

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Р. Г. Гамирова, Л. Е. Зиганшина¹

В лекции отражены история фармакотерапии эпилепсии, современное состояние фармацевтического рынка в связи с появлением в последние десятилетия большого числа новых дорогостоящих противоэпилептических средств. Обоснована необходимость фармакоэпидемиологических исследований для объективной оценки эффективности, безопасности и экономической целесообразности применения новых противоэпилептических средств у детей в связи с ограничением проведения у детей рандомизированных клинических исследований. Раскрыта роль фармакоэпидемиологии в дополнении результатов рандомизированных клинических испытаний новыми сведениями из реальной жизни, в количественной оценке побочных реакций, выявлении новых побочных эффектов, в разработке наиболее эффективных и экономичных терапевтических алгоритмов для рационализации противоэпилептической терапии у детей и в развитии экономики здравоохранения в целом.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, фармакотерапия, противоэпилептические средства

Эпилепсия является часто встречающимся неврологическим заболеванием [21, 27, 47, 63, 70, 71], которым в мире страдают более 40 млн человек. Эта цифра не включает фебрильные судороги, которые встречаются у 5 % детей, и однократные приступы [20]. В развитых странах распространенность эпилепсии колеблется от 1,5 до 18 человек на 1000 населения (в среднем 5 – 10 на 1000) [26, 58, 59, 62, 70], а в некоторых развивающихся странах превышает 30 на 1000 населения [3, 27, 68]. Точные сведения о частоте и структуре заболеваемости эпилепсией в нашей стране получить затруднительно, так как не соблюдаются положения Международной классификации эпилептических синдромов, и помощь больным оказывается в двух разобщенных службах – неврологической и психиатрической [13]. Тем не менее, по данным литературы, распространенность эпилепсии в России составляет 5 – 10 случаев на 1000 населения. Для Казани этот показатель равен 4,4 на 1000 [8]. Важность проблемы определяет не только распространенность эпилепсии — около 1 % популяции [22, 47, 51, 58, 62, 79], но и ряд других значимых факторов: преимущественное начало в детском возрасте (в 60 – 70 % случаев эпилепсия начинается в детском возрасте) [9], прогрессивность течения большинства ее форм, неблагоприятное влияние припадков на мозг, частота психических изменений и потенциальная опасность припадков для больных и окружающих [20]. Социальная значимость этого заболевания определяется высоким процентом инвалидизации пациентов [3, 70].

С середины XIX века фармакотерапия стала основным методом лечения эпилепсии [30, 49, 76]. Маловероятно, что эта тенденция изменится в ближайшем будущем несмотря на прогресс достигнутый при применении других методов терапии [18]. Первыми препаратами для лечения эпилепсии были соли брома (в настоящее время не применяются) и фенобарбитал. Фенобарбитал, относящийся к группе барбитуратов, ранее применялся в качестве снотворного средства. По обнаружении его противосудорожного эффекта препарат стал широко применяться для лечения эпилепсии с 1912 г. [11]. В 60-е годы были внедрены карбамазепин, вальпроат натрия, фенитоин, производные фенобарбитала, этосуксимид, бензодиазепины. Карбамазепин, вальпроат натрия, фенитоин, фенобарбитал, диазепам и этосуксимид на сегодняшний день рассматриваются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как основные (жизненно необходимые). Основными являются лекарственные средства, удовлетворяющие требованиям улучшения здоровья большинства больных конкретной популяции. Эти средства должны быть всегда доступны в любых количествах, соответствовать требованиям, предъявляемым к формам выпуска и качеству (биодоступность, стабильность) [18, 80]. Кроме того, прошло достаточно времени их использования, чтобы проследить отдаленные последствия их применения в популяции, выявить более редкие, но более опасные для человека побочные реакции.

Особенность лечения эпилепсии заключается в необходимости регулярного ежедневного приема противоэпилептических препаратов на протяжении многих лет (не менее 2,5 – 3 лет после прекращения приступов), а иногда на протяжении всей жизни [11].

