

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

URBAN BERNAT

DIPLOMSKA NALOGA

**PRIMERJALNA UČINKOVITOST ANTIEPILEPTIKOV ZA
DODATNO ZDRAVLJENJE ŽARIŠČNIH EPILEPTIČNIH NAPADOV**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

URBAN BERNAT

DIPLOMSKA NALOGA

**PRIMERJALNA UČINKOVITOST ANTIEPILEPTIKOV ZA
DODATNO ZDRAVLJENJE ŽARIŠČNIH EPILEPTIČNIH NAPADOV**

**MIXED TREATMENT COMPARISON OF ANTIEPILEPTIC DRUGS
FOR ADD-ON TREATMENT OF PARTIAL SEIZURES**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm. in asist. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm. in somentorja asist. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Urban Bernat

Ljubljana, 2012

Predsednik komisije: prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Jurij Trontelj, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE	II
KAZALO SLIK	IV
KAZALO PREGLEDNIC	VI
POVZETEK	IX
ABSTRACT	X
SEZNAM OKRAJŠAV	XI
1. UVOD	1
1.1 EPILEPSIJA	1
1.1.1 <i>Načela antiepileptičnega zdravljenja</i>	3
1.2 UČINKOVINE, INDICIRANE ZA DODATNO ZDRAVLJENJE	4
1.2.1 <i>Vigabatrin</i>	4
1.2.2 <i>Lamotrigin</i>	4
1.2.3 <i>Gabapentin</i>	5
1.2.4 <i>Topiramat</i>	6
1.2.5 <i>Tiagabin</i>	7
1.2.6 <i>Okskarbazepin</i>	7
1.2.8 <i>Pregabalin</i>	9
1.2.9 <i>Zonisamid</i>	9
1.2.10 <i>Lakozamid</i>	10
1.2.11 <i>Eslikarbazepin acetat</i>	11
1.2.12 <i>Retigabin</i>	11
1.3 VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI ANTEPILEPTIKOV V RAZISKAVAH	12
1.4 METAANALIZA	12
1.4.1 <i>Metaregresija</i>	14
1.4.2 <i>Mrežna metaanaliza</i>	14
2. NAMEN DELA	16
3. METODE	17
3.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE	17
3.2 METAANALIZA	17
3.2.1 <i>Metaregresija</i>	18
3.2.1.1 <i>Tiagabin</i>	18
3.2.1.2 <i>Pregabalin</i>	19
3.2.1.3 <i>Zonisamid</i>	19
3.2.1.4 <i>Lakozamid</i>	20
3.2.1.5 <i>Eslikarbazepin acetat</i>	21
3.2.1.6 <i>Retigabin</i>	22
3.2.2 <i>Metaanaliza učinkovitosti</i>	22
3.2.2.1 <i>Tiagabin</i>	22
3.2.2.2 <i>Pregabalin</i>	22
3.2.2.3 <i>Zonisamid</i>	23
3.2.2.4 <i>Lakozamid</i>	23
3.2.2.5 <i>Eslikarbazepin acetat</i>	23
3.2.2.6 <i>Retigabin</i>	24
3.2.3 <i>Mrežna metaanaliza</i>	24
4. REZULTATI	25
4.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE	25
4.1.1 <i>Tiagabin</i>	25
4.1.2 <i>Pregabalin</i>	25

4.1.3 Zonisamid.....	25
4.1.4 Lakozamid.....	25
4.1.5 Eslikarbazepin acetat.....	26
4.1.6 Retigabin.....	26
4.1.7 Zbrani podatki o učinkovitosti zdravil po posameznih raziskavah.....	26
4.2 METAANALIZA	28
4.2.1 Metaregresija.....	28
4.2.1.1 Tiagabin	28
4.2.1.2 Pregabalin	28
4.2.1.3 Zonisamid	31
4.2.1.4 Lakozamid	33
4.2.1.5 Eslikarbazepin acetat	35
4.2.1.6 Retigabin.....	37
4.2.2 Metaanaliza učinkovitosti	40
4.2.2.1 Tiagabin	40
4.2.2.2 Pregabalin	41
4.2.2.3 Zonisamid	43
4.2.2.4 Lakozamid	43
4.2.2.5 Eslikarbazepin acetat	44
4.2.2.6 Retigabin.....	46
4.2.3 Mrežna metaanaliza.....	48
4.2.3.1 Mrežna metaanaliza ob upoštevanju rezultatov metaregresije	48
4.2.3.2 Mrežna metaanaliza učinkovin	49
5. RAZPRAVA.....	51
5.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE	51
5.2 METAANALIZA	53
6. SKLEPI.....	56
7. LITERATURA	59
8. PRILOGE.....	64
8.1. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI RAZISKAV	64
8.1.1 Tiagabin.....	65
8.1.2 Pregabalin.....	65
8.1.3 Zonisamid.....	68
8.1.4 Lakozamid.....	70
8.1.5 Eslikarbazepin acetat.....	72
8.1.6 Retigabin.....	74

KAZALO SLIK

Slika 1: Strukturna formula vigabatrina.....	4
Slika 2: Strukturna formula lamotrigina	4
Slika 3: Strukturna formula gabapentina	5
Slika 4: Strukturna formula topiramata.....	6
Slika 5: Strukturna formula tiagabina	7
Slika 6: Strukturna formula okskarbazepina	7
Slika 7: Strukturna formula levetiracetama	8
Slika 8: Strukturna formula pregabalina.....	9
Slika 9: Strukturna formula zonisamida	9
Slika 10: Strukturna formula lakozamida	10
Slika 11: Strukturna formula eslikarbazepin acetata.....	11
Slika 12: Strukturna formula retigabina.....	11
Slika 13: Ponazoritev posredne primerjave terapije A in B preko placeba C	15
Slika 14: Grafična ponazoritev metaanalize pregabalina, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevnih odmerkih 150, 150-600 in 600 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95% intervalom zaupanja.	30
Slika 15: Grafična ponazoritev metaanalize zonisamida, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevnih odmerkih 300, 400 in 500 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95% intervalom zaupanja.	32
Slika 16: Grafična ponazoritev metaanalize lakozamida, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevnih odmerkih 200, 400 in 600 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95% intervalom zaupanja.	35
Slika 17: Grafična ponazoritev metaanalize eslikarbazepin acetata, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevnih odmerkih 400, 800 in 1200 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95% intervalom zaupanja.....	37
Slika 18: Grafična ponazoritev metaanalize retigabina, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevnih odmerkih 600 in 900 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95% intervalom zaupanja.	39
Slika 19: Drevesni diagram metaanalize tiagabina z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama	40
Slika 20: Drevesni diagram metaanalize pregabalina pri odmerku 50-600 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama.....	41
Slika 21: Drevesni diagram metaanalize pregabalina pri odmerku 600 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama.....	42
Slika 21: Drevesni diagram metaanalize zonisamida z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama	43
Slika 22: Drevesni diagram metaanalize lakozamida z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama	44
Slika 23: Drevesni diagram metaanalize eslikarbazepin acetata pri odmerku 400 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama	45

Slika 24: Drevesni diagram metaanalize eslikarbazepin acetata pri odmerkih 800 in 1200 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama	45
Slika 25: Drevesni diagram metaanalize retigabina z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama	47
Slika 26: Grafični prikaz mrežne metaanalize ob upoštevanju rezultatov metaregresije s puščicami, ki označujejo statistično značilno razliko v učinkovitosti	49
Slika 27: Grafični prikaz mrežne metaanalize s puščicami, ki označujejo statistično značilno razliko v učinkovitosti	50

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Klasifikacija epileptičnih napadov.....	2
Preglednica II: Podatki za vnos, tiagabin	18
Preglednica III: Podatki za vnos (pregabalin, odmerek 150 mg)	19
Preglednica IV: Podatki za vnos (pregabalin, variabilni odmerek 150-600 mg)	19
Preglednica V: Podatki za vnos (pregabalin, odmerek 600 mg)	19
Preglednica VI: Podatki za vnos (zonisamid, odmerek 300 mg)	20
Preglednica VII: Podatki za vnos (zonisamid, odmerek 400 mg)	20
Preglednica VIII: Podatki za vnos (zonisamid, odmerek 500 mg)	20
Preglednica IX: Podatki za vnos (lakoamid, odmerek 200 mg)	20
Preglednica X: Podatki za vnos (lakoamid, odmerek 400 mg)	21
Preglednica XI: Podatki za vnos (lakoamid, odmerek 600 mg)	21
Preglednica XII: Podatki za vnos (eslikarbazepin acetat, odmerek 400 mg)	21
Preglednica XIII: Podatki za vnos (eslikarbazepin acetat, odmerek 800 mg)	21
Preglednica XIV: Podatki za vnos (eslikarbazepin acetat, odmerek 1200 mg)	21
Preglednica XV: Podatki za vnos (retigabin, odmerek 600 mg)	22
Preglednica XVI: Podatki za vnos (retigabin, odmerek 900 mg)	22
Preglednica XVII: Podatki za vnos (pregabalin, odmerek 50-600 mg).....	23
Preglednica XVIII: Podatki za vnos (zonisamid).....	23
Preglednica XIX: Podatki za vnos (retigabin).....	24
Preglednica XX: Zbrani podatki o učinkovitosti antiepileptikov po posameznih raziskavah in odmerkih.....	26
Preglednica XXI: Rezultati metaanalize tiagabina z Mantel-Haenszelovo metodo	28
Preglednica XXII: Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 150 mg.....	29
Preglednica XXIII: Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri variabilnem odmerku 150-600 mg	29
Preglednica XXIV: Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 600 mg.....	29
Preglednica XXV: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov pregabalin 150 in 600 mg	30
Preglednica XXVI: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov pregabalin 150-600 in 600 mg.	30
Preglednica XXVII: : Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 50-600 mg	31
Preglednica XXVIII: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 300 mg.....	31
Preglednica XXIX: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 400 mg.....	31
Preglednica XXX: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 500 mg.....	32
Preglednica XXXI: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov zonisamida 300 in 400 mg	33
Preglednica XXXII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov zonisamida 300 in 500 mg.	33
Preglednica XXXIII: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo...	33
Preglednica XXXIV: Rezultati metaanalize lakoamid z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 200 mg.....	34

