

А.Е. Дубенко, д.м.н., профессор, Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України, г. Харків

# Методи доказательной медицины в оценке эффективности и безопасности антиэпилептических препаратов

**Медицина, основанная на доказательствах (evidence-based medicine, доказательная медицина), – это добросовестное, корректное и разумное использование в медицинской практике имеющихся на сегодняшний день надежных научных доказательств по приемлемости и эффективности различных диагностических тестов, лечебных методов и т.д. Иными словами, ценные знания, полученные в ходе масштабных достоверных научных исследований, используются затем для принятия решений о назначении обследования и лечения каждого конкретного пациента. Философские корни концепции доказательств в медицине уходят к середине XIX века. До этого в течение многих веков руководством для врачей были лишь собственные догадки или, в лучшем случае, труды древних философов и алхимиков, которые в силу своего авторитета столетиями не подвергались сомнениям. Становление естественнонаучных знаний позволило отвергнуть многие совершенно неэффективные методы лечения, широко применявшиеся в те времена. За последнее столетие было разработано, апробировано и внедрено в практику множество действительно эффективных методов лечения и профилактики болезней.**

Как и почему в цивилизованном мире осуществлен переход от медицины эмпирической к медицине доказательной?

Несмотря на значительные успехи фундаментальных медицинских дисциплин, до начала 80-х годов в мире господствовала так называемая эмпирическая медицина. Почему это было так? Базисные медицинские науки: анатомия, физиология, биохимия, биофизика, микробиология, патофизиология, молекулярная биология, генетика и другие за последние 150–200 лет дали людям огромное количество знаний. Удалось объяснить многие аспекты функционирования человеческого организма в норме и при патологии, закономерности развития болезней, создать новые методы их лечения. В результате, довольно длительное время ученые полагали, что достаточно иметь теоретические знания о болезни и ее развитии, чтобы эффективно лечить больного. Так в медицине воцарился эмпирический подход, суть которого состояла в применении методов диагностики и лечения, эффективность которых была основана преимущественно теоретически. Достаточным же подтверждением считался личный опыт, практически никак не систематизированный.

Однако, несмотря на бурный прогресс фундаментальных медико-биологических наук, наши знания о человеке не несут и, наверное, никогда не будут носить исчерпывающий характер. Реакции организма и окружающая его природная и социальная среда настолько многообразны и многофакторны, что их взаимодействия и взаимовлияния порой трудно прогнозируемы. Люди созданы разными. Мы живем в разном климате и под воздействием различных факторов природной и социальной среды. В связи с этим, только на основании теоретических знаний о болезни и ее развитии (знаний всегда неполных) мы не можем создать эффективный и безопасный метод лечения, который бы одинаково хорошо работал в большинстве случаев. Практика показала, что многие лекарственные средства, оперативные вмешательства и другие методы лечения, которые теоретически должны быть эффективными – на практике оказывались совершенно бесполезными, а то и вредными. Таким образом, для дальнейшего развития медицины нужен был новый подход к созданию по-настоящему эффективных методов диагностики и лечения. И такой подход был найден. Уже с начала 70-х годов стало очевидным, что теоретическую эффективность и безопасность любого диагностического и лечебного метода необходимо обязательно доказать на практике. А для этого нужен был принципиально новый тип клинических исследований в медицине, в которых бы учитывалось все многообразие реакций организма человека и окружающей среды, с одной стороны, и в которых нивелировался бы до минимума субъективизм исследователя – с другой. С приходом в медицину статистических методов, с созданием отдельной дисциплины –

биоэпидемиологии – такие исследования, дизайн и методику их проведения удалось создать. В настоящее время в цивилизованном мире считается законом, что новый метод диагностики и лечения болезни, прежде чем будет рекомендован к практическому применению, должен пройти достаточно обширные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ).

• Эти крупные, нередко международные исследования построены по определенным жестким принципам, следование которым отслеживается на протяжении всего исследования.

