



Обзор доказательств эффективности АЭП для начальной монотерапии эпилептических приступов и синдромов

В 2006 г. Международная противоэпилептическая лига (ILAE) опубликовала обзор доказательств эффективности антиэпилептических препаратов (АЭП) для пациентов с вновь диагностированной или нелеченой эпилепсией. Подкомиссия ILAE приняла решение обновить предыдущую публикацию, отразив в ней результаты новых рандомизированных клинических испытаний (РКИ). Представляем вашему вниманию раздел статьи Glauser et al. «Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes», опубликованной в журнале *Epilepsia* (2013; 54 (3): 551-563), в котором авторы представили анализ доказательств эффективности АЭП, посвященный терапии эпилепсии у детей и подростков, акцентируя внимание на том, что окончательное решение относительно лечения должно приниматься с учетом всех клинических особенностей течения заболевания и терапевтических возможностей пациента и врача.

Дети и подростки с парциальными приступами

Со времени публикации последнего обзора в двух РКИ и четырех новых метаанализах изучали эффективность начальной монотерапии у детей с парциальными приступами (Sobaniec et al., 2005; Eun et al., 2011; Gamble et al., 2006; Muller et al., 2006; Koch, Polman, 2009). Оба РКИ следует рассматривать как исследования III класса, поскольку они имели открытый дизайн, короткую продолжительность и обладали критериями обязательного прекращения испытания (Sobaniec et al., 2005; Eun et al., 2011). После объединения новых данных с результатами предыдущих 18 РКИ оказалось, что карбамазепин остается наиболее часто изучаемым препаратом (12 исследований), за ним следуют вальпроевая кислота (7 испытаний) и фенитоин (6 исследований).

В обновленном руководстве нет новых доказательств эффективности АЭП у детей с парциальными приступами, полученных в исследованиях

I и II класса. Новые данные относительно эффективности у детей с парциальными приступами получены для карбамазепина, вигабатрина и зонисамида в открытых РКИ III класса. В открытом РКИ III класса продолжительностью 24 недели сравнивали карбамазепин ($n = 28$) и вигабатрин ($n = 26$) у детей с вновь выявленными парциальными приступами. Эффективность обоих АЭП была схожей (Sobaniec et al., 2005). В другом открытом РКИ III класса оценивали эффективность зонисамида в высокой (6-8 мг/кг/сут, $n = 59$) и низкой (3-4 мг/кг/сут, $n = 65$) дозах у детей с вновь диагностированной эпилепсией (81% пациентов имели парциальные приступы). Результаты показали одинаковое количество детей в обеих группах, у которых отсутствовали приступы на протяжении 6 месяцев (Eun et al., 2011).

Эффективность других АЭП у детей с вновь диагностированной эпилепсией также была оценена в четырех последних метаанализах. В одном метаанализе изучали эффективность окскарбазепина

**Рейтинговая шкала исследований,
включенных в метаанализ**

Класс I

Проспективное РКИ или метаанализ РКИ в репрезентативной популяции, которые соответствуют всем нижеперечисленным критериям:

- основная конечная точка: оценка эффективности терапии
- длительность терапии: > 48 недель
- дизайн исследования: двойное слепое
- соответствующая статистическая обработка данных

Класс II

РКИ или метаанализ соответствуют всем критериям I класса за исключением того, что продолжительность лечения > 24 недель, но < 48 недель

Класс III

РКИ или метаанализ, которые не соответствуют критериям I или II класса

Например:

- открытое исследование
- испытание с критерием обязательного прекращения
- неудачное двойное слепое исследование по доказательству превосходства

Класс IV

Результаты, полученные из нерандомизированных, проспективных, контролируемых или неконтролируемых исследований, описания случаев или сообщений экспертов