Preglednica XXXV: Rezultati metaanalize lakozamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 400 mg.....	34
Preglednica XXXVI: Rezultati metaanalize lakozamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 600 mg.....	34
Preglednica XXXVII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov lakozamida 200 in 400 mg.....	35
Preglednica XXXVIII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov lakozamida 200 in 600 mg.....	35
Preglednica XXXIX: Rezultati metaanalize eslikarbazepin acetata z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 400 mg	36
Preglednica XL: Rezultati metaanalize eslikarbazepin acetata z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 800 mg	36
Preglednica XLI: Rezultati metaanalize eslikarbazepin acetata z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 1200 mg	36
Preglednica XLII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov eslikarbazepin acetata 400 in 800 mg	37
Preglednica XLIII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov eslikarbazepin acetata 400 in 1200 mg	37
Preglednica XLIV: Rezultati metaanalize retigabina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 600 mg.....	38
Preglednica XLV: Rezultati metaanalize retigabina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 900 mg.....	38
Preglednica XLVI: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov retigabina 600 in 900 mg.....	39
Preglednica XLVII: Rezultati metaanalize retigabina z Mantel-Haenszelovo metodo	39
Preglednica XLVIII: Rezultati metaanalize učinkovitosti tiagabina z metodo Der-Simonian and Laird	40
Preglednica XLIX: Rezultati metaanalize učinkovitosti pregabalina pri odmerku od 50-600 mg z metodo Der-Simonian and Laird.....	41
Preglednica L: Rezultati metaanalize učinkovitosti pregabalina pri odmerku 600 mg z metodo Der-Simonian and Laird.....	42
Preglednica LI: Rezultati metaanalize učinkovitosti pregabalina z metodo Der-Simonian and Laird	42
Preglednica LII: Rezultati metaanalize učinkovitosti zonisamida z metodo Der-Simonian and Laird	43
Preglednica LIII: Rezultati metaanalize učinkovitosti lakozamida z metodo Der-Simonian and Laird	43
Preglednica LIV: Rezultati metaanalize učinkovitosti eslikarbazepin acetata pri odmerku 400 mg z metodo Der-Simonian and Laird	44
Preglednica LV: Rezultati metaanalize učinkovitosti eslikarbazepin acetata pri odmerkih 800 in 1200 mg z metodo Der-Simonian and Laird.....	45
Preglednica LVI: Rezultati metaanalize učinkovitosti eslikarbazepin acetata z metodo Der-Simonian and Laird	46
Preglednica LVII: Rezultati metaanalize učinkovitosti retigabina z metodo Der-Simonian and Laird	46
Preglednica LVIII: Rezultati mrežne metaanalize ob upoštevanju rezultatov metaregresije s podanim RR in 95 % I.Z. v oklepaju	48
Preglednica LIX: Rezultati mrežne metaanalize učinkovin s podanim RR in 95 % I.Z. v oklepaju.....	50

Preglednica LX: Povzetek značilnosti raziskave Ben-Menachem 1995 za tiagabin	64
Preglednica LXI: Povzetek značilnosti raziskave Kalviainen 1998 za tiagabin	64
Preglednica LXII: Povzetek značilnosti raziskave Basim 1998 za tiagabin	65
Preglednica LXIII: Povzetek značilnosti raziskave French 2003 za pregabalin	65
Preglednica LXIV: Povzetek značilnosti raziskave Arroyo 2004 za pregabalin	66
Preglednica LXV: Povzetek značilnosti raziskave Beydoun 2005 za pregabalin	66
Preglednica LXVI: Povzetek značilnosti raziskave Elger 2005 za pregabalin	67
Preglednica LXVII: Povzetek značilnosti raziskave Lee 2009 za pregabalin	67
Preglednica LXVIII: Povzetek značilnosti raziskave Baulac 2010 za pregabalin	68
Preglednica LXIX: Povzetek značilnosti raziskave Faught 2001 za zonisamid	68
Preglednica LXX: Povzetek značilnosti raziskave Seckellares 2004 za zonisamid	69
Preglednica LXXI: Povzetek značilnosti raziskave Brodie 2005 za zonisamid	69
Preglednica LXXII: Povzetek značilnosti raziskave Yang 2011 za zonisamid	70
Preglednica LXXIII: Povzetek značilnosti raziskave Ben-Menachem 2007 za lakozamid	70
Preglednica LXXIV: Povzetek značilnosti raziskave Halazs 2009 za lakozamid	71
Preglednica LXXV: Povzetek značilnosti raziskave Chung 2010 za lakozamid	72
Preglednica LXXVI: Povzetek značilnosti raziskave Elger 2009 za eslikarbazepin acetat	72
Preglednica LXXVII: Povzetek značilnosti raziskave Gil-Nagel 2009 za eslikarbazepin acetat	73
Preglednica LXXVIII: Povzetek značilnosti raziskave Ben-Menachem 2010 za eslikarbazepin acetat	73
Preglednica LXXIX: Povzetek značilnosti raziskave Porter 2007 za retigabin	74
Preglednica LXXX: Povzetek značilnosti raziskave Brodie 2010 za retigabin	74

POVZETEK

Večina bolnikov z epilepsijo ima dobro prognozo, saj epileptični napadi pri 70 % zdravljenih izostanejo že z jemanjem enega antiepileptika. Kljub temu se pri 30 % bolnikov napadi še zmeraj pojavljajo. Najpogosteje so ti napadi žariščni. Namen te raziskave je primerjati učinkovitost antiepileptikov pri dodatni terapiji žariščnih epileptičnih napadov.

Izveden je bil sistematični pregled literature vseh antiepileptikov, indiciranih za dodatno zdravljenje žariščnih epileptičnih napadov. Iskali smo randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave dodatne terapije. Na podlagi vključitvenih in izključitvenih kriterijev smo nato v nadaljnji analizi po učinkovitosti primerjali šest antiepileptikov; tiagabin, pregabalin, zonisamid, lakozamid, eslikarbazepin acetat in retigabin.

Kot parameter vrednotenja učinkovitosti smo izbrali 50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov. S programom za metaanalizo MIX 1.7 in programom CMA, smo v modelu stalnih učinkov z Mantel-Haenszelovo metodo, najprej izvedli metaanalizo učinkovitosti posameznih odmerkov antiepileptikov in metaregresijo teh skupin. V modelu slučajnih učinkov smo nato z metodo Der-Simonian and Laird izvedli metaanalizo učinkovitosti antiepileptikov. S pridobljenimi rezultati smo potem z Bucherjevo metodo, v mrežni metaanalizi, posredno primerjali njihovo medsebojno učinkovitost.

Odkrili smo statistično značilne razlike v velikosti učinka (RR) med odmerki pregabalina od 50 do 600 mg in 600 mg ter med odmerki eslikarbazepin acetata 400 mg in 800 do 1200 mg. Z metaanalizo učinkovitosti smo ugotovili, da so vsi antiepileptiki statistično značilno učinkoviti v primerjavi s placebom. Relativno tveganje (RR) za 50 % zmanjšanje pogostnosti žariščnih napadov znaša za tiagabin 3,21 (95 % I.Z. 2,05-5,00), za pregabalin 2,83 (2,05-3,90), za zonisamid 1,87 (1,54-2,27), za lakozamid 1,68 (1,44-1,96), za eslikarbazepin acetat 1,83 (1,46-2,29) in za retigabin 2,10 (1,73-2,56). Z mrežno metaanalizo smo dokazali statistično značilne razlike v učinkovitosti med analiziranimi antiepileptiki. Za najbolj učinkovito zdravilo se je izkazal pregabalin z dnevним odmerkom 600 mg.

ABSTRACT

The majority of people with epilepsy have a good prognosis, because epileptic seizures no longer occur with the use of a single antiepileptic drug by 70 % of treated. But up to 30 % develop refractory epilepsy. Especially those with partial seizures. The purpose of this research is to evaluate the effectiveness of antiepileptics, when used as an add-on treatment for partial epilepsy.

We conducted a systematic review of all antiepileptics, indicated for add-on treatment of partial epilepsy. We searched for randomized placebo controlled add-on trials. On the basis of inclusion and exclusion criteria, we then compared six antiepileptics; tiagabine, pregabalin, zonisamide, lacosamide, eslicarbazepine acetate and retigabine.

As a efficacy criteria, we used 50 % or greater reduction in total seizure frequency. With the meta-analysis software MIX 1.7 and CMA, we initially conducted the analysis of groups of variable doses with Mantel-Haenszel method and fixed effect meta-regression. After that, we conducted a random effects meta-analysis of all six antiepileptics with the Der-Simonian and Laird method. With the data, gained from the random effects analysis, Bucher's network meta-analysis was conducted.

Significant differences were discovered between doses of pregabalin 50-600 mg and 600 mg and between doses of eslicarbazepine acetate 400 mg and 800-1200 mg as well. According to the results, all six antiepileptics are statistically significantly more effective than placebo. RR for 50 % seizure reduction for tiagabine is 3,21 (95 % C.I. 2,05-5,00), for pregabalin 2,83 (2,05-3,90), for zonisamide 1,87 (1,54-2,27), for lacosamide 1,68 (1,44-1,96), for eslicarbazepine acetate 1,83 (1,46-2,29) and for retigabine 2,10 (1,73-2,56). Network meta-analysis shows that there are statistically significant differences in efficacy between analysed antiepileptics as well. 600 mg of pregabalin per day has proven to be the most effective drug.