На этапе планирования исследования формулируются четкие научные вопросы, например:

1. Отличается ли эффективность изучаемого метода лечения от плацебо (плацебо-контролируемые исследования)?
2. Отличается ли эффективность изучаемого метода лечения от ранее существовавших (сравнительные исследования)?
3. Насколько безопасен метод диагностики или лечения?
4. Насколько метод диагностики эффективен и точен в определении измеряемого им признака?

• Четко прописывается дизайн будущего исследования. Золотым стандартом для исследования нового лечебного метода, без чего в развитых странах (США и Западной Европе) ни один препарат не попадает на рынок, является двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание. Хороший дизайн позволяет получить результаты, которые могут трактоваться только в одном направлении, без «разночтений», т.е. трактовка результатов не зависит от предпочтений (или выгоды) исследователя.

• Исследователи получают одобрение этического комитета. Суть этого заключается в том, что научные исследования ни в коей мере не должны нарушать интересы участвующих в них людей. Пациенты не должны быть лишены наиболее эффективных из известных лечебных средств. Испытуемое новое средство не должно быть токсичным, канцерогенным, вызывать нежелательные реакции и эффекты, ухудшающие здоровье пациента и т.п.

• После того, как исследование спланировано и одобрено, начинается его непосредственное проведение. В проведении таких исследований, как правило, принимают участие десятки медицинских центров из разных стран, деятельность которых четко контролируется независимыми комиссиями. Нарушение правил, установленных на этапе планирования, может сильно дискредитировать лечебное учреждение, поэтому правила соблюдаются очень тщательно. Количество вовлекаемых пациентов может составлять от нескольких десятков до сотен тысяч.

• Полученные результаты подвергаются тщательнейшей статистической обработке и анализу, что позволяет выявить и оценить достоверность полученных различий.

Необходимо отметить, что доказательство эффективности и безопасности того или иного метода диагностики и особенно лечения требует обязательного испытания с участием здоровых добровольцев, а затем больных конкретной патологией. Такое исследование включает две составные части: с одной стороны, это этические аспекты таких исследований, а с другой – достоверность полученных данных. Только сочетание этих двух основополагающих принципов позволяет получать данные, применяемые в клинической практике.

Стандарты планирования, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов служат для общества гарантией достоверности полученных данных и защищенности прав, здоровья и анонимности участников. Эти стандарты объединены в принципы надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). Эти правила определяют безопасность и права всех участников клинического исследования. Основы GCP были разработаны в 1977 г. FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами) США. В 1990 г. дополненные и доработанные положения GCP были одобрены регуляторными органами Японии и Европы, затем закреплены в соответствующем документе ВОЗ и приняты подавляющим большинством стран мира в качестве общепринятых стандартов клинических исследований лекарственных средств.

Этические принципы, на которых базируется GCP, изложены в Нюрнбергском кодексе, Хельсинкской декларации и Бельмонтском отчете. На основе этих трех документов составлены основные этические принципы клинических испытаний лекарственных.

Нюрнбергский кодекс принят в 1947 г. как один из документов, завершивших Нюрнбергский судебный процесс над нацистскими преступниками. Он явился результатом анализа многочисленных опытов, проводимых над людьми в Германии в период пребывания нацистов у власти.

Нюрнбергский кодекс был первым документом, в котором определены принципы медицинских и других испытаний, проводимых с участием людей. В нем подчеркивается, что согласие испытуемого должно быть информированным, т.е. исходить из его осведомленности. Нюрнбергский кодекс имеет 10 основных положений, которые до сих пор остаются основополагающими в защите прав пациентов – участников исследования в качестве испытуемых.

1. Добровольное согласие участника исследования обязательно.

Это означает, что привлекаемый человек должен иметь право свободного выбора, без какого-либо воздействия на него с помощью силы, обмана, хитрости, давления, угроз или других скрытых форм принуждения или насилия; он должен быть подробно проинформирован относительно темы обсуждения, что позволит ему принять



А.Е. Дубенко

осознанное решение в ясном рассудке. Это означает, что перед тем как принимать положительное решение, субъект эксперимента должен быть поставлен в известность о сущности, продолжительности и цели эксперимента; методе и средствах, при помощи которых эксперимент будет осуществляться; любых неудобствах и опасностях, которые могут возникнуть; а также о воздействии на его здоровье и личность, оказанном в результате эксперимента.