¹ Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. Л. Е. Зиганшина) Казанской государственной медицинской академии, Казань, 420012, ул. Муштары, 11.

В настоящее время основной принцип лечения эпилепсии может быть сформулирован следующим образом: максимум терапевтической эффективности при минимуме побочных эффектов [12]. Как все лекарства, противоэпилептические средства не лишены побочного действия [30, 60, 61, 66]: возможно негативное влияние на нервную систему, когнитивные функции и психическую сферу [49, 74], на внутренние органы. Частота осложнений противоэпилептической терапии, по данным разных авторов, остается высокой и колеблется от 7 до 25 % [37]. При появлении тяжелых осложнений возникает необходимость отказа от приема препарата (даже если он эффективен в отношении контроля приступов) и изменения схемы терапии [14]. У 5–10 % пациентов уже при назначении противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах возникают непереносимые побочные эффекты, что делает невозможным продолжение медикаментозной терапии [10, 45].

За последние 15 лет в мире получено около 30 новых противоэпилептических средств, 10 из них (фелбамат, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, прегабалин, тиагабин, топирамат, вигабатрин, зонисамид) лицензированы и внедрены во многих странах мира [26].

В России за последнее время зарегистрированы и продвигаются такие противоэпилептические средства как ламотриджин, топирамат, габапентин, окскарбазепин, леветирацетам [64], вытесняя “старые”. Каждое новое противоэпилептическое средство представляется на рынке как более эффективное, чем предыдущие, с минимумом побочных эффектов. Появление на рынке лекарств новых противоэпилептических препаратов способствует повышению эффективности лечения эпилепсии, однако их стоимость, как правило, много выше стоимости препаратов предыдущего поколения [21].

Известно, что оригинальное лекарственное средство — это впервые синтезированное и прошедшее полный цикл испытаний лекарственное вещество, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок. На разработку такого ЛС требуется около 20 лет [4, 21]. В последние десятилетия расходы на научные исследования, разработку новой лекарственной молекулы в фармацевтической промышленности выросли в несколько раз. Как правило, вначале необходимо провести скрининг 300–600 химических соединений, чтобы отобрать 1 вещество, имеющее необходимые фармакологические свойства. Около 15 таких лекарств-кандидатов необходимо всесторонне исследовать, чтобы зарегистрировать новое лекарственное средство. При регистрации нового лекарственного средства не обязательно, чтобы оно было лучше существующих. Достаточно, чтобы новое лекарственное средство имело требуемое благоприятное терапевтическое воздействие до приемлемой степени при сравнении с плацебо, и было безопасным.

Чтобы оценить эффективность нового средства, разработчик-производитель выполняет рандомизированные клинические испытания. Клинические испытания — обычно относительно краткосрочные исследования (от нескольких недель до нескольких месяцев) даже в том случае, если средство предназначено для лечения хронического заболевания. Для небольшого количества тяжелых заболеваний, для которых терапия плацебо была бы неэтичной, новое лекарственное средство сравнивается с существующими методами лечения. Однако эти исследования стремятся продемонстрировать, что новое лекарственное средство столь же эффективно как альтернативы, или не менее эффективно; это не означает, что должно быть лучше [54]. После регистрации бренда компания-производитель расходует значительные средства на его продвижение на фармацевтический рынок. Для компенсации затрат на разработку, доклинические и клинические исследования и активное продвижение, а также получения прибыли инновационные компании устанавливают все более высокие цены на ЛС [4].

Доходы фармкомпаний после внедрения нового препарата сравнимы с доходами самых прибыльных видов бизнеса. Например, глобальные фармацевтические продажи в 2006 г. составили 643 млрд долларов США. Это превышает национальный валовой продукт более половины стран мира [81]. Особый интерес представляют те заболевания, при которых лекарственные средства по показаниям необходимо использовать пожизненно.