SEZNAM OKRAJŠAV

ILAE – Mednarodna liga proti epilepsiji (International League Against Epilepsy)

ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil

GABA – gama-aminomaslena kislina

MHD – monohidroksi derivat

UDP – uridin difosfat

GAD – glutamat-dehidroksilaza

SMAP – sulfamoil acetilfenol

KCN – nevronske kalijev kanal

ITT – populacija glede na namero zdravljenja (Intention To Treat)

CMA – Comprehensive Meta-Analysis

RR – relativno tveganje

C.I. in I.Z. – interval zaupanja

Var – varianca

TIA – tiagabin

mg – miligram

ESC – eslikarbazepin acetat

SPC – Povzetek značilnosti zdravila (Summary of product characteristics)

EMA – Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency)

1. UVOD

1.1 EPILEPSIJA

Epilepsija je opredeljena kot nevrološka motnja, za katero so značilni ponavljajoči se epileptični napadi. Epileptični napad je klinična manifestacija nenormalnega in prekomernega proženja impulzov skupine nevronov, v možganih. Epilepsija ni bolezen, je simptom. (1,2)

V razvitem svetu se incidenca (število novih primerov na leto) epilepsije giblje med 24 in 53 na 100000 prebivalcev. Prevalenca (skupno število primerov v določenem trenutku), pa se v razvitem svetu giblje med 4 in 10 bolnikov na 1000 prebivalcev. Večina raziskav navaja, da ima epilepsijo 1 % ljudi v razvitem svetu. Epilepsija se lahko pojavi v celotnem življenjskem obdobju, še posebej pogosta pa je incidenca pri mladostnikih in starostnikih. (3,4)

Izvor epilepsije je v 60 do 70 % neznanega izvora (kriptogena). 15 % je povezanih s cerebrovaskularno boleznijo, 6 % s tumorji, prav tako 6 % s prekomernim uživanjem alkohola, posttravmatska epilepsija pa bi naj bila vzrok za 2 % obolelih. (1)

Nobena razvrstitev napadov ni v celoti zadovoljiva, zaradi različnih kliničnih manifestacij in vzrokov. Napad lahko nastane brez znanega vzroka, ali pa je simptomatski in predstavlja metabolno ali strukturno nepravilnost. Na primer hipoglikemijo, cerebralno anoksijo, možgansko infekcijo ali neoplazmo. Klasifikacija tipa epilepsije se opira tako na osnovno nevrološko motnjo (epilepsije oz. epileptični sindromi), kot na vrsto epileptičnih napadov, ki so posledica te motnje. Tip epilepsije je odvisen od številnih dejavnikov. Predvsem od dela možganov, ki je prizadet, načina širjenja epileptičnih napadov skozi možgane, vzroka za epilepsijo in starosti posameznika. (1,2)

Epileptične napade po klasifikaciji organizacije ILAE delimo na žariščne, oziroma fokalne in generalizirane. Preglednica I prikazuje klasifikacijo epileptičnih napadov.

Preglednica I: Klasifikacija epileptičnih napadov

Žariščni/fokalni napadi	enostavni
	kompleksni
	sekundarno generalizirani
Generalizirani napadi	absence; tipične in netipične (petit mal)
	mioklonični napadi
	klonični napadi
	tonični napadi
	tonično-klonični napadi (grand mal)
	atonični napadi

Žariščni (fokalni) napadi, so brez motnje zavesti ali le z delno motnjo zavesti. V to skupino uvrščamo enostavne žariščne napade brez motenj zavesti, kompleksne žariščne napade z motnjo zavesti in žariščne napade, ki se kasneje generalizirajo. Žariščni napadi nastanejo v fokalnih področjih možganskega tkiva, njihova manifestacija pa se kaže kot možganska motnja. Če je, na primer, njihov izvor v motoričnem pasu, se lahko pojavi kot ritmično trzanje noge, ki se razširi in vključi drugo nogo in potem celo roko. Pogosto temu sledi obdobje oslabeledosti, ki traja nekaj ur in ga lahko zamenjamo za kap ali prehodni ishemični napad. Če napadi nastanejo v senzornem korteksu, se pojavijo prehodne kratke parestezije nenadnega nastopa, ki trajajo sekunde ali minute, te pa lahko prav tako zamenjamo za prehodni ishemični napad. Pri izvoru v temporalnem lobusu se pojavijo različni psihični in avtonomni simptomi, kot so občutja ekstremnega strahu, ki običajno nastanejo v trebuhu, iluzije tesne povezanosti z neznanim okoljem in halucinacije. Če gre za izgubo zavesti, postane napad kompleksni parcialni napad.

Pri generaliziranih napadih je motnja zavesti vedno prisotna. Napadi so razširjeni po obeh možganskih hemisferah. Dve klasični obliki generaliziranega napada sta preprosta absenca (petit mal) in generalizirani tonično-klonični napad (grand mal). Generalizirani tonično klonični krči se običajno pojavijo brez opozorila, čeprav pri nekaterih bolnikih kratki mioklonični gibi napovedujejo izgubo zavesti. Bolnik lahko zavpije in nato pade kot spodsekan. Nato sledi rigidna in cianotična faza z generaliziranimi kloničnimi gibi vseh štirih udov, običajno nekaj minut. Bolnika je nato kratek čas nemogoče prebuditi, pri čemer je lahko na začetku prisotno hropeče dihanje, po čemer se odzivi povrnejo, a na zmeden način. Končna faza je globoki spanec, iz katerega se bolnik zbudi, običajno z ugriznjem jezika, bolečimi mišicami in glavobolom. (2)

1.1.1 Načela antiepileptičnega zdravljenja

Večina primerov epilepsij se zdravi z zdravili, včasih pa je potreben tudi kirurški poseg. Poleg slednjega in novejših zdravil, pa so za zdravljenje na voljo še ketogena dieta in draženje možganov (posredno z vagusnim spodbujevalcem ali neposredno s stimulacijo globokih struktur).

Namen zdravljenja epilepsije z zdravili, je preprečiti nadaljnje epileptične napade in ohraniti kakovostno življenje z antiepileptikom, ki ima čim manj neželenih učinkov. Uspešno zdravljenje epilepsije pomeni tudi, da bolnik lahko prejema antiepileptik daljše obdobje. Osnova zdravljenja je torej pravilna izbira zdravila glede na tip napada, oziroma epileptični sindrom. Monoterapija je varnejša od politerapije, saj bolniki eno samo zdravilo lažje prenašajo. Tudi zdravnik lažje odmeri in prilagodi dnevni odmerek. Zdravilo se uvaja postopno, z nizkim odmerkom, ki se ga preko več tednov postopno povečuje. Tako se lahko izognemo neželenim učinkom, predvsem tistim, s strani centralnega živčnega sistema (zaspanost, glavoboli, dvojni vid, slabosti in bruhanje, ataksija, dizartrija, nistagmus in zmedenost).

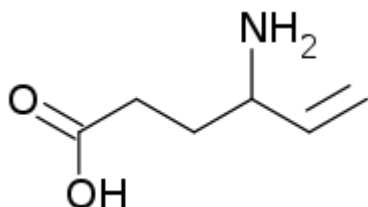
Če bolnik zdravilo dobro prenaša, epileptični napadi pa se še pojavljajo, se odmerek postopno povečuje do še prenosljivega dnevnega odmerka zdravila. Pogosto se namreč prezgodaj doda drug antiepileptik, še preden je dokazana neučinkovitost prvega. Če se pri bolniku pokažejo znaki preobčutljivosti, če se že pri nižjih odmerkih pokažejo neželeni učinki, ali če zdravilo ne preprečuje epileptičnih napadov, se ga mora postopno ukiniti in zamenjati z drugim. Po uvedbi drugega zdravila obstaja 60 % verjetnost, da bolnik napadov ne bo imel več. V nekaterih primerih je namesto drugega zdravila v monoterapiji bolj smiselna racionalna duoterapija (dodatno zdravljenje). Trdnih dokazov, ki bi govorili v prid eni ali drugi možnosti, sicer ni.

Običajno se najprej doda drugo zdravilo in se skuša v primeru uspeha postopno ukiniti prvega. Če tudi drug in tretji antiepileptik kot monoterapija, ali dodatna terapija ne preprečijo nadaljnjih epileptičnih napadov, govorimo o trdovratni epilepsiji, kar se pojavi pri okoli 35 % bolnikov. Pri večini se ponovno pojavljajo žariščni napadi. Tako imajo ti bolniki napade, kljub terapiji s pravilno izbranim in ustrezno odmerjenim ter redno jemanim antiepileptikom. Pri trdovratnih oblikah epilepsije se zato politerapiji ne moremo ogniti. Dokazov o tem, katera dva antiepileptika sta pri sočasnem jemanju še posebno

učinkovita in pri katerih tipih napadov, je v literaturi malo in se opirajo predvsem na mehanizem delovanja zdravil. (5,6)

1.2 UČINKOVINE, INDICIRANE ZA DODATNO ZDRAVLJENJE

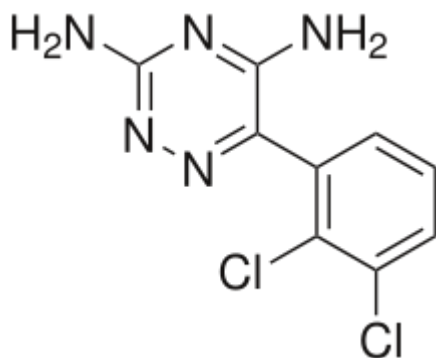
1.2.1 Vigabatrin



Slika 1: Strukturna formula vigabatrina

Vigabatrin (SABRIL 1989, ATC: N03AG04) je po zgradbi soroden gama-aminomasleni kislini (GABA). Je selektivni ireverzibilni zaviralec GABA-transaminaze, encima, odgovornega za njeno razgradnjo. Zdravljenje z njim poveča koncentracijo GABA, glavnega zaviralnega nevrottransmitterja v možganih. Vigabatrin je učinkovit antiepileptik, če je uporabljen kot dodatna terapija pri bolnikih z epilepsijo, nezadostno obvladano s konvencionalnim zdravljenjem. Ta učinkovitost je posebej izrazita pri bolnikih s parcialnimi napadi. Običajni terapevtski odmerek vigabatrina je od 2 do 3 g dnevno. Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo ob uporabi, so okvare vidnega polja, sedacija, zaspanost, utrujenost in motena koncentracija. (7)

1.2.2 Lamotrigin

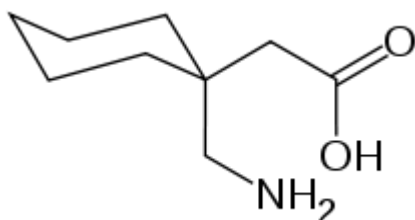


Slika 2: Strukturna formula lamotrigina

Lamotrigin (LAMICTAL 1991, ATC: N03AX09) je feniltriazinski derivat in zavira napetostne natrijeve kanale. V skupini nevronov povzroča od električne napetosti odvisno

blokado neprestanega ponavljajočega sproženja nevronov in zavira patološko sproščanje glutamata. Aminokislina, ki je osrednji dejavnik pri nastanku epileptičnih krčev. Hkrati pa zavira tudi nenadna povečanja akcijskih potencialov, ki jih sproža glutamat. Lamotrigin je indiciran za zdravljenje epilepsije, kot dodatno ali samostojno zdravilo, za zdravljenje parcialnih in generaliziranih napadov, vključno s tonično-kloničnimi napadi in napadi, povezanimi z Lennox-Gastautovim sindromom. Indiciran je tudi za preprečevanje razpoloženskih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo, in sicer pretežno za preprečevanje depresivnih epizod. Običajni vzdrževalni odmerek lamotrigina pri dodatni terapiji, je od 200 do 400 mg dnevno. Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo ob uporabi, so kožne reakcije, dvojni vid, vrtoglavica, slabost in težave s spominom. (8)