Обязанность и ответственность за данное согласие лежит на каждом индивидууме, инициирующем, руководящем или участвующем в эксперименте. Это – личная обязанность и ответственность, которые не могут быть переданы никому другому.

2. Эксперимент должен быть тщательно обоснован и направлен на получение важных результатов, достичь которых другими средствами невозможно.

3. Эксперимент должен быть спланирован на основе результатов опытов на животных и глубоком знании исследуемой проблемы таким образом, что ожидаемые результаты лишь подтвердят его обоснованность.

4. При проведении эксперимента следует избегать любых излишних физических нагрузок и стрессов или телесных повреждений.

5. Эксперимент не должен осуществляться ни при каких обстоятельствах, если есть основания полагать, что в результате его проведения наступит смерть или угроза для жизни испытуемых; единственное исключение – эксперименты, в которых врачи-экспериментаторы сами выступают в роли субъектов экспериментов.

6. Степень риска никогда не должна быть выше уровня, определяемого гуманитарной значимостью проблемы, которую предстоит решить в ходе эксперимента.

7. Должны быть приняты все надлежащие меры и подготовлены соответствующие средства для защиты субъекта эксперимента даже при минимальном риске получения телесных повреждений, инвалидности или смерти.

8. Эксперимент должны проводить специалисты, имеющие соответствующую квалификацию. На всех стадиях эксперимента следует проявлять максимальное внимание и мастерство со стороны как организаторов, так и участников эксперимента.

9. Во время проведения эксперимента субъект исследования должен иметь право прекратить участие в нем, если он достиг такого физического или психического состояния, при котором продолжение кажется ему невозможным.

10. Во время проведения эксперимента исполнитель должен быть готов на любой стадии остановить его проведение, если возникнут подозрения, что, несмотря на добросовестность выполнения, продолжение эксперимента может привести к увечью, инвалидности или смерти субъекта исследования.

Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации – рекомендации для врачей, проводящих биомедицинское исследование с участием человека в качестве

Продолжение на стр. 52.



**А.Е. Дубенко**, д.м.н., профессор, Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, г. Харків

## Методи доказательной медицины в оценке эффективности и безопасности антиэпилептических препаратов

Продолжение. Начало на стр. 51.

субъекта исследования — была первоначально принята в 1964 г., затем дорабатывалась и свою нынешнюю редакцию приобрела в 2004 г., которая в настоящий момент является официальной, принятой для использования в качестве одного из основополагающих документов клинических исследований.

Основу Хельсинкской декларации составляет принцип добровольности участия пациента в исследовании. Основой этических стандартов для вовлечения в исследование субъектов служит принцип уважения личности и защиты прав и здоровья испытуемого. Кроме того, испытуемый имеет право на защиту собственной безопасности. Испытуемые должны знать о целях, задачах, источниках финансирования, неблагоприятных результатах и рисках исследования. Также испытуемый должен быть информирован о праве отказаться от участия в испытании в любой момент, без каких-либо последствий. Кроме этого, Хельсинкская декларация определила, что некоторые группы испытуемых являются особо ранимыми и требуют к себе особого отношения (несовершеннолетние, недееспособные, находящиеся в тяжелом состоянии и т.п.), в этом документе определяется возможность и принципы использования плацебо или немедикаментозного лечения больных, гарантируется доступ к адекватной медицинской помощи после окончания исследования. Определена этическая ответственность за публикацию результатов исследования — как положительных, так и отрицательных. В публикациях должны быть указаны источники финансирования, исследовательские интересы и возможные конфликты интересов, возникающие при проведении исследования.

Проводить клинические исследования лекарственных средств возможно только при соблюдении всех этических норм, предусмотренных GCP, независимо от их вида.

Выделяют нижеперечисленные виды клинических исследований.

**Пилотное исследование** предназначено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования (определение возможности проведения исследования у большего числа испытуемых, размера выборки в будущем исследовании, необходимой мощности исследования и т.д.).