До распада СССР потребность страны в лекарственных средствах в основном обеспечивали отечественные фармацевтические фабрики, а недостающие лекарственные средства закупали в странах Центральной Европы. В период быстрого перехода к рыночной экономике объемы производства лекарственных средств в России сократились [55, 77]. Благодаря импорту доступность лекарственных средств возросла, но одновременно значительно увеличилась стоимость лечения [55, 77]. В 1992 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 5000 торговых наименований лекарственных средств, в 1998 г. — уже 12 000. Сегодня Государственный реестр лекарственных средств содержит около 24 000 торговых наименований [64]. Для сравнения, в большинстве европейских стран зарегистрировано по несколько тысяч лекарственных средств [77]. Для продвижения лекарственных средств на российский рынок характерна весьма агрессивная реклама, приводящая в замешательство потребителей и врачей. Рекламная информация поступает к врачу и потребителю быстро и в большом объеме. Реклама лекарственных средств ограничена законодательством, но выполняется оно не в полной мере. В результате российский рынок оказался наводнен препаратами, распространение которых в других странах ограничено либо запрещено, малоэффективными и бесполезными, а также сомнительного качества импортными

средствами из дальневосточных и восточноевропейских стран [77]. При подобной свободе фармацевтического рынка проблема рационального использования лекарственных средств становится чрезвычайно сложной для решения [77]. Как для развитых, так и для развивающихся стран характерно избыточное назначение дорогостоящих лекарственных средств, вызванное агрессивным маркетингом [32]. Наиболее активно продвигаются на рынок самые новые, а значит наиболее дорогие и наименее изученные лекарственные средства [16]. В условиях агрессивного маркетинга особую ценность приобретает информация, основанная на результатах качественных клинических исследований, проведенных в соответствии со строгой методологией. Наиболее доказанные сведения получают из систематических обзоров. Они создаются путем систематического поиска данных из всех опубликованных клинических исследований, критической оценки их качества и обобщения результатов. Проведенные в соответствии с принципами доказательной медицины, т.е. рандомизированные двойные слепые клинические исследования показывают, что новые противоэпилептические препараты не эффективнее “старых”, но, возможно, легче переносятся [31, 67]. По данным некоторых исследований, нет различий в количестве неблагоприятных эффектов [69]. Вместе с тем затраты на лечение ламотриджином в монотерапии фокальных и генерализованных форм эпилепсии в Великобритании в 3 раза выше, чем на лечение карбамазепином, включая затраты на преодоление неблагоприятных эффектов [67]. При вновь диагностированной эпилепсии разницы в эффективности при сравнении с другими противоэпилептическими средствами не обнаружено вообще [38].

Высокая стоимость фармакотерапии, связанная со все более возрастающими затратами на разработку новых лекарственных средств (особенно на проведение клинических испытаний), заставляет общество относиться с повышенным вниманием к терапевтическим тенденциям, сформировавшимся в клинической практике. Необходимость разработки специальных методов исследования различных аспектов влияния лекарственных средств на популяцию, а также изучения факторов, в том числе нефармакологических (поведенческих, экономических и т.д.), способных оказать воздействие на применение ЛС в конкретном регионе, привела к возникновению в 60-х годах XX века нового направления в науке — фармакоэпидемиологии (ФЭП) [73].

Рандомизированные клинические испытания (РКИ), хотя и являются эталоном доказательной медицины, не позволяют из-за ограниченности во времени проследить за развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в отдаленный период применения нового ЛС и сделать выводы о его взаимодействии с другой, специфической и неспецифической терапией, о влиянии на развитие сопутствующих заболеваний

[57, 72]. При проведении РКИ не представляется возможным оценить экономическую эффективность и социальные последствия введения в схему лечения пациентов новых препаратов.

Одним из важных вопросов фармакоэпидемиологии является безопасность ЛС. Это связано с возрастанием числа серьезных НЛР [42], которые наносят большой ущерб здоровью людей и экономике. Примером, когда опасные для жизни побочные эффекты лекарственных средств обнаруживаются только в постмаркетинговый период, является случай с появлением на рынке противосудорожного препарата фелбамата. Фелбамат разрешен к применению в США в августе 1993 г. для лечения взрослых больных с парциальными приступами без генерализации, а также со вторичной генерализацией и синдромом Леннокса-Гасто. В период с сентября 1993 г. по август 1994 г. около 150 000 больных получали терапию фелбаматом, среди них 50 000 — длительно. До получения маркетингового разрешения были проведены клинические испытания у 1000 больных, среди которых не было ни одного случая апластической анемии. Однако, когда фелбамат поступил на лекарственный рынок, это осложнение было зарегистрировано у 16 больных. Апластическая анемия характеризовалась панцитопенией и угнетением миелоидного и эритроидного ростков костного мозга. Несколько больных погибли. Все больные, у которых развилась апластическая анемия, получали фелбамат в течение 2,5 – 6 мес [18]. Фелбамат прекратили рекомендовать для лечения эпилепсии как препарат первой линии и широкого использования [40].

Цель фармакоэпидемиологических исследований — изучение использования лекарственных средств и достижение затратно-эффективного и безопасного применения лекарств в популяции. Фармакоэпидемиология позволяет дополнить результаты рандомизированных клинических испытаний новыми сведениями из реальной жизни, количественно оценивать побочные реакции и выявить новые терапевтические и побочные эффекты. Преимущества фармакоэпидемиологии заключаются в точности новой информации, недоступной в клинических испытаниях, изучении эффектов передозировки. Являясь основой фармакоэкономического анализа, фармакоэпидемиология непосредственно влияет на экономику здравоохранения в целом: изучает клинико-эпидемиологические и социально-экономические последствия нерациональной фармакотерапии в виде неоправданной полипрагмазии, несоответствия режимов дозирования тяжести болезненного состояния, передозировки, игнорирования дешевых и эффективных альтернатив лекарственной терапии [7]. Пытаясь обеспечить высококачественную охрану здоровья, все государства столкнулись с трудностями контроля расходов на медицинскую помощь. Лекарственное обеспечение — один из наиболее затратных компонентов системы здравоохранения [75] и может потреблять до 40 % бюджета здравоохранения в

развивающихся странах и странах переходного периода [29, 53]. В частности, на лечение эпилепсии может расходоваться до 1,1 % бюджета здравоохранения [44].

Для классификации ЛС с целью последующего изучения их потребления, в том числе при эпилепсии, ВОЗ рекомендует использовать анатомическую-химическую-терапевтическую (АТХ) классификационную систему (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, АТС — *англ.*). В условиях появления на фармацевтическом рынке все большего количества новых препаратов встал вопрос о создании единой методологии и терминологии для возможности сравнения получаемых фармакоэпидемиологических результатов. Начало было положено на симпозиуме ВОЗ в Осло в 1969 г., завершением этой работы явилось создание АТХ как единой классификационной системы ЛС, а в качестве единицы измерения была принята “Defined Daily Dose” (DDD) — установленная суточная доза [17, 36, 65]. Это “техническая” единица измерения, позволяющая ориентировочно оценить “интенсивность” использования ЛС, которая позволяет провести проспективные и ретроспективные сравнения различных схем лечения, уточнить не только эпидемиологические, но и экономические последствия применения определенных ЛС или их сочетаний. В 1981 г. Европейское региональное отделение ВОЗ рекомендовало систему АТС/DDD для исследований использования ЛС в международном масштабе [36]. В классификационной системе АТХ средства разделены на группы по фармакологическому действию, терапевтическим и фармакологическим свойствам с присвоением каждому из них индивидуального кода. В системе АТХ применяются международные непатентованные наименования ВОЗ (INN) [23, 36].