в монотерапии по сравнению с фенитоином; в данный метаанализ были включены результаты исследования I класса, описанные ранее (Guerreiro et al., 1997). На основании анализа авторы сделали вывод, что пациенты с парциальными припадками, принимавшие окскарбазепин, со значительно меньшей вероятностью прекращали прием этого препарата, чем фенитоин, но имеющиеся данные не позволяют утверждать, что окскарбазепин превосходит или уступает фенитоину в контроле приступов (Muller et al., 2006). В двух метаанализах обобщили данные по эффективности ламотриджина в монотерапии по сравнению с карбамазепином. Однако общее количество детей, включенных в исследования, было незначительным, поэтому определенные выводы сделать проблематично (Gamble et al., 2006). Последний метаанализ был посвящен сравнению эффективности карбамазепина и окскарбазепина. Только в одном испытании использовали адекватные для метаанализа методики оценки эффективности, однако дети не принимали участие в этом наблюдении. Следовательно, данный метаанализ не позволяет сделать какие-либо выводы об эффективности карбамазепина и окскарбазепина при лечении детей с парциальной эпилепсией (Koch, Polman, 2009).

Проведенный анализ позволил сделать следующее заключение:

- единственным адекватным препаратом сравнения для этой категории больных является окскарбазепин;
- окскарбазепин обладает установленной эффективностью (уровень A), карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат, вальпроевая кислота и вигабатрин – вероятной (уровень C), клоазепам, ламотриджин и зонисамид – потенциальной (уровень D) при начальной монотерапии вновь диагностированной или нелеченой парциальной эпилепсии у детей.

**Генерализованные
тонико-клонические припадки у детей**

Со времени публикации предыдущего обзора не выявлено новых РКИ, посвященных изучению эффективности АЭП у детей с генерализованными тонико-клоническими приступами. Предыдущий доклад выявил 14 РКИ III класса. Незначительное количество РКИ I и II класса у детей указывает на недостаточную масштабность исследований, изучающих этот тип припадков. Ни для одного АЭП не получено доказательств эффективности высокого уровня (A или B) в лечении детей с генерализованными тонико-клоническими приступами.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- при генерализованных тонико-клонических приступах у детей отсутствуют адекватные препараты сравнения;
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат и вальпроевая кислота вероятно (уровень C) и окскарбазепин потенциально (уровень D) эффективны у детей с вновь диагностированными или нелечеными генерализованными тонико-клоническими припадками;
- данные, полученные в испытаниях IV класса, указывают, что карбамазепин и фенитоин могут способствовать возникновению генерализованных тонико-клонических приступов или ухудшать их течение (Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; Somerville, 2009).

Абсансы у детей

Предыдущий обзор выявил шесть РКИ III класса и один метаанализ, в которых изучали эффективность АЭП у детей с абсансами (Callaghan et al., 1982; Sato et al., 1982; Martinovic, 1983; Trudeau et al., 1996; Frank et al., 1999; Coppola et al., 2004; Posner et al., 2003). Со времени последнего доклада опубликовано одно исследование I класса, одно – III класса, обновлен один метаанализ и проведен один новый систематический обзор (Fattore et al., 2011; Glauser et al., 2010; Posner et al., 2005; Posner, 2008). Одно РКИ расценено как исследование III класса, поскольку продолжительность лечения являлась очень короткой, а также имелись критерии обязательного исключения. Объединив их с данными шести РКИ предыдущего обзора, оказалось, что вальпроевая кислота была самым изучаемым АЭП

Таблица. Обобщенные исследования и уровни доказательств для каждого типа эпилептических припадков и синдромов