**Рандомизированное** — клиническое исследование, в котором пациенты распределяются по группам лечения случайным образом (процедура рандомизации) и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат (препарат сравнения или плацебо). В нерандомизированном исследовании процедура рандомизации не проводится.

**Контролируемое** (иногда используется синоним «сравнительное») — это клиническое исследование, в котором исследуемое лекарственное средство, эффективность и безопасность которого до конца еще не изучены, сравнивают с препаратом, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения). Это может быть плацебо (плацебо-контролируемое испытание), стандартная терапия или отсутствие лечения вообще. В неконтролируемом (несравнительном) исследовании группа контроля/сравнения (группа испытуемых, принимающих препарат сравнения) не используется. В более широком смысле под контролируемым исследованием понимают всякое исследование, в котором контролируются (по возможности минимизируются или исключаются) потенциальные источники систематических ошибок (то есть оно проводится в строгом соответствии с протоколом, мониторируется и т. д.).

При проведении **параллельных** исследований испытуемые в различных группах получают либо только изучаемое лекарственное средство, либо только препарат сравнения — плацебо. В **перекрестных** исследованиях каждый пациент получает оба сравниваемых препарата, как правило, в случайной последовательности.

Исследование может быть **открытым**, когда все участники исследования знают, какой препарат получает пациент, или **слепым**, когда одна (простое слепое исследование) или несколько сторон, принимающих участие в исследовании (двойное слепое, тройное слепое или полное слепое исследование), находятся в неведении относительно распределения пациентов по группам лечения.

**Проспективное** исследование проводится с делением участников на группы, которые будут или не будут получать исследуемое лекарственное средство, до того как наступили исходы. В отличие от него в ретроспективном (историческом) исследовании изучаются исходы проведенных ранее клинических исследований, то есть исходы наступают до того, как начато исследование.

В зависимости от количества исследовательских центров, в которых проводится исследование в соответствии с единым протоколом, исследования бывают **одноцентровыми** и **многоцентровыми**. Если исследование проводится в нескольких странах, его называют международным.

В **параллельном** исследовании сравниваются две или более группы испытуемых, одна или более из которых получают исследуемый препарат, а одна группа является контрольной. В некоторых параллельных исследованиях сравнивают различные виды лечения без включения контрольной группы. Такой дизайн называют дизайном независимых групп.

**Когортное исследование** — это наблюдательное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Исходы у испытуемых в разных подгруппах данной когорты, тех, кто подвергался или не подвергался (или подвергался в разной степени) лечению исследуемым препаратом, сравниваются. В проспективном когортном исследовании когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время. Когортные исследования не используются для тестирования лекарственных средств, скорее, для определения риска факторов воздействия, которые невозможно или неэтично контролировать (курение, избыточная масса тела и т.д.).

В исследовании **случай-контроль** (синоним: исследование сходных случаев) сравнивают людей с определенным заболеванием или исходами («случай») с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием или у которых не наблюдался данный исход («контроль»), с целью выявления связи между исходом и предшествующим воздействием определенных факторов. В исследовании серии случаев наблюдают несколько индивидуумов, обычно получающих одинаковое лечение, без использования контрольной группы. В описании случая (синонимы: случай из практики, история заболевания, описание единичного случая) ведется исследование лечения и исхода у одного человека.

В настоящее время наиболее доказательным считается рандомизированное контролируемое исследование, но данные других видов исследований также могут учитываться в клинической практике, но необходимо помнить, что их уровень доказательности ниже.

Безусловно, результат любого исследования зависит не только от соблюдения норм, описанных выше, но и от того, как запланировано исследование. Составление дизайна исследования определяет направление исследования и во многом его результат. Например, сравнивая эффективность двух лекарственных средств, можно одно из них заложить в изначально низкой субтерапевтической дозе и получить преобладающую эффективность второго, или же при сравнении безопасности одно лекарственное средство употреблять в среднетерапевтической дозе, а второе — в максимальной терапевтической и получить более высокую безопасность первого.