При использовании противоэпилептических средств в настоящее время удовлетворительный контроль над приступами, т.е. их исчезновение или снижение числа, достигается у 70 % пациентов [1, 60]. Несмотря на достижения в изучении патогенеза, диагностики и лечения эпилепсии, создание новых противоэпилептических средств с прогнозируемыми, а в части случаев и “проектируемыми” новыми механизмами действия [6] и разработку международных стандартов лечения, эпилептические приступы у значительной части больных (30 – 40 %) остаются резистентными к терапии [25, 28, 41, 51, 52, 58, 62]. О фармакорезистентности эпилепсии речь идет в том случае, если больной получал адекватную противосудорожную терапию и была доказана неэффективность применения двух или трех противоэпилептических препаратов первого ряда как в режиме монотерапии, так и в сочетаниях при использовании в адекватных дозах и при возникновении максимально переносимых побочных эффектов [24]. Ограниченное воздействие ПЭП второго поколения на фармакорезистентных пациентов может быть связано с тем, что они в основном нацелены на те же “мишени”, что и препараты первого поколе-

ния [1]. В условиях ограниченных возможностей финансирования здравоохранения актуальной становится точная оценка эффективности и рациональности использования новых препаратов [5, 21]. Согласно установленным международным правилам существуют определенные ограничения для участия в РКИ: в исследование обычно не включают детей, беременных и лиц пожилого возраста [15, 17, 34]. Фармакоэпидемиологические методы анализа, лишенные указанных выше недостатков, можно считать приоритетными для этой категории пациентов [17]. Возникшая на стыке клинической фармакологии и эпидемиологии, ФЭП является наукой, изучающей применение ЛС и особенности их действия на уровне популяции [17, 33, 72]. Она позволяет уточнять влияние ЛС на пациентов различных групп, в частности на детей, дает возможность оценить эффективность и безопасность ЛС в естественных условиях у конкретных пациентов, не ограничиваясь критериями включения, обязательными для РКИ [19, 34, 35, 46, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При постоянно увеличивающемся количестве противоэпилептических средств истинным доказательством эффективности противоэпилептического препарата является его сравнение по эффективности с уже имеющимися лекарственными препаратами, применяемыми для лечения эпилепсии, а не сравнение их с плацебо [56]. Материальные ресурсы государства и соответственно здравоохранения ограничены. Такая ситуация наблюдается не только в России, но и в других более благополучных в экономическом отношении странах. В связи с этим современный подход в области лекарственного обеспечения состоит не в постоянном увеличении расходов, связанных с внедрением новых препаратов и других медицинских технологий, а в рациональном использовании финансовых средств, основанном на фармакоэкономическом анализе. Такой анализ базируется с одной стороны, на принципах доказательной медицины, результатах тщательно спланированных и проведенных в соответствии с международными требованиями клинических испытаний лекарственных средств, а с другой — на сопоставлении затрат на фармацевтические продукты и последствий их применения (влияния на течение заболевания, предупреждение инвалидизации, качество жизни больного и т.п.).

Таким образом, фармакоэпидемиологические исследования должны способствовать рационализации противоэпилептической терапии, что подразумевает составление с учетом данных доказательной медицины наиболее эффективных и экономичных терапевтических алгоритмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Аванцини, *Журн. неврол. и психиат.*, 105(8), 57 – 59 (2005).