Тип эпилептических припадков или синдромов	Класс исследований			Уровень доказательности эффективности (в алфавитном порядке)
	I	II	III	
Парциальные припадки у детей	1	0	19	Уровень А: окскарбазепин Уровень В: нет Уровень С: вигабатрин, вальпроевая кислота, карбамазепин, топирамат, фенобарбитал, фенитоин Уровень D: зонисамид, клоназепам, клобазам, ламотриджин
Генерализованные тонико-клонические припадки у детей	0	0	14	Уровень А: нет Уровень В: нет Уровень С: вальпроевая кислота, карбамазепин, топирамат, фенобарбитал, фенитоин Уровень D: окскарбазепин
Абсансы у детей	1	0	7	Уровень А: вальпроевая кислота, этосуксимид Уровень В: нет Уровень С: ламотриджин Уровень D: нет
Доброкачественная эпилепсия с центральновисочными спайк-волнами	0	0	3	Уровень А: нет Уровень В: нет Уровень С: вальпроевая кислота, карбамазепин Уровень D: габапентин, левитирацетам, окскарбазепин, сультиам
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	0	0	1	Уровень А: нет Уровень В: нет Уровень С: нет Уровень D: вальпроевая кислота, топирамат

(5 исследований), этосуксимид рассматривали в четырех испытаниях, ламотриджин – в трех, а габапентин и левитирацетам – в одном (каждый препарат).

В настоящем обзоре имеются новые доказательства эффективности, полученные в исследованиях I или II класса, при абсансах у детей для вальпроевой кислоты, этосуксимида и ламотриджина. Для левитирацетама получены данные относительно его эффективности из испытания III класса. В двойном слепом исследовании I класса оценивали эффективность вальпроевой кислоты, этосуксимида и ламотриджина у 446 детей с абсансами (Glauser et al., 2010). Начальное сообщение было посвящено оценке кратковременного эффекта изучаемых средств (16-20 недель). Эффективность определяли по отсутствию припадков без непереносимых побочных реакций; этот эффект был достигнут у 58% пациентов, принимавших вальпроевую кислоту, и у 53% группы этосуксимида (значимые отличия между препаратами отсутствовали). У обоих средств этот уровень был выше, чем у ламотриджина (29%; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Различия сохранялись также при проведении второй фазы исследования (двойной слепой) длительностью 12 месяцев, что позволяет классифицировать его как испытание I класса в соответствии с критериями настоящего обзора (Glauser, личное сообщение). На 16-20-й неделе пациенты получали препараты в следующих дозах: вальпроевая кислота – $34,9 \pm 15,8$ мг/кг/сут, этосуксимид – $33,5 \pm 15,3$ мг/кг/сут и ламотриджин – $9,7 \pm 6,3$ мг/кг/сут. Протокол исследования позволял корректировать дозу медикаментов в зависимости от терапевтического ответа.

В двойном слепом РКИ III класса с короткой продолжительностью сравнивали левитирацетам с плацебо у 59 детей с вновь диагностированной детской или ювенильной абсансной эпилепсией. Терапевтический

ответ на терапию левитирацетамом не был значимо выше, чем для плацебо.

После проведенного анализа исследований при абсансах у детей авторы сделали следующие выводы:

- в этой категории существует два адекватных препарата сравнения: этосуксимид и вальпроевая кислота;
- этосуксимид и вальпроевая кислота обладают установленной (уровень А), а ламотриджин – вероятной (уровень С) эффективностью в качестве начальной монотерапии вновь диагностированных или нелеченых абсансов у детей;
- установлена неэффективность габапентина у детей с абсансами (уровень F); исключительно на основании разрозненных сообщений (IV класс исследований) показано, что карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, тиагабин и вигабатрин могут способствовать или ухудшать течение абсансов у детей (Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; Somerville, 2009);
- невозможно сделать вывод об эффективности левитирацетама при абсансах, поскольку контролируемое плацебо испытание III класса было малоинформативным.

Доброкачественная эпилепсия с центральновисочными спайк-волнами у детей

Со времени публикации последнего обзора проведено только одно РКИ, посвященное оценке эффективности начальной монотерапии при детской доброкачественной эпилепсии с центральновисочными спайк-волнами (Coppola et al., 2007). Это РКИ рассматривается как исследование III класса, поскольку его дизайн был открытым. Предыдущие два РКИ III класса являлись отдельными контролируемыми плацебо исследованиями габапентина и сультиама,

тогда как в новом РКИ сравнивали леветирацетам и окскарбазепин (Bourgeois et al., 1998; Rating et al., 2000). В открытом РКИ III класса (2007) проводили сравнение леветирацетама в монотерапии и окскарбазепина у детей с вновь диагностированной доброкачественной эпилепсией с центральновисочными спайк-волнами. Уровень отсутствия припадков у 21 ребенка в группе леветирацетама был схож с таковым у 18 детей при приеме окскарбазепина (Sorvola et al., 2007).