История клинических исследований 70-80-х годов прошлого века имела многочисленные примеры таких «сравнительных» исследований. Все это послужило основанием для унификации требований к составлению протоколов клинических исследований, к унификации подходов и последующей статистической обработке результатов исследований.

Для гармонизации клинических исследований и были созданы 6 конференций по гармонизации (ICH — international conference of harmonization). На первой конференции, состоявшейся в 1991 году, наметили основные пути унификации требований к клиническим исследованиям, а на третьей (ICH 3), которая состоялась в 1995 году в Иокогаме (Япония) при участии более 2500 специалистов, было принято гармонизирующее трехстороннее руководство ICH, которое определило унифицированное требование к дизайну клинических исследований, протоколу исследования, отчету о проведении клинического исследования. Последующие конференции уточняли положение этого руководства.

Регуляторные органы США, Евросоюза и Японии одобрили данное руководство ICH. С учетом того что основными членами ICH являются соответствующая комиссия Европейского союза, Европейская федерация ассоциаций фармацевтической промышленности Японии, Министерство здравоохранения Японии, ассоциации фармацевтических производителей Японии, FDA США и ассоциация исследовательских и производственных фармацевтических предприятий США, можно считать, что гармонизированное трехстороннее руководство ICH поддерживается всеми основными участниками рынка клинических испытаний, как производителями испытуемых средств, так и регуляторными органами.

Таким образом, в настоящее время процесс клинических исследований определяется двумя руководствами — GCP и ICH, и принято говорить о требованиях к проведению клинических исследований GCP ICH.

Очевидно, что все проводимые в мире исследования не могут быть рандомизированными и контролируемыми в силу различных причин, поэтому нередко проводятся другие виды исследований, описанные выше, которые тоже дают достаточное количество информации, могут быть основополагающими в определении гипотезы, предоставить исследователю достаточно ценные данные. Просто при оценке результатов тех или иных исследований необходимо оценивать значимость и достоверность их доказательности. Как уже отмечалось, наиболее доказательным является рандомизированное контролируемое исследование. Далее по мере убывания доказательной значимости полученных результатов следует нерандомизированное исследование с параллельным контролем, нерандомизированное исследование с историческим контролем, когортное исследование, исследование «случай-контроль», перекрестное исследование, результаты наблюдений и, наконец, описание отдельных случаев.

Необходимо отметить, что, с одной стороны, даже описание отдельных случаев должно быть достойно внимания как

исследователя, так и практикующего врача, поскольку имеет все же значимость в доказательстве той или иной гипотезы, а с другой — даже рандомизированное контролируемое исследование не может служить абсолютным доказательством проверяемой гипотезы, и, если это касается эффективности и безопасности лекарственных средств, перелазаться в практическую врачебную деятельность с ожиданием тех же результатов, что и в проведенном исследовании.

Имеется целый ряд причин расхождения данных клинических испытаний и повседневной практики.

**Наличие «плацебо-эффекта».** «Плацебо-эффект» чаще может быть положительным — терапевтический эффект оказываемый плацебо способствует нивелированию симптомов заболевания, которые оцениваются в данном исследовании. Особенно значимым «плацебо-эффект» является при исследовании препаратов психоневрологической группы. При исследовании антидепрессантов он может достигать до 40%, противоболевых — 30%, при исследовании эффективности противосудорожных препаратов — 25-30%. Необходимо отметить, что «плацебо-эффект» также может быть негативным. Так, по данным исследований рефракторной эпилепсии, у значительного процента больных, получавших плацебо, увеличивалась частота припадков — при исследовании тиагабина у 49%, топирамата — 48%, леветирацетама — 45%. У 39% увеличение частоты припадков было более чем на 100%. Эти данные вовсе не свидетельствуют об эффективности или неэффективности вышеописанных препаратов, а лишь демонстрируют значимость «плацебо-эффекта».

Следующей возможной причиной расхождения может быть более детальное обследование испытуемых перед включением в исследование.

Применительно к больным эпилепсией это способствует более точному установлению типа припадков, формы эпилепсии, исключению псевдоэпилептических припадков в клинической картине заболевания, принимают участие больные с определенной частотой припадков, обычно без серийности и уж тем более без наличия эпилептического статуса в ближайшем анамнезе. Столь тщательный отбор больных способствует тому, что назначение эффективного АЭП будет несколько более эффективным, чем в обычной клинической практике, где подобный строгий отбор просто невозможен.

Кроме такого тщательного отбора по нозологической специфике и клиническому течению заболевания проводится тщательный отбор испытуемых, связанных с минимизацией соматической патологии, поэтому данные о том или ином терапевтическом методе при коморбидности нескольких патологических состояний получают чаще всего по результатам анализа повседневной клинической практики.

В клинических исследованиях изучается влияние одной или двух дозировок лекарственного вещества, в то время как в повседневной практике диапазон дозировок намного выше. Из всех многочисленных АЭП так называемой новой генерации, пожалуй, только топирамат имеет достаточно высокую доказательную базу эффективности и безопасности различных дозировок.

Следующая группа возможных причин некоторых расхождений данных клинических испытаний и повседневной практики заключается в относительно коротком периоде наблюдений в слепых исследованиях (что особенно актуально для исследования АЭП), ограниченном количестве этих наблюдений. В длительную же «открытую фазу» исследований попадают в основном больные с положительным эффектом в слепых исследованиях, т.е. длительно наблюдаются больные, у которых то или иное лекарственное вещество оказалось эффективным даже при непродолжительном приеме.

Последние две причины описываемого расхождения в последние годы значительно минимизированы требованиями GCP

ICH, но все равно имеют определенное значение. Одна из причин — особенности написания протокола, которая минимизирована наличием трехстороннего руководства ICH, и вторая — неполная, некорректная публикация результатов. Результаты всех исследований, проводимых по критериям GCP ICH, должны быть опубликованы (как положительные, так и отрицательные). Однако количество публикаций о положительном терапевтическом эффекте, безусловно, несравнимо выше, чем об отрицательных.

Таким образом, рандомизированное контролируемое исследование — это мощный инструмент, имеющий крайне высокую степень достоверности полученных данных, результаты которого могут являться основными для внедрения того или иного терапевтического метода в клиническую практику. Более высокую достоверность имеет информация, основанная на результатах нескольких независимых клинических исследований с совпадением результатов, обобщенных в системных обзорах.

Знание основ доказательной медицины необходимо для того, чтобы объективно оценить имеющуюся информацию о новых препаратах и методах лечения. В настоящее время врачу-клиницисту приходится сталкиваться с огромным потоком информации, большая часть которой имеет явный или скрытый рекламный характер. Кроме того, количество специализированных публикаций с каждым годом неумолимо возрастает, и практикующему врачу (да и научному сотруднику) просто может не хватать времени на то, чтобы ознакомиться со всеми публикациями. Поэтому знание основ доказательной медицины позволяет выбрать наиболее достоверную информацию из всех имеющихся и дать специалисту возможность критически подойти к изучаемым публикациям.

Необходимо помнить о том, что есть шесть уровней достоверности научной информации в зависимости от источника получения информации. Эти уровни перечислены ниже.

1. Систематический анализ (метаанализ) хорошо организованных контролируемых исследований. Необходимо отметить, что некоторые большие, многолетние независимые исследования могут иметь тот же доказательный уровень, но таких исследований немного (например, SANAD — эффективность и безопасность первой моно-терапии эпилепсии).

2. Рандомизированные контролируемые исследования.

3. Контролируемые исследования.

4. Неконтролируемые исследования или ретроспективные исследования (случай-контроль, анализ архивных данных).

5. Описание клинических случаев.

6. Мнение экспертов.

Необходимо отметить, что все эти уровни имеют достоверность научной информации, просто различают ее степень. А вот достоверность остальных источников информации клиницистом может подвергаться сомнению.