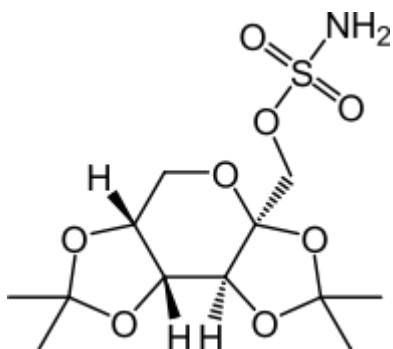
1.2.3 Gabapentin



Slika 3: Strukturna formula gabapentina

Gabapentin (NEURONTIN 1993, ATC: N03AX12) je lipofilen analog, po zgradbi soroden GABA. Njegov mehanizem delovanja še ni natančno znan. Gabapentin se v možganih z veliko afiniteto veže na vezavna mesta, povezana z alfa2delta podenotami napetostno občutljivih kalcijevih kanalčkov. In vitro gabapentin modulira aktivnost encima GAD, ki sintetizira GABA, in aktivnost encima, ki sintetizira glutamat. Indiciran je tako za monoterapijo, kot tudi za dodatno terapijo odraslih in otrok, starejših od 12 let, ki imajo enostavne ali kompleksne parcialne napade s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Uporablja pa se ga tudi za zdravljenje nevropatske bolečine pri odraslih. Običajni terapevtski odmerek gabapentina je od 900 do 3600 mg na dan. Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z gabapentinom so zaspanost, utrujenost, omotica, glavobol, slabost, bruhanje, povečanje telesne teže, živčnost, nespečnost in ataksija. (9)

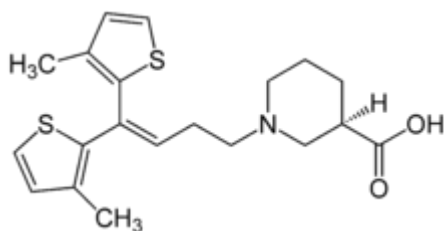
1.2.4 Topiramát



Slika 4: Strukturna formula topiramata

Topiramát (TOPAMAX 1995, ATC: N03AX11) je antiepileptik, ki spada med s sulfatom substituirane monosaharide. Natančen mehanizem, s katerim topiramát dosega antiepileptične in protimigrenske učinke, ni znan. Elektrofiziološke in biokemijske raziskave na kulturah nevronov so pokazale tri lastnosti, ki verjetno prispevajo k antiepileptičnemu učinku topiramata. Ponavljajoče se proženje akcijskih potencialov, izzvano s trajno depolarizacijo nevronov, je topiramát zaviral po časovno odvisnem vzorcu, kar kaže na blokado od napetosti odvisnih natrijevih kanalov. Topiramát je povečal frekvenco, s katero je GABA aktivirala GABA_A receptorje in s tem zvečal učinkovitost GABA pri indukciji pretoka kloridnih ionov v nevrone. Topiramát na ta način spodbuja delovanje tega inhibitornega nevrottransmitterja. Topiramát ne podaljšuje časa odprtja kanalov, po čemer se njegovo delovanje razlikuje od barbituratov, ki modulirajo GABA_A receptorje. Ker se antiepileptično delovanje topiramata močno razlikuje od delovanja benzodiazepinov, topiramát verjetno deluje prek podtipa GABA_A receptorjev, ki niso občutljivi na benzodiazepine. Poleg tega zavira nekatere izoencime karboanhidraze. Ta farmakološki učinek je veliko šibkejši kot učinek acetazolamida, poznanega inhibitorja karboanhidraze, in ne predstavlja pomembnejše sestavine antiepileptičnega učinka topiramata. Pri človeku ni dokazov o pojavu tolerance na topiramát. Topiramát je indiciran za monoterapijo pri bolnikih z nedavno diagnosticirano epilepsijo ali prehod na monoterapijo. Indiciran je tudi za dodatno terapijo pri bolnikih s parcialnimi začetnimi napadi ali generaliziranimi tonično-kloničnimi krči, ter za dodatno zdravljenje pri napadih, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom. Topiramát se uporablja tudi za profilakso migrenskega glavobola. Običajni dnevni odmerek pri dodatnem zdravljenju je od 200 do 400 mg dnevno. Neželeni učinki pri zdravljenju s topiramatom so predvsem diareja, slabost, težave s spominom, anoreksija, utrujenost, zmedenost. (10)

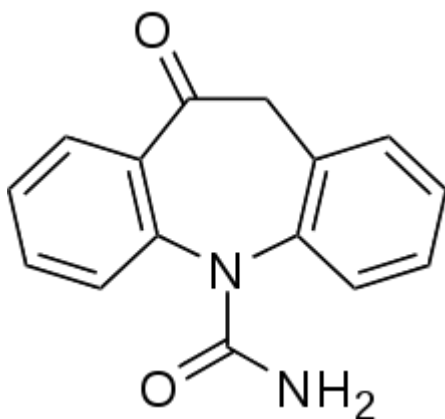
1.2.5 Tiagabin



Slika 5: Strukturna formula tiagabina

Tiagabin (GABITRIL 1998, ATC: N03AG06) je močan in selektiven zaviralec privzema GABA v presinaptične nevrone in celice glije. Kemijsko je derivat nipekotične kisline. Zdravljenje povzroči zvišanje ravni GABA, ki je glavni inhibicijski nevrottransmitter v možganih. Tiagabin nima afinitete do vezave na receptorje drugih nevrottransmitterjev in/ali mesta njihovega ponovnega privzema. Namenjen je dodatnemu zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje, ki se jih z drugimi antiepileptiki ne da zadovoljivo kontrolirati. Običajni terapevtski odmerek se giblje med 30 in 50 mg. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih med kliničnimi raziskavami opazili pogosteje kot pri placebo, so omotičnost, utrujenost in zaspanost.(11)

1.2.6 Okskarbazepin

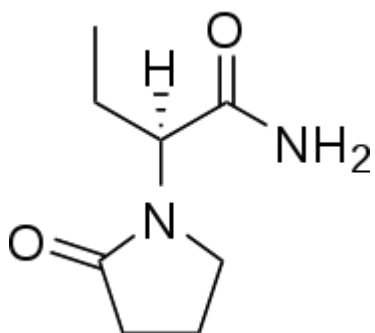


Slika 6: Strukturna formula okskarbazepina

Farmakološko delovanje okskarbazepina (KARBOX 2000, ATC: N03AF02), derivata karboksamida, poteka predvsem preko njegovega presnovka monohidroksi derivata (MHD). Menijo, da mehanizem delovanja okskarbazepina in MHD temelji predvsem na blokiranju napetostno občutljivih natrijevih kanalov, kar vodi do stabilizacije čezmerno vzdraženih živčnih membran, zaviranja ponavljajočega se proženja nevronov in zmanjšanega prevajanja sinaptičnih impulzov. Poleg tega lahko k antikonvulzivnemu

delovanju prispeva tudi povečana prevodnost za kalij in vpliv na visokonapetostne aktivirane kalcijeve kanale. Okskarbazepin je indiciran za zdravljenje epilepsije s parcialnimi napadi, z ali brez sekundarno generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov. Namenjen je za samostojno zdravljenje ali za dodatno zdravljenje. Običajni terapevtski odmerek okskarbazepina se giblje med 600 in 2400 mg. Najpogostejši neželeni učinki okskarbazepina so zaspanost, glavobol, omotica, dvojni vid, slabost, bruhanje in utrujenost. (12)

1.2.7 Levetiracetam

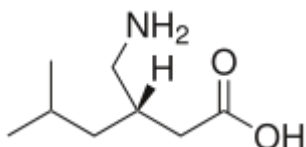


Slika 7: Strukturna formula levetiracetama

Zdravilna učinkovina levetiracetam (KEPPRA 2000, ATC: N03AX14) je pirolidonski derivat, ki kemično ni podoben drugim antiepileptikom. Mehanizem delovanja levetiracetama še vedno ni popolnoma pojasnjen, vendar kaže, da je drugačen od mehanizmov drugih antiepileptikov. Poskusi in vitro in in vivo kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalnega živčnega prenosa. In vitro raziskave so pokazale, da levetiracetam vpliva na nivo Ca^{2+} znotraj nevrona preko delne inhibicije N-tipa Ca^{2+} kanalov in znižanjem sproščanja Ca^{2+} iz zalog znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalov povzročeno z Zn^{2+} in β -karbolini. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo afinitetno vrsto za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A. Kaže, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k antiepileptičnemu delovanju zdravila. Levetiracetam povzroči zaščito pred parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi in nima prokonvulzivnega učinka. Delovanje na parcialne in generalizirane epileptične napade potrjuje njegov širok spekter farmakološkega profila. Levetiracetam je indiciran za samostojno zdravljenje napadov parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo. Indiciran je tudi za dodatno zdravljenje napadov parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje in miokloničnih

napadov ter primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov z idiopatsko generalizirano epilepsijo. Običajni terapevtski odmerek se giblje med 500 in 1500 mg na dan. Najpogostejši neželeni učinki so somnolenca, astenija in omotica. (13)

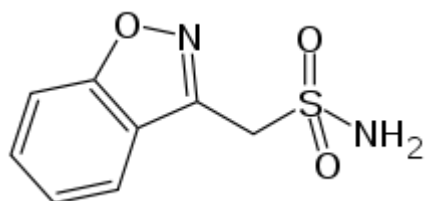
1.2.8 Pregabalin



Slika 8: Strukturna formula pregabalina

Zdravilna učinkovina pregabalin (LYRICA 2004, ATC: N03AX16) je analog GABA. Pregabalin se veže na pomožno podenoto (beljakovino $\alpha 2$ - δ) napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v osrednjem živčevju, pri čemer močno izpodriva [3H]-gabapentin. Pregabalin je indiciran za zdravljenje periferne in centralne nevropatske bolečine in za dodatno zdravljenje parcialnih napadov, s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Indiciran pa je tudi za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje. Običajni terapevtski odmerek pregabalina se giblje med 150 in 600 mg dnevno. Najpogostejša neželena učinka pregabalina sta omotica in utrujenost. (14)

1.2.9 Zonisamid

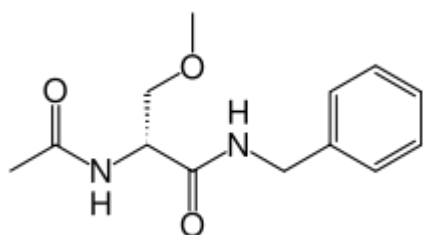


Slika 9: Strukturna formula zonisamida

Zonisamid (ZONEGRAN 2006, ATC: N03AX15) je derivat benzizoksazola. Kemijsko zato ni soroden drugim antiepileptičnim zdravilom. Za razliko od fenitoina in karbamazepina zonisamid deluje predvsem na epileptične napade, ki imajo izvor v korteksu. Mehanizem delovanja zonisamida še ni popolnoma raziskan, vendar pa verjetno deluje na napetostno odvisne natrijeve in kalcijeve kanalčke in s tem prepreči sinhronizirano proženje nevronov. S tem zmanjšuje širjenje epileptičnega napada in zmanjša posledično epileptično aktivnost. Zonisamid ima tudi modulatorni učinek na z GABA posredovano nevronske inhibicije. Indiciran je kot dodatna terapija pri zdravljenju

bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi z ali brez sekundarne generalizacije. Običajni terapevtski odmerek se giblje med 300 in 500 mg dnevno. Neželeni učinki, ki se najpogosteje pojavljajo ob uporabi zonisamida, so somnolenca, vrtoglavica in anoreksija. (15)

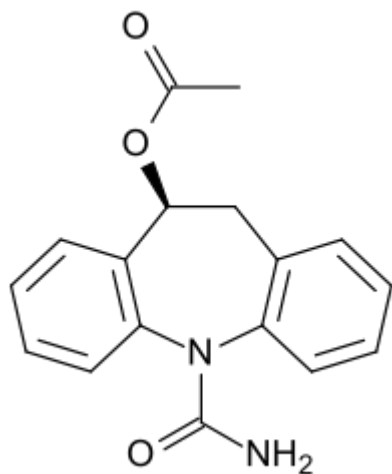
1.2.10 Lakozamid



Slika 10: Strukturna formula lakozamida

Zdravilna učinkovina lakozamid (VIMPAT 2008, ATC: N03AX18) je delujoča aminokislina. Natančen mehanizem, preko katerega lakozamid doseže svoj antiepileptični učinek pri ljudeh, še ni natančno pojasnjen. Elektrofiziološke raziskave in vitro so pokazale, da lakozamid selektivno poveča počasno inaktivacijo napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov, kar povzroči stabilizacijo hipersenzitivnih nevronske membrane. Indiciran je za dodatno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih z epilepsijo. Terapevtski odmerek lakozamida je od 200 do 600 mg na dan. Neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z lakozamidom najpogosteje poročali, so omotica, glavobol, slabost in dvojni vid. (16)

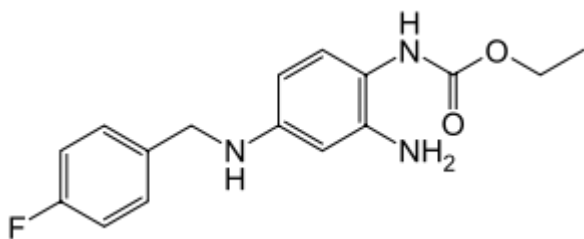
1.2.11 Eslikarbazepin acetat



Slika 11: Strukturna formula eslikarbazepin acetata

Eslikarbazepin acetat (EXALIEF 2009, ATC: N03AF04) spada med derivate karboksamida. Po osnovnem tricikličnem skeletu je soroden karbamazepinu in okskarbazepinu. Eslikarbazepin acetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnili v aktivirano stanje in posledično sprožali nevrone. Ker je eslikarbazepin acetat predzdravilo, se njegova farmakološka aktivnost kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin (S-likarbazepin). Eslikarbazepin acetat je indiciran za dodatno zdravljenje pri bolnikih s parcialnimi epileptičnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Običajni terapevtski odmerek eslikarbazepin acetata se giblje med 800 in 1200 mg dnevno. Neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju najpogosteje poročali, so omotica, glavobol, slabost, zmedenost, motnje vida. (17)

1.2.12 Retigabin



Slika 12: Strukturna formula retigabina

Kalijevi kanali so eni od napetostno odvisnih ionskih kanalov v nevronskih celicah in pomembno določajo aktivnost nevronov. Raziskave in vitro kažejo, da retigabin (TROBALT 2011, ATC: N03AX21) odpira nevronske kalijeve kanale KCNQ2 in KCNQ3. To stabilizira membranski potencial v mirovanju, uravnava podpražno električno vzdražnost v nevronih in tako prepreči začetek epileptiformnih izbruhov akcijskega potenciala. Mutacije kanalov KCNQ so pri človeku osnova za več prirojjenih motenj, vključno z epilepsijo. Retigabin je indiciran kot dodatno zdravilo za zdravljenje napadov s parcialnim začetkom, s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih z epilepsijo. Učinkoviti vzdrževalni odmerek retigabina se giblje med 600 in 1200 mg dnevno. Neželeni učinki, ki se najpogosteje pojavljajo, so omotica, utrujenost in stanje zmedenosti. (18)

1.3 VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI ANTIEPILEPTIKOV V RAZISKAVAH

Kot parametra za vrednotenje učinkovitost antiepileptika pri dodatnem zdravljenju, se v raziskavah uporabljata 50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov in mediana zmanjšane frekvence napadov. 50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov se navaja s številom bolnikov, medtem ko je mediana zmanjšane frekvence napadov podana v odstotkih. Prvi parameter je bolj priznan, dlje časa v uporabi in v člankih natančneje podan. Kot populaciji, ki se uporabljata za izračun učinkovitostim, se v raziskavah navaja predvsem ITT (intention to treat) populacija in »per protocol« populacija. ITT populacija obsega vse preiskovance, ki so randomizirani v skupine in prejmejo vsaj en odmerek zdravila. Njihov morebitni odstop od raziskave se vrednoti kot neuspeh in se jih pri izračunu učinkovitosti zdravila upošteva. »Per protocol« populacija pa v končne izračune zajame samo tiste bolnike, ki brez odstopanja sodelujejo od začetka do konca raziskave. (27,28)

1.4 METAANALIZA

Metaanaliza je statistična analiza, v kateri združujemo rezultate več že izvedenih in med seboj primerljivih znanstvenih raziskav, ki smo jih predhodno sistematično zbrali. Je znanstveni pregled oziroma raziskava, ki kot enote vključuje posamezne raziskave, medtem ko običajno znanstveno delo obravnava le posamezne ljudi, živali ali njihove skupine. Poleg kvantitativnega združevanja metaanaliza ponuja tudi nadgradnjo v smislu odkrivanja in proučevanja razlik v dosegljivi znanstveni materiji ter doseganju ali vsaj ponujanju najbolj verjetnih razlag ter celo odkrivanju novih spoznanj. Metaanaliza nam da

sistematičen odgovor na raziskovalna ali klinična vprašanja in povečuje njegovo statistično moč. Pomemben in osnovni del metaanalize je sistematičen pregled literature. Gre za metodo pregleda literature, povzemanja in zbiranja kvalitativnih dokazov o nekem raziskovalnem problemu. Ta proces je ključen za izvedbo metaanalize, saj je od vhodnih podatkov odvisna njena konsistentnost in kvaliteta (garbage in-garbage out). (19,20)

Celotna teorija statističnega opisovanja in zaključevanja temelji na predpostavkah in modelih, zato moramo tudi pri metaanalizi opredeliti statistični model, na osnovi katerega bomo iz posameznih raziskav sklepali na povprečno oceno velikosti učinka. V metaanalizi se najpogosteje uporabljata dva statistična modela. Model stalnih učinkov (fixed effect model) in model slučajnih učinkov (random effects model).

Model stalnih učinkov predpostavlja, da vključene raziskave ocenjujejo isti učinek oziroma, da so učinki posameznih raziskav vzorčne vrednosti iste populacije. Na ta način upoštevamo le variabilnost znotraj posameznih raziskav. Predpostavka tega modela je torej, da vse vključene raziskave uporabljajo enako metodo merjenja, vzorci udeležencev pa so med seboj homogeni.

Model slučajnih učinkov po drugi strani predpostavlja, da so vključene raziskave naključno vzorčene iz različnih populacij raziskav, ki imajo različne učinke. Pri tem poleg variabilnosti znotraj posameznih raziskav upošteva tudi variabilnost med raziskavami. Pri uporabi modelov moramo biti pazljivi, saj lahko modela na istih podatkih pripeljeta do popolnoma različnih rezultatov.

V primeru, da so raziskave med seboj homogene, modela stalnih in slučajnih učinkov vrneta praktično primerljive rezultate. Teoretično gledano je prav heterogenost med raziskavami tista, ki definira izbiro statističnega modela. V primeru heterogenosti med raziskavami, ki ni posledica razlik med populacijo vključene skupine udeležencev v merjeni lastnosti, ampak je posledica variabilnosti med posameznimi raziskavami, je priporočljivo, da uporabimo model slučajnih učinkov. (20)

Za preverjanje predpostavke homogenosti posameznih raziskav lahko uporabimo različne testne statistike in grafične metode. Najbolj enostaven indikator statistične heterogenosti je slabo prekrivanje intervalov zaupanja, za numerično oceno pa uporabimo analizo variance. Za izvedbo metaanalize učinkovitosti antiepileptikov, smo izbrali program MIX 1.7. Ta program je prosto dostopen, preprost za uporabo in kompatibilen z okoljem Windows in programom Microsoft Excel, kar pripomore k lažjemu prenosu podatkov iz tabel. Omogoča tudi izvedbo obeh modelov metaanaliz, tako modela stalnih, kot slučajnih

učinkov, vsebuje nazorne grafične in računske prikaze rezultatov in je v strokovni literaturi najvišje ocenjen program, po mnenju raziskovalcev. (29)

1.4.1 Metaregresija

Raziskave učinkovitosti zdravil se pogosto razlikujejo po trajanju terapije in po načinu in jakosti odmerjanja. V večini raziskav dodatne terapije, preizkušajo učinkovitost antiepileptikov v več odmerkih hkrati. Posledica tega je veliko število podatkov, s katerimi brez temeljite analize ni mogoče izvesti medsebojne primerjave učinkovitosti. Pojavlja se namreč vprašanje, kateri odmerek je tisti, ki naj predstavlja posamezno učinkovino v mrežni metaanalizi.

V takšnih primerih si pomagamo z metaregresijo. Na podlagi dnevnega odmerka lahko namreč raziskave posamezne učinkovine razporedimo v skupine. Te skupine nato ločeno metaanaliziramo in z metaregresijo ugotavljamo statistično značilne razlike v velikosti učinka med njimi.

Metaregresija je kombinacija linearne regresije in metaanalize. Razlike med skupinami odmerkov ugotavljamo z naklonom premice, ki ga program določi na osnovi linearne regresije in predhodne metaanalize. Tako k naklonu ne prispeva vsaka posamezna raziskava enako, marveč so vse ustrezno obtežene. Program MIX ne omogoča izvedbe metaregresije, zato smo za potrebe te analize izbrali program CMA (comprehensive meta-analysis), ki je prav tako kot MIX dobro ocenjen in priznan program. (20,30)

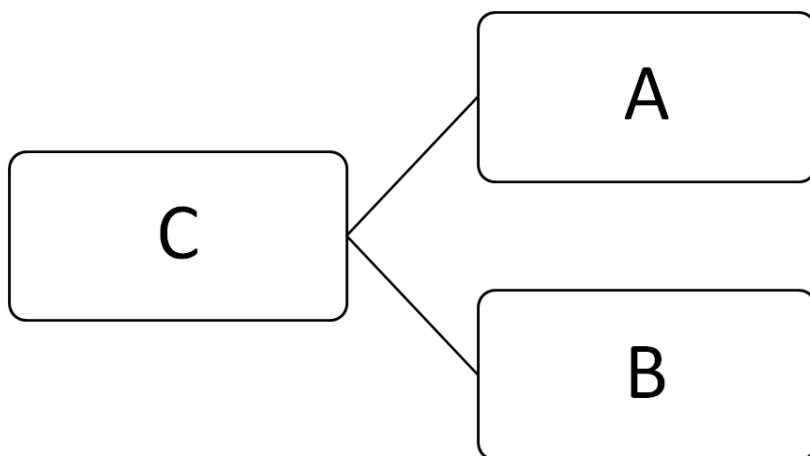
1.4.2 Mrežna metaanaliza

Najzanesljivejši način primerjave učinkovitosti zdravil je neposredna primerjava v raziskavah. S povečevanjem števila zdravil pa se povečuje tudi število možnih načinov terapije. Zato ni nič neobičajnega, da neposredne raziskave učinkovitosti, ki bi primerjale vse možne kombinacije zdravil, niso vedno na voljo. (63)

Združevanje neposrednih in posrednih podatkov iz randomiziranih kliničnih raziskav, znano tudi kot mrežna metaanaliza, postaja vse bolj pogosto v medicinski literaturi. Bistvo mrežne metaanalize je posredna medsebojna primerjava dveh ali več alternativnih terapij. To pomeni, da imamo na primer v raziskavah primerjavo terapije A z B in B z C, zanima pa nas, kakšna je učinkovitost terapije A napram C. (21,22)

Pri preprostih mrežnih metaanalizah, kjer primerjamo dve terapiji z različnimi zdravili (A in B), vezni člen med njima pa je placebo kontrola (C), je metoda po Bucherju

najprimernejša. Po tej metodi velikost učinka metaanaliz, izražen kot RR ali OR, zdravil A in B, med seboj odštejemo, seštejemo njune variance in izračunamo 95 % interval zaupanja novo dobljeni vrednosti. Če je dobljena vrednost v celotnem intervalu zaupanja bodisi nad ali pod 1, je razlika v učinkovitosti med zdraviloma A in B statistično značilna. (21,31)



Slika 13: Ponazoritev posredne primerjave terapije A in B preko placeba C

2. NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je primerjati učinkovitost antiepileptičnih zdravil za dodatno zdravljenje žariščnih epileptičnih napadov. Izvedli bomo sistematični pregled literature antiepileptikov, indiciranih za dodatno zdravljenje žariščnih epileptičnih napadov. V raziskavo bomo zajeli osebe, starejše od 12 let. Osnovni vir podatkov o učinkovitosti antiepileptikov bodo randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave. Na podlagi pridobljenih podatkov iz raziskav, bomo z metaanalizo ovrednotili učinkovitost antiepileptikov v primerjavi s placebom. Nato pa bomo z mrežno metaanalizo, posredno primerjali še učinkovitost antiepileptikov med seboj.

3. METODE

3.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE

Za nabor učinkovin, ki bi bile predmet analize, smo pregledali SPC (povzetek glavnih značilnosti zdravila) vseh antiepileptikov, zavedenih na spletnih straneh zdravila.net in EMA (European Medicines Agency), v pomoč pa so nam bili tudi članki o novejših antiepileptikih. V podatkovni zbirki Medline smo na sistematičen način iskali randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave vseh antiepileptikov, indiciranih za dodatno zdravljenje žariščne epilepsije. (23,24,25,26)

Pri tem smo uporabili naslednji iskalni profil:

(vigabatrin OR lamotrigine OR gabapentin OR topiramate OR tiagabine OR levetiracetam OR oxcarbazepine OR pregabalin OR zonisamide OR lacosamide OR eslicarbazepine acetate OR retigabine) AND (efficacy or effectiveness or effect or response)

Upoštevani so bili naslednji vključitveni kriteriji:

- raziskava je randomizirana, s placebom kontrolirana klinična raziskava
- v raziskavah je obravnavana dodatna terapija žariščnih epileptičnih napadov
- starost bolnikov, zajetih v raziskavi je vsaj 12 let

Izključitveni kriterij:

- antiepileptik za dodatno terapijo, ki je predmet analize, ne sme biti obstoječa terapija pri drugem antiepileptiku, ki je prav tako predmet analize

3.2 METAANALIZA

Kot parameter za vrednotenje učinkovitost antiepileptika pri dodatnem zdravljenju, smo izbrali 50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov, kot populacijo izračuna učinkovitosti pa ITT populacijo.

Kot rezultat učinkovitosti smo podali razmerje tveganja (RR) za napade, ki opredeljuje, kolikokrat je verjetnost bolnika, za vsaj 50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov, večja v primerjavi s placebom. Če je RR enak 1 pomeni, da antiepileptik ni učinkovitejši od placeba. Način izračuna RR podaja enačba 1.

$$RR = \frac{e(\text{intervencija})/n(\text{intervencija})}{e(\text{kontrola})/n(\text{kontrola})}$$

Enačba 1: Izračun relativnega tveganja; e - število bolnikov z učinkom, n-število vseh bolnikov, intervencija - bolniki, ki prejemajo zdravilo, kontrola - bolniki, ki prejemajo placebo

Zdravilo je statistično značilno učinkovitejše od placeba, če je RR v celotnem območju 95 % intervala zaupanja večji od 1, p vrednost pa manjša od 0,05. Analizirana skupina je homogena, če je p vrednost pri testu homogenosti večja od 0,05 in I² nižji od 75 %.

Med skupinama, analiziranimi z metaregresijo, je razlika statistično značilna takrat, ko je 95 % I.Z. pozitiven v celotnem območju, p vrednost pa manjša od 0,05. (57,58)

3.2.1 Metaregresija

Rezultate posameznih raziskav učinkovin smo na podlagi dnevnega odmerka združili v skupine. Te skupine odmerkov smo nato ločeno analizirali s programom MIX 1.7, v modelu stalnih učinkov. Za nezvezne (dihotomne) spremenljivke v modelu stalnih učinkov je v programu privzeta Mantel-Haenszelova metoda. Program nam v primeru uporabe modela stalnih učinkov s pomočjo chi² testa in parametra I² ovrednoti tudi heterogenost.

Nato smo v programu CMA izvedli metaregresijo skupin teh posameznih odmerkov, prav tako v modelu stalnih učinkov. Vrednosti naklona kot rezultat metaregresije smo namenoma podali v ln vrednosti, zaradi lažje prestave, da je naklon bodisi pozitiven ali negativen. Na ta način smo prišli do skupin odmerkov, ki smo jih potem v nadaljnji analizi uporabili pri končnem izračunu velikosti učinka, z metodo Der-Simonian and Laird.

3.2.1.1 Tiagabin

Tiagabin smo zaradi individualnega odmerjanja analizirali kot celoto. V program MIX 1.7 smo vnesli podatke, zbrane v preglednici II.

Preglednica II: Podatki za vnos, tiagabin

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Ben-Menachem 1995	502	115	261	23
Kalviainen 1997	77	11	77	5
Basim 1998 32 mg	88	18	91	4
Basim 1998 56 mg	57	17	91	4

V skupini intervencija so bolniki, ki so prejemali tiagabin, v skupini kontrola pa tisti, ki so prejemali placebo. E je število ljudi s 50 % zmanjšanjem pogostnosti epileptičnih napadov, n pa je velikost skupine.

3.2.1.2 Pregabalin

Za metaregresijo smo združili dve raziskavi z odmerkom 150 mg, 3 raziskave z variabilnim odmerkom v razponu od 150 do 600 mg in 4 raziskave z odmerkom 600 mg. Ob tem sta sicer iz analiz izostala podatka o učinkovitosti 50 mg in 300 mg pregabalina na dan. Zato ju po analizi prej naštetih skupin odmerkov priključimo k po odmerku najsorodnejši skupini in znova izvedemo metaanalizo, da preverimo homogenost nove skupine. V program MIX 1.7 smo vnesli podatke, zbrane v preglednicah III, IV in V.

Preglednica III: Podatki za vnos (pregabalin, odmerek 150 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
French 2003	86	27	100	14
Arroyo 2004	99	14	96	6

Preglednica IV: Podatki za vnos (pregabalin, variabilni odmerek 150-600 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Elger 2005	131	41	73	8
Lee 2009	119	55	59	19
Baulac 2010	152	54	140	30

Preglednica V: Podatki za vnos (pregabalin, odmerek 600 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
French 2003	89	45	100	14
Arroyo 2004	92	40	96	6
Beydoun 2005	111	54	98	9
Elger 2005	137	62	73	8

Enak nabor podatkov smo nato vnesli še v program CMA in s pomočjo metaregresije v modelu stalnih učinkov primerjali velikost učinka pregabalina pri odmerkih 150 in 600 mg ter 150-600 mg in 600 mg. Za skupino 150-600 mg, so se vsa povprečja individualnega odmerjanja iz treh raziskav gibala pri 400 mg dnevno, zato smo za velikost odmerka uporabili ta podatek.

3.2.1.3 Zonisamid

Podatke za analizo smo združili v tri skupine odmerkov; 300, 400 in 500 mg . V eni raziskavi so preizkušali tudi dnevni odmerek 100 mg. Zato ga po analizi posameznih odmerkov priključimo k po odmerku najsorodnejši skupini in znova izvedemo

metaanalizo. V program MIX 1.7 smo vnesli podatke, zbrane v preglednicah VI, VII in VIII.

Preglednica VI: Podatki za vnos (zonisamid, odmerek 300 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Brodie 2005	55	19	119	21
Yang 2011	29	16	50	18

Preglednica VII: Podatki za vnos (zonisamid, odmerek 400 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Faught 2001	98	41	72	16
Yang 2011	23	13	50	18

Preglednica VIII: Podatki za vnos (zonisamid, odmerek 500 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Seckellares 2004	78	21	74	12
Brodie 2005	118	55	119	21

Enak nabor podatkov smo nato vnesli še v program CMA in s pomočjo metaregresije v modelu stalnih učinkov primerjali velikost učinka zonisamida pri odmerkih 300 in 400 mg ter 300 in 500 mg.

3.2.1.4 Lakozamid

Podatke smo pri lakozamidu združili v tri skupine odmerkov in sicer 200, 400 in 600 mg. V program MIX 1.7 smo vnesli podatke, zbrane v preglednicah IX, X in XI.

Preglednica IX: Podatki za vnos (lakozamid, odmerek 200 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Ben-Menachem 2007	107	35	96	21
Halazs 2009	160	56	159	41

Preglednica X: Podatki za vnos (lakoamid, odmerek 400 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Ben-Menachem 2007	107	44	96	21
Halazs 2009	158	64	159	41
Chung 2010	201	77	104	19

Preglednica XI: Podatki za vnos (lakoamid, odmerek 600 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Ben-Menachem 2007	105	40	96	21
Chung 2010	97	40	104	19

Enak nabor podatkov smo nato vnesli še v program CMA in s pomočjo metaregresije v modelu stalnih učinkov primerjali velikost učinka lakoamida pri odmerkih 200 in 400 mg ter 200 in 600 mg.

3.2.1.5 Eslikarbazepin acetat

Podatke o učinkovitosti smo razdelili v tri skupine odmerkov; 400, 800 in 1200 mg. V program MIX 1.7 smo vnesli podatke, zbrane v preglednicah XII, XIII in XIV.

Preglednica XII: Podatki za vnos (eslikarbazepin acetat, odmerek 400 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Elger 2009	99	23	102	20
Ben-Menachem 2010	96	16	100	13

Preglednica XIII: Podatki za vnos (eslikarbazepin acetat, odmerek 800 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Elger 2009	98	33	102	20
Gil-Nagel 2009	84	29	84	19
Ben-Menachem 2010	101	40	100	13

Preglednica XIV: Podatki za vnos (eslikarbazepin acetat, odmerek 1200 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Elger 2009	98	42	102	20
Gil-Nagel 2009	77	29	84	19
Ben-Menachem 2010	98	36	100	13

Enak nabor podatkov, smo nato vnesli še v program CMA in s pomočjo metaregresije v modelu stalnih učinkov primerjali velikost učinka eslikarbazepin acetata pri odmerkih 400 in 800 mg ter 800 in 1200 mg.

3.2.1.6 Retigabin

Podatke o učinkovitosti smo razporedili v dve skupini odmerkov; 600 mg in 900 mg. Odmerek 1200 mg smo po analizi prvotnih skupin odmerkov, priključili k po odmerku najsorodnejši skupini in znova izvedli metaanalizo. V program MIX 1.7 smo vnesli podatke, zbrane v preglednicah XV in XVI.

Preglednica XV: Podatki za vnos (retigabin, odmerek 600 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Porter 2007	99	23	96	15
Brodie 2010	181	70	179	34

Preglednica XVI: Podatki za vnos (retigabin, odmerek 900 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Porter 2007	95	30	96	15
Brodie 2010	178	84	179	34

Enak nabor podatkov smo nato vnesli še v program CMA in s pomočjo metaregresije v modelu stalnih učinkov primerjali velikost učinka retigabina pri odmerkih 600 in 900 mg.

3.2.2 Metaanaliza učinkovitosti

Za izračun učinkovitosti smo uporabili model slučajnih učinkov. To smo storili zato, ker se znotraj metaanaliz posameznega zdravila pojavljajo različni odmerki in različne vrednosti placebo kontrole, model slučajnih učinkov pa nam te variabilnosti med raziskavami upošteva. Za dihotomno naravo spremenljivk v modelu slučajnih učinkov, nam program MIX 1.7 izbere Der-Simonian and Laird metodo.

3.2.2.1 Tiagabin

Pri tiagabinu zaradi narave podatkov nismo šli v razvrščanje v skupine odmerkov, zato smo v program vnesli enake podatke, kot so zbrani v preglednici II.

3.2.2.2 Pregabalin

Skupini odmerkov 150 in 150-600 mg smo na podlagi rezultatov metaregresije združili. Združeni skupini smo dodali še podatka o učinkovitosti 50 mg in 300 mg iz dveh raziskav, saj prej nista bila vključena v analizo. Skupina z odmerkom 600 mg je ostala nespremenjena, kar pomeni da smo v program vnesli enake podatke, kot so navedeni v

preglednici V. Za izračun velikosti učinka nove skupine pa smo vnesli podatke, zbrane v preglednici XVII.

Preglednica XVII: Podatki za vnos (pregabalin, odmerek 50-600 mg)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
French 2003 50 mg	88	13	100	14
French 2003 150 mg	86	27	100	14
French 2003 300 mg	90	36	100	14
Arroyo 2004 150 mg	99	14	96	6
Elger 2005 150-600 mg	131	41	73	8
Lee 2009	119	55	59	19
Baulac 2010	152	54	140	30

Za potrebe primerjave izračunov mrežne metaanalize, z ali brez delitve na posamezne odmerke, smo nato združili še vse raziskave in izračunali tudi skupno velikost učinka pregabalina.

3.2.2.3 Zonisamid

V program smo vnesli združene podatke o učinkovitosti zonisamida, dodali pa smo tudi podatek o učinkovitosti 100 mg, ki prej ni bil analiziran, kot je razvidno iz preglednice XVIII.

Preglednica XVIII: Podatki za vnos (zonisamid)

	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Faught 2001	98	41	72	16
Seckellares 2004	78	21	74	12
Brodie 2005 100 mg	55	17	119	21
Brodie 2005 300 mg	55	19	119	21
Brodie 2005 500 mg	118	55	119	21
Yang 2011 300 mg	29	16	50	18
Yang 2011 400 mg	23	13	50	18

3.2.2.4 Lakozamid

V program smo vnesli združene podatke o učinkovitosti lakozamida, kot jih navajajo tabele IX, X in XI.

3.2.2.5 Eslikarbazepin acetat

Skupino z odmerkom 400 mg smo obdržali samostojno (preglednica XII) in združili skupini z odmerkom 800 in 1200 mg (preglednici XIII, XIV). Za potrebe primerjave

izračunov mrežne metaanalize, z ali brez delitve na skupine odmerkov, smo nato združili vse raziskave in izračunali tudi skupno velikost učinka eslikarbazepin acetata.

3.2.2.6 Retigabin

Pri retigabinu smo v program vnesli združene podatke obeh skupin odmerkov 600 in 900 mg in podatek o učinkovitosti odmerka 1200 mg, ki prej ni bil vključen v analizo. Tako smo vnesli podatke, zbrane v preglednici XIX.

Preglednica XIX: Podatki za vnos (retigabin)

Retigabin	Intervencija		Kontrola	
	n	e	n	e
Porter 2007 600 mg	99	23	96	15
Porter 2007 900 mg	95	30	96	15
Porter 2007 1200 mg	106	35	96	15
Brodie 2010 600 mg	181	70	179	34
Brodie 2010 900 mg	178	84	179	34

3.2.3 Mrežna metaanaliza

Za izračun posredne primerjave zdravila A napram zdravilu B, v primerih, ko imamo raziskave, ki primerjajo učinkovitost zdravila A napram C in učinkovitost zdravila B napram C, smo uporabili Bucherjevo metodo:

$$\ln(RR_{A-B}) = \ln(RR_{A-C}) - \ln(RR_{B-C})$$

Enačba 2: Izračun učinka

Variance metaanaliz obeh učinkovin seštejemo in izračunamo 95 % interval zaupanja po naslednjih enačbah:

$$\text{var}(A-B) = \text{var}(A-C) + \text{var}(B-C)$$

Enačba 3: Izračun skupne variance

$$95\% \text{ I. Z.} = e^{\ln(RR_{A-B}) \pm 1,96 \sqrt{\text{var}(A-B)}}$$

Enačba 4: Izračun intervala zaupanja

Mrežno metaanalizo smo izvedli tako, da smo med seboj primerjali po dva in dva vse učinkovine. V primeru pregabalina in eslikarbazepin acetata pa tudi po ločenih odmerkih. Razlika v učinkovitosti med dvema zdraviloma je statistično značilna, če je vrednost celotnega 95 % I.Z. bodisi nižja ali višja od 1. (21,31)

4. REZULTATI

4.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE

Po upoštevanju vseh vključitvenih kriterijev smo zbrali 43 relevantnih raziskav, dvanajstih učinkovin. Nato smo z upoštevanjem izključitvenega kriterija, iz nadaljnje analize izključili 6 učinkovin in posledično 18 raziskav. Naknadno smo nato zaradi ponovitve ali nepopolnih podatkov, izključili še 4 raziskave. Za metaanalizo smo tako dobili 21 relevantnih raziskav, šestih učinkovin.

4.1.1 Tiagabin

S sistematičnim pregledom literature smo zbrali tri relevantne raziskave o učinkovitosti tiagabina. Odmerjanje tiagabina v teh raziskavah je potekalo individualno glede na vsakega posameznega bolnika, odmerki pa so se gibal od 30 do 56 mg na dan. Podatki o učinkovitosti so zbrani v preglednici XX, podrobnejši podatki o značilnostih raziskav pa v prilogi 1.

4.1.2 Pregabalin

S sistematičnim pregledom literature smo zbrali šest relevantnih raziskav o učinkovitosti pregabalina. V štirih raziskavah so se uporabljali fiksni odmerki 50, 150, 300 in 600 mg dnevno. V treh raziskavah pa so preiskovancem odmerjali pregabalin individualno v razponu od 150 do 600 mg na dan. Podatki o učinkovitosti so zbrani v preglednici XX, podrobnejši podatki o značilnostih raziskav pa v prilogi 1.

