorder with lamotrigine – relapse rate and suicidal behaviour during 6 month follow-up]. [Article in Hungarian]. *Neuropsychopharmacol Hung* 2015; 17 (1): 7–13.
53. Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 289–93.
54. Ruiz P. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 2017.
55. Sepić-Grabovac D, Grabovac T, Ružić-Baršić A et al. Lamotrigine treatment of a patient affected by epilepsy and anxiety disorder. *Psychiatr Danub* 2011; 23 (1): 111–3.
56. Shen YC. Treatment of inhalant dependence with lamotrigine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 31: 769–71.
57. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013.
58. Suzuki H, Gen K. Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial. *Psychogeriatrics* 2015; 15 (1): 32–7.
59. Tandon VR, Mahajan V, Gillani ZH, Mahajan A. Pregabalin-induced self-harm behavior. *Indian J Pharmacol* 2013; 45 (6): 638–9.
60. Tidwell A, Swims M. Review of the newer antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2003; 9 (3): 253–76; quiz 277–9.
61. Tondo L, Baldessarini RJ. Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18 (9): 88.
62. Trimble MR, Cull C. Children of school age: the influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia* 1988; 29 (Suppl. 3): S15–S19.
63. Tritt K, Nickel C, Labmann C et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2005; 19 (3): 287–91.
64. Trunko ME, Schwartz TA, Berner LA et al. A pilot open series of lamotrigine in DBT-treated eating disorders characterized by significant affective dysregulation and poor impulse control. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2017; 4: 21.
65. Uvebrant P, Bauzies II R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994; 25: 284–9.
66. Uzun O. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2010; 24 (3): 425–7.
67. Weiss SR, Post RM. Kindling separate vs. shared mechanisms in affective disorders and epilepsy. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 167–80.
68. Weissenberger S, Ptacek R, Klicperova-Baker M. ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective – from Medical to Societal Intervening Factors. *Front Psychol* 2017; 8: 454.
69. Whiting WL, Sullivan GA, Stewart JT. Lamotrigine Treatment for Agitation Following Traumatic Brain Injury. *Psychosomatics* 2016; 57 (3): 330–3.
70. Winther LC, Saleem R, McCance-Katz EF et al. Effects of lamotrigine on behavioral and cardiovascular responses to cocaine in human subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26: 47–59.
71. World Health Organization. Author; Geneva: 1992. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, tenth revision*.

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве