

*Е. А. Мэндрик, менеджер по фармакоэкономике компании Янссен-Силаг в Украине
Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого (г. Львов)*

АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ (Обзор)

Эпилепсия является важной проблемой отечественного здравоохранения, имея огромное социальное значение в связи с распространенностью данного неврологического заболевания. Большинство диагностируемых случаев эпилепсии успешно лечатся с помощью антиэпилептических препаратов, из которых наибольшую популярность на рынке Украины имеют карбамазепин, соли вальпроевой кислоты, ламотриджин, топирамат, и леветирацетам. Для анализа доказательной базы инновационных препаратов лечения эпилепсии был проведен систематический обзор исследований в научных базах данных PubMed и Cochrane. Анализ информации показал, что наиболее изученной является клиническая эффективность и безопасность топирамата, доказанная как при применении препарата в качестве дополнительной, так и монотерапии, а наименее доказана эффективность препаратов карбамазепин и вальпроат, что может быть связано с давностью клинических исследований данных лекарственных средств, а также изменением критериев их проведения со временем.

Ключевые слова: антиэпилептические препараты, клиническая эффективность, клиническая безопасность, топирамат.

Эпилепсия — одно из самых распространенных неврологических заболеваний, проявляющееся в более чем половине случаев у больных младше 15 лет. Согласно оценке экспертов, ежегодно в мире диагностируют около 2,4 млн новых случаев эпилепсии. Хотя этиология эпилепсии до сих пор во многом остается не ясной, наследственному фактору придают особое значение [1, 2].

Как и при многих неврологических расстройствах, эпилепсия меняет жизнь не только самого больного, но и всей его семьи, а сама болезнь несет не только физические риски и страдания вследствие эпилептических припадков, но и психологические, в связи с социальной изоляцией.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 70—80 % больных эпилепсией могли бы сохранять привычную социальную и культурную активность при правильно подобранном лечении. Тем не менее, в развивающихся странах 60—90 % больных эпилепсией не получают необходимого лечения из-за недостаточного финансового обеспечения либо социальной стигмы [2].

В Украине доступны антиэпилептические препараты как 1-й генерации (примидон, фенобарбитал, фенитоин), среди которых лидирующие позиции на рынке занимают карбамазепин и соли вальпроевой кислоты, так и более новые, так называемого 2-го поколения, введенные на мировой фармацевтический рынок после 1993 г. (ламотриджин, топирамат, леветирацетам).

Методология учета данных доказательной медицины и фармации была использована на основании аргументации Залиской О. В. [3, 4]. Целью нашей работы было проведение научного анализа данных доказательной медицины наиболее распространенных в Украине антиэпилептических препаратов 1-й и 2-й генерации. Для анализа доказательной базы инновационных препаратов лечения эпилепсии был проведен

систематический обзор исследований в научных базах данных PubMed и Cochrane методом «снежного кома» («snowball technique»). Использованные ключевые слова поиска — «название препарата + epilepsy». Научный поиск информации проводился для лекарственных веществ, занимающих наибольший сегмент среди антиэпилептических препаратов рынка Украины: карбамазепин, вальпроат, ламотриджин, топирамат, леветирацетам.

Критерии включения и оценки научных публикаций

Наиболее часто употребляемый критерий эффективности антиэпилептических препаратов — средняя частота эпилептических припадков, «доля ответа» (50 %-ное уменьшение эпилептических приступов за неделю), а так же доля пациентов, полностью избавившихся от припадков за период исследования. Другими использованными в публикациях критериями были: время с момента начала лечения до первого приступа, приверженность пациента лечению, время до исключения из исследования, общее состояние здоровья, оценка состояния жизненной и социальной активности и некоторые другие [5—10].

Изначально выбранные критерии оценки качества научных исследований указаны в таблице 1.

Таблица 1

Критерии оценки качества исследований и параметров

| Критерии оценки качества научных исследований |
|--|
| Дизайн исследования Продолжительность исследования Количество пациентов в исследовании |
| Параметры, подлежащие учету в анализе |
| Тип терапии (монотерапия или дополнительная) Показания (диагноз пациентов, включенных в исследование) Возраст пациентов группы включения Дневная доза препарата Уменьшение эпилептических приступов за неделю Доля ответа Доля пациентов, полностью избавившихся от припадков за период исследования |

Дата публикации исследований была учтена не как критерий оценки качества исследования, а как один из параметров, так как все пять препаратов появлялись на рынке в разное время. В связи с тем, что прямых сравнительных исследований на все пять препаратов не было обнаружено [5—7, 8—11], главный фокус выбора дизайна исследования был определен как рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. В связи с этим из анализа были исключены несколько сравнительных исследований антиэпилептических препаратов [11, 12]. Кроме того, в сравнении с прямыми плацебо-контролируемыми исследованиями, такие исследования как SANAD получили много критики в научных кругах из-за открытого дизайна, некорректной рандомизации и выбора критериев эффективности, недостоверной титрации препаратов [13, 14]. Также только проспективные исследования были включены в обзор (табл. 2).

Клинические исследования антиэпилептических препаратов и их характеристика

| Препарат | Тип терапии | Дизайн | Продолжительность, месяц | Количество пациентов | Возраст пациентов, лет | Источник |
|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
| Топирамат | доп. | ДСРП | 4,5 | 190 | 18—65 | Privitera, 1996 |
| | доп. | ДСРП | 3—5 | 163 | 18—65 | Ben-Menachem, 1997 |
| | доп. | ДСРП | 4 | 181 | 18—65 | Faught, 1996 |
| | доп. | ДСРП | 3 | 47 | 18—65 | Sharief, 1996 |
| | доп. | ДСРП | 5 | 60 | 18—65 | Tassinari, 1996 |
| | доп. | ДСП+OL | 3—6, 30 | 83 | 1—16 | Ritter, 2000 |
| | моно | ДС, контроль дозой | 14 | 252 | > 3 | Gilliam, 2003 |
| моно | ДС, контроль дозой | 6—12 | 108, 487 | > 6 | Arroyo, 2005 | |
| Леветирацетам | доп. | ДСРП | 12 | 324 | 18—65 | Boon, 2001 |
| | доп. | ДСРП | 6 | 164 | 4—65 | Berkovic, 2007 |
| | доп. | OL | 4 | 1541 | > 16 | Steinhoff, 2007 |
| | доп. | OL | 6,5 | 33 | 4—16 | Callenbach, 2008 |
| Ламотриджин | доп. | ДСРП | 3 | 50 | 17—63 | Schapel, 1993 |
| | доп. | ДСРП | 3,5 | 98 | 18—65 | Messenheimer, 1994 |
| | доп. | СП + OL, не контрол. | 3 | 120 | 1—16 | Schlumberger, 1994 |
| | доп. | ДСРП+ OL | 2 | 30 | 2—22 | Eriksson, 1998 |
| | доп. | OL+СП | 5 | 12 | 4—21 | Eriksson, 2001 |
| Вальпроат | доп. | наблюдательное | 18 | 32 | 7—17 | Heigh, 1975 |
| | комбин. | наблюдательное | 6 | 46 | 4—16 | Ohtuska, 1992 |
| | — | OL | 1 | 7 | 6—15 | Braathen, 1988 |
| | моно | наблюдательное | 6,5 | 1984 | > 6 | Jedrzejczak, 2008 |
| Карбамазепин | моно | наблюдательное | 72 | 74 | 5—15 | Scheffner, 1972 |
| | моно | наблюдательное | 36 | 40 | 4—11 | Lerman, 1974 |
| | моно | наблюдательное | 12 | 19 | 1—14 | Sillanpaa, 1999 |

ДСРП — двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; OL — исследование открытого дизайна; ДС — двойное-слепое исследование; СП — слепое рандомизированное (без контроля). доп. — дополнительная терапия; моно — монотерапия; комбин. — комбинированный дизайн исследования.

Отдельно в оценку были включены статьи, сфокусированные на побочных эффектах препаратов исследования, а также учтены побочные эффекты, отмеченные в результатах клинических исследований препаратов.

Анализ информационной базы показал, что наиболее изученной является клиническая эффективность топирамата (восемь двойных-слепых рандомизированных исследований) [15—23] (табл. 2), доказанная как при применении препарата в качестве дополнительной, так и монотерапии.

Наиболее масштабное исследование топирамата на взрослых пациентах показало среднее уменьшение приступов эпилептических припадков пациентов на 40 % (доза препарата 600 и 800 мг/день) и 37 % (доза препарата 1000 мг/день) [15]. Публикация шведского невролога Ben-Menachem (1997) [16] объединила результаты еще трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований топирамата (дневная доза 400, 600, и 800 мг) [16—18]. Главным критерий эффективности — среднее уменьшение эпилептических припадков в месяц с момента наблюдения — показал чистую разницу с плацебо — 40 % (400 мг/день), 59 % (600 мг/день), и 54 % (800 мг/день). 50 %-ное уменьшение эпилептических приступов за неделю в сравнении с плацебо наблюдалось у 27 % пациентов при дневной дозе 400 мг, у 37 % пациентов при дозе 600 мг/день и у 43 % пациентов при дневной дозе 800 мг [16]. В другом подобном рандомизированном исследовании на 188 пациентах (Faught, 1996) эффективность уменьшения эпилептических припадков в месяц составила 35 % (400 мг/день) и 32 % (600 мг/день) [19].

Дети с частично проявляющимися эпилептическими приступами с или без вторичной генерализации, принимающие участие в двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании топирамата как дополнительной терапии, имели возможность участвовать в открытом пролонгированном исследовании на протяжении двух с половиной лет. К концу периода наблюдения 50 %-ное уменьшение эпилептических приступов было отмечено у 57 % детей, а среднее уменьшение приступов эпилептических припадков составило 65 % [20].

В отличие от других антиконвульсантов 2-й генерации — ламотриджина и леветирацетама, топирамат был изучен не только как дополнительная терапия в лечении больных эпилепсией, но и как монотерапия у взрослых и детей старше 3-х лет [21, 22]. Сравнение двух доз топирамата на взрослых (50 или 500 мг/день) и детях (25 или 200 мг/день) с недавно диагностированной эпилепсией в многоцентровом рандомизированном двойном-слепом исследовании показало прямую зависимость между величиной дозы и временем появления первого эпилептического приступа у пациента [21]. Другое исследование монотерапии топирамата с подобным дизайном включало пациентов старше 6 лет с не менее чем двумя не спровоцированными частично проявляющимися или генерализованными тоническо-клоническими приступами. Аройо (Arroyo S.) подтвердил корреляцию между дозой назначенного топирамата и временем появления первого эпилептического припадков, а также показал вероятность полного отсутствия припадков при

большей дозе препарата (400 мг/день) у 83 % пациентов на протяжении полугода [22].

Доказательная база леветирацетама как дополнительной терапии в лечении эпилепсии, включает два двойных-слепых рандомизированных исследования (возраст пациентов 4—70 лет) и два исследования открытого дизайна. Плацебо-контролируемое исследование 1000 и 2000 мг/день леветирацетама как дополнительной терапии у 324 пациентов с частично проявляющимися эпилептическими припадками с или без вторичной генерализации, показало сравнительную эффективность уменьшения парциальных припадков на 16,9 % (1000 мг/день) и 18,5 % (2000 мг/день) за неделю [23]. В случае, когда пациенты находились на более высокой дозе препарата (3000 мг/день для взрослых и 60 мг/кг/день для детей), было отмечено более значительное уменьшение количества парциальных припадков — 28 % в сравнении с плацебо. Количество пациентов с неконтролируемыми генерализованными тоническо-клоническими припадками, ассоциированными с идиопатической генерализованной эпилепсией, достигнувших ответа на лечение, составило 22 % [24].

Клиническая эффективность и безопасность леветирацетама была подтверждена масштабным открытым исследованием на 1541 пациенте. Результаты 4-месячного наблюдения показали среднее снижение приступов эпилептических припадков на 50,2 % для всех типов приступов и ответ на лечение у 50 % пациентов [25]. Изучение эффективности и безопасности леветирацетама у детей и подростков было проведено на 33 пациентах 4—16 лет. Открытое проспективное наблюдение за пациентами на протяжении 24 месяцев показало ответ на лечение у 13 детей после 12 недель с момента инициации лечения и у 17 детей — на 26 неделе лечения [26].

Клиническая эффективность ламотриджина тоже имеет достаточную степень доказательности, обоснована как двойными-слепыми рандомизированными исследованиями, так и исследованиями открытой фазы, но, в отличие от предыдущих двух препаратов, продолжительность самого продолжительного исследования не превышает 4,5 месяца (12 — для леветирацетама и 30 — для топирамата). 50 %-ное уменьшение общего количества парциальных припадков отмечалось у 22 и 25 % взрослых пациентов с рефракторными парциальными припадками при 3-х и 3,5 месяцах лечения соответственно [27, 28].

Результат изучения эффективности ламотриджина у детей и подростков был опубликован в трех научных статьях [29—31]. В исследовании Эриксона на 12 пациентах, опубликованного в 2001 году, как критерии эффективности, так и дизайн (качественное исследование, маленькая группа пациентов, исключение из второй части исследования пациентов без ответа на терапию) препятствуют использованию его как доказательной информации клинических преимуществ препарата [29]. Более ранняя публикация того же автора показывает долю ответа у семи из 27 пациентов (2—22 года), что так же не имеет статистического значения [30]. Исследование, включившее более широкую группу пациентов (120 детей) сообщило о полном отсутствии приступов после 3-х месяцев лечения у 9,4 % больных и наличии улучшений еще у 28 % [31].

Несмотря на длительное присутствие препаратов вальпроата на мировом и украинском рынке, обзор базы PubMed не показал наличия двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых

исследований. Возможной причиной может быть давность клинических исследований данного препарата, а так же изменение критериев их проведения со временем. Все три открытых не рандомизированных исследования на детях [32—34] имели определенные недостатки дизайна (качественный открытый дизайн исследования, отсутствие статистической значимости, отсутствие рандомизации и группы контроля, отсутствие разделения на моно- и дополнительную терапию, не определенный точно период наблюдения за пациентами). Результаты единственного масштабного наблюдательного исследования вальпроата пролонгированного действия, включающего 1984 пациента старше 6 лет, не могут быть перенесены на обычный вальпроат [35].

Три исследования монотерапии карбамазепина было найдено в базе PubMed [36—38]. Все три публикации описывали наблюдения за небольшими группами пациентов (19, 40 и 74) возраста 1—15 лет. Так же как и в исследованиях вальпроата, не была фиксирована доза препарата на кг веса ребенка, не контролировались препараты дополнительной терапии, в то же время открытый дизайн исследования имеет преимущество включения большего количества пациентов и получения статистической значимости, что не было использовано в исследованиях карбамазепина.

Побочные эффекты препаратов терапии эпилепсии

Как и все лекарственные средства, антиэпилептические препараты, как 1-й так и 2-й генерации, обладают определенными побочными эффектами.

Длительная безопасность топирамата была проверена на основе исследования более тысячи пациентов, пролеченных топираматом в контролируемых и открытых клинических исследованиях [38]. Наиболее часто рапортируемые слабые и умеренные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) чаще наблюдаются при дозировках более 200—600 мг/день [19—22, 39]. В целом, топирамат хорошо переносится, в том числе пациентами детского возраста [40, 41], а при длительной терапии в течение 2,5 лет прекращение лечения в связи с препарат-зависящими побочными эффектами было отмечено у 0—9 % детей [39]. Публикация другого исследования на 423 пациентах рекомендует применять схему медленной титрации топирамата, так как быстрая титрация препарата ассоциирована с повышенным риском развития депрессии у больных [42].

Анализ публикаций клинической эффективности и безопасности леветирацетама показал прямую зависимость между числом пациентов, включенных в исследование, и количеством заявленных побочных эффектов. Так, если Voop и Callenbach рапортируют в основном незначительные побочные эффекты со стороны ЦНС (раздраженность, сонливость, головокружение, головная боль) [23, 26], то более масштабное исследование Steinhoff, включившее более полторы тысячи пациентов, сообщало о побочных реакциях вследствие приема леветирацетама у более чем половины пациентов [25]. Berkovic также сообщает об увеличении побочных эффектов на 10 % по сравнению с группой контроля, основные из которых — психиатрические расстройства [24]. Социологический опрос 288 пациентов, принимающих леветирацетам, так же показал возможный как позитивный, так и негативный психотропный эффект препарата, среди которых агрессия — была самой характерной чертой [43].

Побочные эффекты при приеме ламотриджина были как идентичны предыдущим антиэпилептическим препаратам (ЦНС-зависимые проявления) [27, 31], так и специфичны для этого лекарственного вещества (сыпь, замеченная у детей и взрослых) [24, 25, 28]. Кроме того, было обнаружено еще четыре публикации, свидетельствующие о серьезных кожных реакциях у пациентов, принимающих ламотриджин [44—47].

О минимальных побочных эффектах вальпроата сообщалось в статьях с ограниченной выборкой пациентов (7 и 32 человека) [33, 34]. У 65,2 % детей в исследовании Ohtuska Y. (1992) была обнаружена гипераммониемия [32]. В другом проспективном наблюдательном исследовании на 1984 пациентах побочные эффекты, связанные с приемом вальпроата, наблюдались у 10,2 % больных, из которых наиболее распространенными были потеря веса, желудочно-кишечные и неврологические расстройства, воспаления кожных покровов [35]. Социологический опрос родителей 88 пациентов педиатрического отделения показал, что частота клинически фиксированных побочных эффектов практически в два раза ниже реальной, достигая 80,7 % при опросе пациентов, находящихся на монотерапии вальпроатом [48]. Также, еще в 1988 году Шеффнер (Scheffner D.) сообщил о причинно-следственной взаимосвязи между приемом вальпроата и летальной печеночной недостаточности на основе 16 клинических случаев, тем не менее подтверждения данного побочного эффекта проспективно на широкой выборке не было обнаружено [49].

Несмотря на то, что ранние исследования карбамазепина сообщают об отсутствии или наличии минимальных побочных эффектов [36, 38], более поздняя публикация (1987 г.) ассоциирует прием карбамазепина с развитием двух гематологических состояний — лейкопении и апластической анемии [50]. В обзорной статье о побочных эффектах у взрослых и детей, принимающих терапию карбамазепином, сообщается о частоте побочных эффектов, ассоциированных с приемом препарата в 33—50 %, самые типичные из которых — тошнота, сонливость, головокружение, расфокусированное зрение, диплопия, невнятная речь [51].

Данные о побочных эффектах антиэпилептических препаратов также сообщаются в более поздних книжных изданиях с обзором фармацевтических лекарственных средств. Так, второе издание (2006 г.) «Медико-юридические аспекты лекарственных препаратов» [52] информирует о том, что карбамазепин, фенитоин и вальпроат доказанно приводят к побочным психиатрическим реакциям.

Анализ доказательной базы инновационных лекарственных препаратов для лечения приступов эпилептических припадков (топирамат, леветирацетам, ламотриджин, вальпроат, карбамазепин) показал, что наиболее полная информация представлена о клинической эффективности и безопасности топирамата. Данный лекарственный препарат изучался как моно- так и дополнительная терапия, в многочисленных открытых и-слепых рандомизированных исследованиях. Побочные эффекты топирамата регистрируются в основном как слабые и умеренные со стороны ЦНС. Более новые препараты леветирацетам и ламотриджин, изученные только как дополнительная терапия, тоже имеют достаточную информационную базу клинических исследований, короткая продолжительность которых — главное ограничение доказательности последнего лекарственного средства. ЦНС-зависимые проявления и кожные сыпные реакции

были зафиксированы как основные побочные эффекты у леветирацетам и ламотриджина соответственно. Анализ базы PubMed не показал наличия рандомизированных плацебо-контролируемых исследований вальпроата и карбамазепина. Только открытые наблюдательные исследования на небольших группах пациентов были обнаружены для этих двух препаратов. Побочные эффекты вальпроата и карбамазепина в основном рпортировались как дозозависимые, их частота зависела от дозы препарата и дизайна исследования.

Список литературы

1. Справочник по психиатрии / Снежневский А. В. (ред.). Изд-е второе, перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985.
2. Epilepsy. Neurology and Public Health. World Health Organization. Retrieved from the web-site on 03.09.09. http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/index.html
3. Заліська, О. М. Фармакоеконімічні підходи до аналізу лікарських засобів рослинного походження / О. М. Заліська, Б. Л. Парновський, І. Г. Мудрак // Фітотерапія. Часопис. — 2005. — № 2. — С. 59—60.
4. Заліська, О. М. Теоретичні основи і практичне використання фармакоеконіміки в Україні: автореф. дис. на здобуття наук ступеня д-ра фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О. М. Заліська. — Львів, 2004. — 33 с.
5. Gamble, CL. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy (Review) / Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. — The Cochrane Library, 2009, Issue2.
6. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial / [Berg I., Butler A., Ellis M., Foster J.] // Developmental medicine and child neurology. — 1993, 35, 149—157.
7. Brodie, M. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy / Brodie M., Richens A., Yuen A. // The Lancet. — Vol. 435. — 1995.
8. Privitera, M. D. Evidence-based Medicine and Antiepileptic Drugs / M. D. Privitera // Epilepsia. — 40 (Suppl. S): S47—S56, 1999.
9. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy / [Brodie M. J., Perucca E., Ryvlin P., Ben-Menachem E. et al.] // Neurology. — 67, 2008.
10. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults / [Steinhoff B.J., Ueberall MA., Siemes H. et al.] // Seizure. — (2005) 14, 597—605.
11. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy / [Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al.] // Acta Neurol Scand. — 2003; 107: 165—175.
12. A randomized controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial / Marson AG, Appleton R, Baker GA et al.] // Health Technology Assessment. — 2007; Vol. 11: No. 37.
13. French J. A. First-choice drug for newly diagnosed epilepsy / J. A. French // Lancet. — 2007 Mar 24; 369(9566): 970—1.
14. Perucca, E. Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study / E. Perucca, V. Jr. Alexandre, T. Tomson // Ibid. — 2007 Jul 28; 370(9584): 313; author reply 315—6.
15. Topiramate placebo-controlled doseranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages / Privitera M. D., Fincham R., Penry J. et al.] // Neurology. — June 1996. — № 46. — P. 1678—83.
16. Ben-Menachem, E. Clinical Efficacy of Topiramate as Add-on Therapy in Refractory Partial Epilepsy: The European Experience / E. Ben-Menachem // Epilepsy. — JS (Suppl.1): S28—S30, 1997.
17. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy / [Sharief M., Viteri C., Ben-Menachem E. et al.] // Epilepsy Research. — 25 (1996) 217—224.
18. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate (600 mg Daily) for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy / [Tassinari C. A., Michelucci R., Chauvel P. et al.] // Epilepsy. — 37(8): 763—768, 1996.
19. Topiramate placebo-controlled doseranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600 mg daily dosages / [Faught E., Wilder B. J., Ramsay R. E. et al.] June 1996 // Neurology. — 46, 1686.
20. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Topiramate in Children with Partial-Onset Seizures / [Ritter F., Glauser TA., Elterman RD. et al.] // Ibid. — 2003; 60: 196—202.

21. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy / [Gilliam F. G., Veloso F., Bomhof M. A. et al.] // *Ibid.* — 2003; 60: 196–202.
22. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy / [Arroyo S., Dodson W. E., Privitera M. D. et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 2005; 112: 214–222.
23. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy / [Boon P., Chauvel P., Pohlmann-Eden B. et al.] // *Epilepsy Research.* — 48 (2002) 77–89.
24. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy / [Berkovic S. F., Knowlton R. C., Leroy R. F. et al.] // *Neurology.* — 2007; 69: 1751–1760.
25. The SKATETM study: An open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy / Steinhoff B. J., Somerville E. R., Van Paesschen W. et al.] // *Epilepsy Research.* — (2007) 76, 6–14.
26. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: Results of an open-label multi-centre study / [Callenbach PMC., Arts WFM., ten Houten R. et al.] // *European journal of paediatric neurology.* — 12 (2008) 321–327.
27. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures / Schapel G. J., Beran R. G., Vajda F. J. E. et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* — 1993; 56: 448–453.
28. Lamotrigine Therapy for Partial Seizures: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial / Messenheimer J., Ramsay R. E., Willmore TL. J. et al.] // *Epilepsia.* — Vol. 35, No. 1, 1994.
29. Eriksson, A-S. The Effect of Lamotrigine on Epileptiform Discharges in Young Patients with Drug-Resistant Epilepsy / Eriksson A-S., Knutsson E., Nergårdh A. // *Ibid.* — 42(2): 230–236, 2001.
30. Eriksson, A-S. The Efficacy of Lamotrigine in Children and Adolescents with Refractory Generalized Epilepsy: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study / Eriksson A-S., Nergårdh A., and Hoppp K. // *Ibid.* — 39(5): 495–501, 1998.
31. Lamotrigine in Treatment of 120 Children with Epilepsy / [Schlumberger E., Chavez F., Palacios L. et al.] // *Ibid.* — 35(2): 359–367, 1994.
32. Treatment of Intractable Childhood Epilepsy with High-Dose Valproate / Ohtsuka Y., Amano R., Mizukawa M. et al.] // *Ibid.* — 33(1):158–164, 1992.
33. Valproate in the Treatment of Absence Epilepsy in Children: A Study of Dose-Response Relationships / [Braathen G., Theorell K., Person A., Rane A.] // *Ibid.* — 29(5): 548–552, 1988.
34. Haigh, D. The Treatment of Childhood Epilepsy with Sodium Valproate / D. Haigh, W. I. Forsythe // *Developmental Medicine & Child Neurology.* — 2008, Vol. 17 (6), p.743–748.
35. Jedrzejczak, J. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy / Jedrzejczak J., Kuncikova M., Magureanu S. // *European Journal of Neurology.* — 2008, 15: 66–72.
36. Scheffner, D. The Treatment of Epileptic Children with Carbamazepine / D. Scheffner, I. Schiefer // *Epilepsia.* — 1972, 13: 819–828.
37. Carbamazepine in the Treatment of Partial Epileptic Seizures in Infants and Young Children: A Preliminary Study / [Sillanpaa M., Pynnonen S., Laippala P., Saki E.] // *Ibid.* — 20, 563–569, 1979.
38. Lerman, P. Carbamazepine sole anticonvulsant for focal epilepsy of childhood / Lerman P., Kivity-Ephraim S. // *Ibid.* — 15: 229–234, 1974.
39. Shorvon, S. D. Safety of Topiramate: Adverse Events and Relationships to Dosing / S. D. Shorvon // *Ibid.* — 37 (Suppl. 2): S18–22, 1996.
40. Topiramate: effects on serum lipids and lipoproteins levels in children / [Franzoni E., Verrotti A., Sarajlija J. et al.] // *European Journal of Neurology.* — 2007, 14: 1334–1337.
41. The Effects on Cognitive Function and Behavioral Problems of Topiramate Compared to Carbamazepine as Monotherapy for Children with Benign Rolandic Epilepsy / [Kang H.-C., Eun B.-L., Lee C. W. et al.] // *Epilepsia.* — 48(9): 1716–1723, 2007.
42. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy / [Mula M., Hesdorffer D. C., Trimble M., Sander J. W.] // *Ibid.* — 50(5):1072–1076, 2009.
43. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam / Helmstaedter C., Fritz N. E., Kockelmann E. et al.] // *Epilepsy & Behavior.* — 13 (2008) 535–541.
44. Lamotrigine Hypersensitivity in Childhood Epilepsy / [Iannetti P., Raucci U., Zuccaro P., Pacifici R.] // *Epilepsia.* — 39(5): 502–507, 1998.
45. Predictors of Lamotrigine-associated Rash / [Hirsch L. J., Weintraub D. B., Buchsbaum R. et al.] // *Ibid.* — 47(2):318–322, 2006.
46. Lamotrigine-Associated Rash: Ris/Benefit Considerations in Adults and Children / [Guberman A. H., Besag F. M. C., Brodie M. J. et al.] // *Ibid.* 40(7): 985–991, 1999.
47. Lamotrigine and Severe Skin Eruptions / [Donahue J. G., Andrade S. E., Cain E. M. et al.] // *Pharmacoepidemiology and drug safety.* — 7: 415–417 (1998).
48. Herranz, J. L. Side Effects of Sodium Valproate in Monotherapy Controlled by Plasma Levels: A Study in 88 Pediatric Patients / Herranz J. L., Arteaga R., Armijo J. A. // *Epilepsia*, 23: 203–214, 1982.
49. Fatal Liver Failure in 16 Children with Valproate Therapy / [Scheffner D., Konig St., Rauterberg-Ruland I. et al.] // *Ibid.* — 29(5): 538–542, 1988.
50. Porter, R. J. How to Initiate and Maintain Carbamazepine Therapy in Children and Adults / R. J. Porter // *Ibid.* — 28 (Suppl. 3): S59–S63, 1987.
51. Pellock, J. M. Carbamazepine Side Effects in Children and Adults / J. M. Pellock // *Ibid.* — 28 (Suppl. 3): S64–S70, 1987.
52. Medical-Legal aspects of drugs. Second edition. Burns, M. Layers and Judges Publishing company. — 2006, 255 p.