2. М. Броди, *Журн. неврол. и психиат.*, 105(10), 62 – 66 (2005).
3. А. Б. Гехт, Л. Е. Мильчакова, Ю. Ю. Чуриан и др., *Журн. неврол. и психиат.*, спец. вып. Эпилепсия № 1, 3 – 7 (2006).
4. С. А. Громов, С. Д. Табулина, *Журн. неврол. и психиат.*, 105(4), 22 – 26 (2005).
5. Е. И. Гусев, Ю. Б. Белоусов, А. Н. Бойко и др., *Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии: Метод. рекомендации*, Издатель Е. Разумова, Москва (2003).
6. Л. Р. Зенков, *Неврол. ж.*, 8(6), 43 – 49 (2003).
7. Л. Е. Зиганшина, Т. Р. Абакумова, О. О. Ведерникова и др., *Каз. мед. ж.*, 86(2), 97 – 101 (2005).
8. М. Ф. Исмагилов, Т. В. Данилова, *Журн. неврол. и психиат.*, 105(7), 52 – 53 (2005).
9. В. А. Карлов, А. С. Петрухин, *Журн. неврол. и психиат.*, 102(9), 9 – 13 (2002).
10. А. В. Лебедева, *Журн. неврол. и психиатр.*, спец. вып. Эпилепсия № 1, 16 – 21 (2006).
11. К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, Е. А. Рыкова, *Журн. неврол. и психиат.*, № 7, 25 – 31 (1997).
12. К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, *Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия*, Арт-Бизнес Центр, Москва (2000).
13. А. С. Петрухин, *Эпилептология детского возраста*, Медицина, Москва (2000).
14. О. А. Пылаева, А. С. Петрухин, К. В. Воронкова, *Журн. неврол. и психиат.*, 104(8), 61 – 65 (2004).
15. О. Л. Розенсон, Л. С. Страчунский, *Клин. фармакол. и тер.*, 1(6), 31 – 32 (1997).
16. Л. Н. Салпынов, *Казахстанский фармацевтический вестн.*, 101(1), 15 – 19 (2000).
17. Е. А. Страчунская, *Невр. журнал*, № 2, 46 – 52 (2002).
18. П. А. Темин, М. Ю. Никанорова, *Эпилепсия и судорожные синдромы у детей*, Москва (1999), сс. 560 – 624.
19. Р. Флетчер, С. Флетчер, Е. Вагнер, *Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины*, Медиа Сфера, Москва (1998).
20. Е. В. Юцкова, Г. Н. Авакян, М. Ю. Татарина, *Журн. неврол. и психиат.*, спец. вып. Эпилепсия № 1, 36 – 40 (2006), 106(1), 36 – 38 (2006).
21. Е. В. Юцкова, Г. Н. Авакян, М. Ю. Татарина, *Журн. неврол. и психиат.*, 107(1), 52 – 55 (2007).
22. N. Adab, C. T. Smith, J. Vinten, et al., *Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004*, Issue 3. Art. No.: CD004848. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004848.
23. *ATC Index with DDDs. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology*, Oslo (1999).
24. A. Background, *Eur. J. Neurol.*, № 7, 119 – 122 (2000).
25. S. Castillo, D. B. Schmidt, S. White, *Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000*, Issue 3. Art. No.: CD002028. DOI: 10.1002 / 14651858.CD002028.
26. D. W. Chadwick, A. G. Marson, *Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005*, Issue 4. Art. No.: CD001416. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001416. pub 2.
27. R. Chaisewikul, N. Baillie, and A. G. Marson, *Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001*, Issue 4. Art. No.: CD002750. DOI: 10.1002 / 14651858.CD002750.
28. R. Chaisewikul, M. D. Privitera, J. L. Hutton, and A. G. Marson, *Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001*, Issue 1. Art. No.: CD001901. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001901.
29. R. R. Chaudhury, *Improving use of medicines: Abstracts of second international conference*, Thailand (2004), p. 21.
30. D. K. L. Cheuk and V. Wong, *Acupuncture for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006*, Issue 2. Art. No.: CD005062. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005062. pub 2.
31. W. Christe, G. Kramer, U. Vigonius, et al., *Epilepsy research*, 26(3), 451 – 460 (1997).
32. P. H. Dung, *Improving use of medicines: Abstracts of second international conference*, Thailand (2004), p. 24.
33. T. R. Einarson, U. Bergman, and B. Wiholm, *Avery's Drug Treatment, Adis International Limited*, New Zealand (1997), pp. 371 – 392.
34. P. A. Fall, O. Axelson, M. Fredriksson, et al., *J. Clin. Epidemiol.*, 49(6), 637 – 641 (1996).
35. G. Gambassi, F. Landi, L. Peng, et al., *Epidemiology. Med. Care.*, 36(2), 167 – 179 (1998).
36. *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment*, WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, Oslo (2001).
37. M. G. Harbord, *J. Clin. Neurosci.*, 7(3), 213 – 216 (2000).
38. A. J. Heller, P. Chesterman, R. D. Elwes, et al., *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58(1), 44 – 50 (1995).
39. C. Hemingway, et al., *Pediatrics*, 108(4), 898 – 905 (2001). PubMed
40. J. C. Ipser and D. J. Stein, *Newer anticonvulsants in the treatment of anxiety disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006*, Issue 4. Art. No.: CD006241. DOI: 10.1002 / 14651858.CD006241.
41. N. J. Jette, A. G. Marson, and J. L. Hutton, *Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002*, Issue 3. Art. No.: CD001417. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001417.
42. H. Jick, L. A. G. Rodriguez, and S. Perez-Gutthann, *Lancet*, 352, 1767 – 1770 (1998).
43. E. H. Kassoff, et al., *Pediatrics*, 109(5), 780 – 783 (2002). PubMed
44. I. A. Kotsopoulos, S. M. Evers, A. J. Ament, and M. C. de Krom, *Epilepsia*, 42, 634 – 640 (2001).
45. M. D. Kwan and M. J. Brodie, *NEJM*, 342(5), 314 – 319 (2000).
46. D. J. Lanska, *J. Neurol. Sci.*, 145(1), 105 – 108 (1997).
47. J. P. Leach, A. G. Marson, and J. L. Hutton, *Remacemide for drug-resistant localization related epilepsy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002*, Issue 4. Art. No.: CD001900. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001900.
48. R. Levy and P. Cooper, *Ketogenic diet for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003*, Issue 3. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001903.
49. W. D. Loring and K. J. Meador, *Epilepsia*, 42(s8), 24 – 32 (2001).
50. D. Lozsadi, L. Bate, J. L. Hutton, and A. G. Marson, *Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006*, Issue 1. Art. No.: CD005612. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005612.
51. O. O'Mahony, K. Wambara, K. Farrell, and M. Connolly, *Clobazam add-on for drug refractory partial onset or generalized onset seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003*, Issue 2. Art. No.: CD004154. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004154.
52. A. G. Marson, Z. A. Kadir, J. L. Hutton, and D. W. Chadwick, *Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999*, Issue 1. Art. No.: CD001415. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001415.
53. *Management Sciences for Health*, 1997. Managing Drug Supply, Second edition, 1997: p. 122.
54. B. Mintzes, *PLoS Med* 3(4), e198 (2006).

55. *Monitoring health conditions in the Russian Federation, The Russia Longitudinal Monitoring Survey 1992 – 2000*, University of North Carolina (2001).
56. M. Muller, A. G. Marson, and P. R. Williamson, *Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006*, Issue 2. Art. No.: CD003615. DOI: 10.1002 / 14651858.CD003615. pub 2.
57. C. I. Neutel, *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*, **9**(1), 71 – 74 (2000).
58. J. Pereira, A. G. Marson, and J. L. Hutton, *Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002*, Issue 3. Art. No.: CD001908. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001908.
59. M. D. Privitera, T. E. Welty, D. M. Ficker, and J. Welge, *Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002*, Issue 1. Art. No.: CD002896. DOI: 10.1002 / 14651858.CD002896.
60. L. N. Ranganathan and S. Ramaratnam, *Vitamins for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005*, Issue 2. Art. No.: CD004304. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004304. pub 2.
61. L. N. Ranganathan and S. Ramaratnam, *Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006*, Issue 2. Art. No.: CD005003. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005003. pub 2.
62. S. Ramaratnam, A. G. Marson, and G. A. Baker, *Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001*, Issue 3. Art. No.: CD001909. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001909.
63. K. Redhead, *Epilepsia*, **s1**, 51 – 54 (2003).
64. www.regmed.ru.
65. M. Ronning, *Handbook of Drug Use Research Methodology*, The United Kingdom Drug Utilization Research Group, Newcastle (2000), pp. 1 – 9.
66. J. I. Sirven, M. Sperling, and D. M. Wingerchuk, *Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001*, Issue 3. Art. No.: CD001902. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001902.
67. A. Shakespeare and G. Simeon, *Seizure*, **7**(2), 119 – 125 (1998).
68. R. Sridharan, *Curr Sci.*, **82**(6), 664 – 670 (2002).
69. B. J. Steinhoff, M. A. Ueberall, H. Siemes, et al., *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*, **14**(8), 597 – 605 (2005).
70. T. Stokes, E. J. Shaw, J. Camosso-Stefinovic, et al., *Self-management education for adults with epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004*, Issue 2. Art. No.: CD004723. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004723.
71. T. Stokes, E. J. Shaw, J. Camosso-Stefinovic, et al., *Self-management education for children with epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004*, Issue 2. Art. No.: CD004724. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004724.
72. B. L. Strom, S. E. Kimmel (eds.), *Textbook of Pharmacoepidemiology. Sussex: John Wiley*, (2006).
73. B. L. Strom, *Studies of drug utilization*, John Wiley & Sons, New York (1994), pp. 379 – 395.
74. W. O. Tatum, J. A. French, E. Faught, et al., *Epilepsia*, **42**(9), 1134 – 1140 (2001).
75. C. P. Thomas, *The New England Journal of medicine*, № 23, 2186 – 2188 (2003).
76. T. Tomson, M. L. Dahl, and E. Kimland, *Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007*, Issue 1. Art. No.: CD002216. DOI: 10.1002 / 14651858.CD002216. pub 2.
77. E. Tragakes and S. Lessof, *European Observatory on Health Care Systems*, Copenhagen, (2003), p. 205. ([http: // www.euro.who.int / document / e81966r.pdf](http://www.euro.who.int / document / e81966r.pdf)).
78. V. F. Trewin, C. J. Lawrence, A. J. Abdulla, et al., *Pharm. Wid Sci.*, **19**(6), 175 – 178 (1997).
79. K. Wambara, K. Farrell, M. Connolly, and O. O'Mahony, *Clobazam monotherapy for partial onset or generalized onset seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003*, Issue 2. Art. No.: CD004155. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004155.
80. WHO. Essential medicines, 2007. [http: // www.who.int / topics / essential_medicines / en / index.html](http://www.who.int / topics / essential_medicines / en / index.html).
81. WorldBank, 2007. [http: // siteresources.worldbank.org / DATASTATISTICS / Resources / GNI.pdf](http://siteresources.worldbank.org / DATASTATISTICS / Resources / GNI.pdf).

Поступила 13.03.08

PHARMACOEPIDEMOLOGICAL STUDY OF EPILEPSY

R. G. Gamirova and L. E. Ziganshina

Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy, ul. Mushtari 11, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia

The lecture presents the history of the pharmacotherapy of epilepsy and analyzes the current situation at the pharmaceutical market related to the appearance of new, high-cost antiepileptic drugs in recent decades. The lecture substantiates the need of pharmacoepidemiology studies for the objective assessment of efficacy, safety and economical impact of new antiepileptics, especially in children, taking into account limited randomized preclinical trials in this group of patients. The lecture describes the role of pharmacoepidemiology in supplementing the findings of randomized controlled trials with new real-life evidence, in quantitative evaluation of adverse reactions, and in discovery of new adverse effects, as well as in the development of cost-effective strategies for rational antiepileptic therapy of children and in the overall improvement of public health economics.