За последние 20 лет АЭП было разработано и внедрено в клиническую практику больше, чем за всю многовековую историю эпилепсии, потому что АЭП — особый класс лекарственных веществ, от эффективности и безопасности которых зависит длительное качество жизни больных эпилепсией, их социальная адаптация. Поскольку АЭП принимаются крайне длительно, а иногда и пожизненно, а развитие даже одного припадка может приводить к катастрофическим последствиям для больного, соответственно повышаются требования к эффективности и безопасности этого класса лекарственных веществ.

Безусловно, каждый новый АЭП проходит все стадии клинических и доклинических исследований. Все проходят рандомизированные контролируемые исследования с применением плацебо или контрольного препарата, с которым сравнивается эффективность. При этом для окончательной оценки эффективности и безопасности препарата используют, как правило,

несколько показателей, полученных после статистической обработки.

Наиболее часто для оценки эффективности АЭП применяют:

— показатель доли больных, у которых удалось добиться контроля припадков в течение всего периода исследования;

— показатель доли редукации припадков в процентном выражении за фиксированный отрезок времени (обычно в течение месяца);

— показатель доли респондеров в изучаемой выборке больных (к респондерам, как правило, относят больных, у которых произошло снижение частоты припадков не менее чем на 50%, хотя могут применяться и более жесткие показатели, основанные на снижении частоты припадков не менее чем на 75% или даже 100%);

— показатель «нетто-эффективности», представляющий фактически разность между долей респондеров на активном препарате и на плацебо, выраженный в процентах;

— показатель общей клинической оценки эффективности антиконвульсанта, основанный на опыте и впечатлениях лечащего врача.

Для оценки безопасности АЭП учитывают количество осложнений в сравнении с плацебо. Проводится мониторинг основных показателей безопасности (ЭКГ, лабораторные показатели и т.п.), которые также сравниваются с группой испытуемых, которые получают плацебо. Кроме этого, обычно проводят длительные «открытые фазы» исследований, в которых определяется безопасность длительного приема АЭП.

Таким образом, при оценке возможности применения новых АЭП необходимо учитывать результаты исследований, проведенных ранее и, по возможности, сопоставлять результаты исследований с той промоцией, которую проводят фармацевтические фирмы, а также доступность результатов проведенных многоцентровых исследований данного препарата в рекомендуемых дозах у больных различных категорий (возрастных

групп, сопутствующих препаратов, клинических особенностей заболеваний и т.п.). Если эти данные недоступны, то можно сделать соответствующий вывод об уровне достоверности информации, предоставленной фармацевтической компанией.

Все показания должны быть подтверждены данными контролируемых рандомизированных исследований, желательны несколькими независимыми. Например, у взрослых топирамат показан при лечении рефрактерных парциальных припадков (подтверждено результатами 6 контролируемых исследований), при фармакорезистентных первично-генерализованных припадках (по результатам 5 контролируемых исследований), в качестве монотерапии при вновь выявленной парциальной эпилепсии (по данным 4 исследований и исследования SANAD), в качестве монотерапии при генерализованных припадках (изучено в 3 исследованиях и исследовании SANAD (SANAD — многолетнее независимое исследование эффективности первой монотерапии при парциальных (ветвь А), и генерализованных и неклассифицируемых припадках (ветвь В)). Кроме этого, есть данные рандомизированных контролируемых исследований об эффективности и безопасности дозировок 100 мг, 200 мг, 400 мг, 600 мг при первой монотерапии и 200 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг и 1000 мг для лечения рефрактерной эпилепсии как с парциальными, так и генерализованными припадками. Также за счет большого количества исследований хорошо изучены идиопатические и дозозависимые побочные эффекты Топамакса (топирамата).

Таким образом, установление дозы Топамакса 100–400 мг для первой монотерапии, 200–600 мг для рефрактерных припадков является доказательным и обоснованным, а подробное изучение побочных реакций, по данным адекватных источников, позволяет использовать препарат с максимальной возможной безопасностью.

37

## Анкета читателя

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,  
03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 1.

Укажите сведения, необходимые для отправки  
тематического номера «Неврология. Психиатрия.  
Психотерапия»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

## Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Неврология. Психиатрия. Психотерапия»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Неврология. Психиатрия. Психотерапия»? .....

На какую тему? .....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении  
врачебной квалификации? .....