Надійшла до редакції 15.01.10 p.

О. А. Мендрик

*Львівський національний медичний університет
ім. Д. Галицького (м. Львів)*

Аналіз доказової бази інноваційних лікарських препаратів лікування епілепсії (Огляд)

Епілепсія є важливою проблемою охорони здоров'я, маючи величезне соціальне значення у зв'язку поширеності даного неврологічного захворювання. Більшість діагностованих випадків епілепсії успішно лікуються за допомогою антиепілептичних препаратів, з яких найбільшу популярність на ринку України займають карбамазепін, солі вальпроєвої кислоти, ламотриджин, топірамат, та леветірацетам. Для аналізу доказової бази інноваційних препаратів лікування епілепсії було проведено систематичний огляд досліджень в наукових базах даних PubMed і Cochrane. Аналіз інформації показав, що найбільш вивченою є клінічна ефективність і безпека топірамату, що доведена як при застосуванні препарату у вигляді додаткової, так і монотерапії, а найменш доведена ефективність препаратів карбамазепін і вальпроат, що може бути пов'язано з давністю клінічних досліджень даних лікарських засобів, а також зміною критеріїв їх проведення з часом.

Ключові слова: антиепілептичні препарати, клінічна ефективність, клінічна безпека, топірамат.

Ye. A. Mendrik

Lviv National medical University named after D. Halytsky (Lviv)

An analysis of an evidence basis of innovative medications in treatment of epilepsy (Review)

Epilepsy is a major issue of national health care, with great social significance based on a high prevalence of this neurological disease. Most of the diagnosed cases of epilepsy are successfully treated with antiepileptic drugs, of which the leading positions in the Ukrainian market are occupied by carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, topiramate, and levetiracetam. To analyze the evidence base of innovative drugs for treatment of epilepsy, a systematic review of studies in scientific databases PubMed and Cochrane was conducted. Analysis of information showed that the most studied is clinical efficacy and safety of topiramate that is proved by the application of the drug both in additional and monotherapy. The least proved is efficacy of carbamazepine and valproate that may be associated with changes in the criteria for clinical trials conduction from the time they were conducted for these drugs.

Ключевые слова: antiepileptic drugs, clinical efficacy, clinical safety, topiramate.