Таким образом, можно заключить, что:

- в данной категории пациентов отсутствуют адекватные препараты сравнения;
- карбамазепин и вальпроевая кислота вероятно (уровень C), габапентин, леветирацетам, окскарбазепин и сультам потенциально (уровень D) эффективны в качестве начальной монотерапии у детей при доброкачественной эпилепсии с центральновисочными спайк-волнами.

Ювенильная миоклоническая эпилепсия

В обновленный обзор было включено одно РКИ, в котором оценивали эффективность начальной монотерапии у детей с ювенильной миоклонической эпилепсией (Levisohn, Holland, 2007). Это РКИ является исследованием III класса, поскольку его продолжительность была короткой. В данной категории РКИ ранее не проводились. В двойном слепом РКИ III класса сравнивали эффективность топирамата и вальпроевой кислоты в монотерапии у пациентов как с вновь диагностированной, так и ранее леченой ювенильной миоклонической эпилепсией (Levisohn, Holland, 2007).

Лишь у 16 из 28 детей, участвовавших в исследовании, диагноз был впервые установлен, и ранее они не получали лечение. Эти 16 детей были рандомизированы в группы топирамата (n = 12) и вальпроевой кислоты (n = 4). Однако небольшое количество пациентов, ранее не получавших терапию, не позволяет сделать соответствующие выводы относительно эффективности указанных препаратов.

Согласно полученным результатам, можно заключить, что:

- при данной патологии отсутствуют адекватные препараты сравнения;
- топирамат и вальпроевая кислота потенциально эффективны (уровень D) у пациентов с вновь диагностированной ювенильной миоклонической эпилепсией;

- исследования IV класса указывают на то, что карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, тиагабин и вигабатрин могут способствовать абсансам, миоклоническим приступам, а в некоторых случаях – генерализованным припадкам или ухудшать их течение; есть одно сообщение о том, что ламотриджин может обострять миоклонические судороги при ювенильных миоклонических приступах (уровень F) (Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; Somerville, 2009).

Выводы

В обновленном обзоре рассмотрена эффективность различных АЭП при шести типах эпилептических припадков и двух типах эпилептических синдромов. Выводы основываются на данных 64 РКИ (проведенных за последние 72 года) и 11 метаанализах. Применялся метод строгой систематической оценки для всех типов эпилептических приступов и синдромов. Исследования и уровни доказательной эффективности АЭП для разных типов припадков и синдромов обобщены в таблице.

Насущной проблемой остается недостаток РКИ с хорошим дизайном при эпилепсии, особенно при генерализованных эпилептических припадках у детей. За последние 10 лет проведено 7 испытаний (рассмотрены в данном обновлении), только три из них были I класса. Небольшое число исследований I и II класса обусловлено не малым количеством строгих оценочных шкал, а, скорее, недостатком испытаний с адекватным дизайном. Преодоление этой проблемы, как и ранее, остается первоочередной задачей.

Данный обновленный обзор доказательств вновь обращает внимание на то, что многие РКИ, в частности новых АЭП, имеют методологические недостатки и не могут дать ответ на многие важные клинические вопросы. Решение о применении определенного и наиболее соответствующего для отдельного пациента АЭП остается на усмотрении конкретного врача. В дальнейшем необходимо прилагать значительные усилия для разработки, проведения и клинического анализа соответствующих РКИ, для того чтобы дать ответ на вопросы, которые возникли в процессе работы над данным обзором.

Подготовил **Станислав Костюченко**

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.ilae.org