4.1.3 Zonisamid

S sistematičnim pregledom literature smo zbrali štiri relevantne raziskave o učinkovitosti zonisamida. V primeru zonisamida so v dveh raziskavah preizkušali dnevni odmerek 300 mg, v dveh 400 mg in prav tako v dveh 500 mg. V eni raziskavi pa so preizkušali tudi dnevni odmerek 100 mg. Podatki o učinkovitosti so zbrani v preglednici XX, podrobnejši podatki o značilnostih raziskav pa v prilogi 1.

4.1.4 Lakozamid

S sistematičnim pregledom literature smo zbrali tri relevantne raziskave o učinkovitosti lakozamida. V dveh raziskavah so preizkušali dnevni odmerek 200 mg, v treh 400 mg in v

dveh 600 mg. Podatki o učinkovitosti so zbrani v preglednici XX, podrobnejši podatki o značilnostih raziskav pa v prilogi 1.

4.1.5 Eslikarbazepin acetat

S sistematičnim pregledom literature smo zbrali tri relevantne raziskave o učinkovitosti eslikarbazepin acetata. V dveh raziskavah so vrednotili odmerek 400 mg, v treh 800 mg in prav tako v treh 1200 mg na dan. Podatki o učinkovitosti so zbrani v preglednici XX, podrobnejši podatki o značilnostih raziskav pa v prilogi 1.

4.1.6 Retigabin

S sistematičnim pregledom literature smo zbrali dve relevantni raziskavi o učinkovitosti retigabina. V dveh raziskavah so vrednotili odmerka 600 mg in 900 mg, 1200 mg pa v eni raziskavi. Podatki o učinkovitosti so zbrani v preglednici XX, podrobnejši podatki o značilnostih raziskav pa v prilogi 1.

4.1.7 Zbrani podatki o učinkovitosti zdravil po posameznih raziskavah

Preglednica XX: Zbrani podatki o učinkovitosti antiepileptikov po posameznih raziskavah in odmerkih

	Odmerek	Število vseh bolnikov (ITT)	Število bolnikov s 50% zmanjšanjem napadov
PREGABALIN			
French 2003 (37)	50 mg/dan	88	13
	150 mg/dan	86	27
	300 mg/dan	90	36
	600 mg/dan	89	45
	placebo	100	14
Arroyo 2004 (38)	150 mg/dan	99	14
	600 mg/dan	92	40
	placebo	96	6
Beydoun 2005 (39)	3×200 mg/dan	111	54
	2×300 mg/dan	103	34
	placebo	98	9
Elger 2005 (40)	150-600 mg/dan	131	41
	600 mg/dan	137	62
	placebo	73	8
Lee 2009 (41)	150-600 mg/dan	119	55
	placebo	59	19

Baulac 2010 (42)	300/600 mg/dan	152	54
	placebo	140	30
ZONISAMID			
Faugft 2001 (43)	400 mg/dan	98	41
	placebo	72	16
Seckellares 2004 (44)	400-600 mg/dan	78	21
	placebo	74	12
Brodie 2005 (45)	100 mg/dan	55	17
	300 mg/dan	55	19
	500 mg/dan	118	55
	placebo	119	21
Yang 2011 (46)	300 mg/dan	29	16
	400 mg/dan	23	13
	placebo	50	18
LAKOZAMID			
Ben-Menachem 2007 (48)	200 mg/dan	107	35
	400 mg/dan	107	44
	600 mg/dan	105	40
	placebo	96	21
Halazs 2009 (49)	200 mg/dan	160	56
	400 mg/dan	158	64
	placebo	159	41
Chung 2010 (50)	400 mg/dan	201	77
	600 mg/dan	97	40
	placebo	104	19
ESLIKARBAZEPIN ACETAT			
Elger 2009 (51)	400 mg/dan	99	23
	800 mg/dan	98	33
	1200 mg/dan	98	42
	placebo	102	20
Gil-Nagel 2009 (52)	800 mg/dan	84	29
	1200 mg/dan	77	29
	placebo	84	19
Ben-Menachem 2010 (53)	400 mg/dan	96	16
	800 mg/dan	101	40
	1200 mg/dan	98	36
	placebo	100	13
RETIGABIN			
Porter 2007 (55)	600 mg/dan	99	23
	900 mg/dan	95	30
	1200 mg/dan	106	35

	placebo	96	15
Brodie 2010 (56)	600 mg/dan	181	70
	900 mg/dan	178	84
	placebo	179	34
TIAGABIN			
Ben-Menachem 1995 (32)	32-56 mg/dan	502	115
	placebo	261	23
Kalviainen 1997 (33)	30 mg/dan	77	11
	placebo	77	5
Basim 1998 (34)	32 mg/dan	88	18
	56 mg/dan	57	17
	placebo	91	4

4.2 METAANALIZA

4.2.1 Metaregresija

4.2.1.1 Tiagabin

Po vnosu podatkov v program MIX 1.7, smo v modelu stalnih učinkov po Mantel-Haenszelovi metodi dobili rezultate, zbrane v preglednici XXI.

Preglednica XXI: Rezultati metaanalize tiagabina z Mantel-Haenszelovo metodo

Relativno tveganje	3,04
95 % I.Z.	(2,25 – 4,12)
z	7,24
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,27
I ²	22,37 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za tiagabin statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejema tiagabin, 3,04-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki tiagabina dodatno ne prejema in da so vključene raziskave homogene.

4.2.1.2 Pregabalin

Po vnosu podatkov v program MIX 1.7, smo v modelu stalnih učinkov po Mantel-Haenszelovi metodi dobili naslednje rezultate za posamezne skupine odmerkov, zbrane v preglednicah XXII, XXIII in XIV.

Preglednica XXII: Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 150 mg

Relativno tveganje	2,24
95 % I.Z.	(1,41 – 3,57)
z	3,42
p	0,0006
Heterogenost	
p	0,98
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za pregabalin pri odmerku 150 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 150 mg pregabalina, 2,24-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki pregabalina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XXIII: Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri variabilnem odmerku 150-600 mg

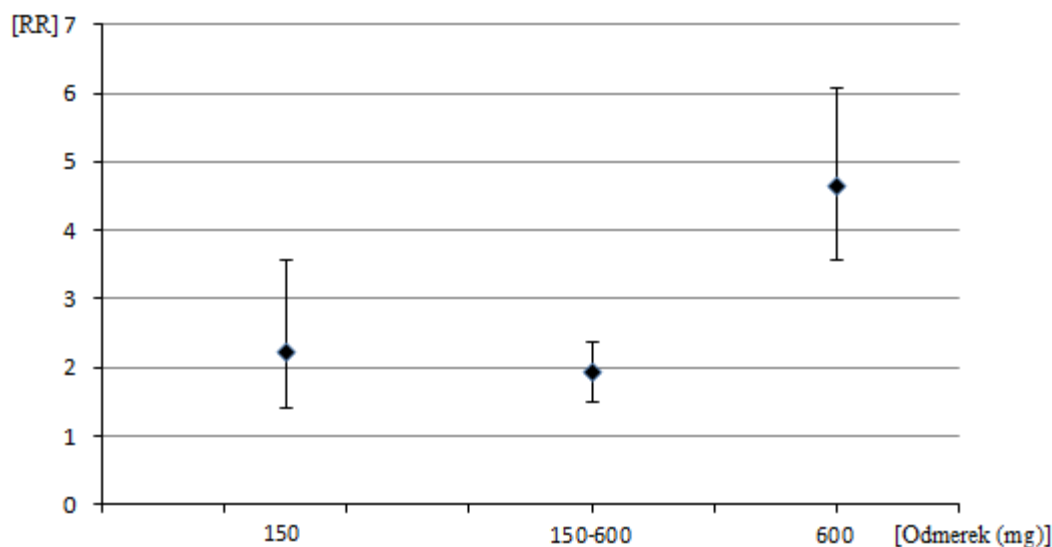
Relativno tveganje	1,93
95 % I.Z.	(1,58 – 2,37)
z	6,34
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,12
I ²	47,65 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za pregabalin pri variabilnem odmerku 150-600 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 150-600 mg pregabalina, 1,93-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki pregabalina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XXIV: Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 600 mg

Relativno tveganje	4,66
95 % I.Z.	(3,57 – 6,09)
z	11,28
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,54
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za pregabalin pri odmerku 600 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 600 mg pregabalina, 4,66-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki pregabalina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.



Slika 14: Grafična ponazoritev metaanalize pregabalina, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevni odmerkih 150, 150-600 in 600 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95 % intervalom zaupanja.

Iz grafa je razvidno, da je med odmerkom 600 mg in ostalima dvema odmerkoma velika razlika. Tezo, da je temu tako potrdimo ali ovržemo s pomočjo metaregresije skupin odmerkov.

Rezultati primerjave velikosti učinka skupin odmerkov 150 in 600 mg so zbrani v preglednici XXV.

Preglednica XXV: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerki pregabalin 150 in 600 mg.

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,70	0,11– 1,28	2,35	0,0187

Iz rezultatov sledi, da je razlika v velikosti učinka med skupinama odmerkov 150 in 600 mg statistično značilna.

Nato smo z metaregresijo primerjali še skupini odmerkov 150-600 mg in 600 mg, kot je razvidno iz preglednice XXVI.

Preglednica XXVI: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerki pregabalin 150-600 in 600 mg.

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,98	0,57 – 1,40	4,66	3,14x10 ⁻⁶

Iz rezultatov sledi, da je razlika v velikosti učinka skupin odmerkov 150-600 mg in 600 mg statistično značilna.

Združeno skupino z razponom odmerkov 50-600 mg prav tako analiziramo. Podatke prikazuje preglednica XXVII.

Preglednica XXVII: : Rezultati metaanalize pregabalina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 50-600 mg

Relativno tveganje	1,88
95 % I.Z.	(1,57 – 2,26)
z	6,92
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,18
I ²	31,75 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za pregabalin pri odmerku 50-600 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo pregabalin pri odmerku 50-600 mg, 1,88-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki pregabalina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

4.2.1.3 Zonisamid

Po vnosu podatkov v program MIX 1.7, smo v modelu stalnih učinkov po Mantel-Haenszelovi metodi dobili naslednje rezultate, zbrane v preglednicah XXVIII, XXIX in XXX.

Preglednica XXVIII: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 300 mg

Relativno tveganje	1,74
95 % I.Z.	(1,20 – 2,52)
z	2,95
p	0,0032
Heterogenost	
p	0,50
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za zonisamid pri odmerku 300 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 300 mg zonisamida, 1,74-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki zonisamida dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XXIX: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 400 mg

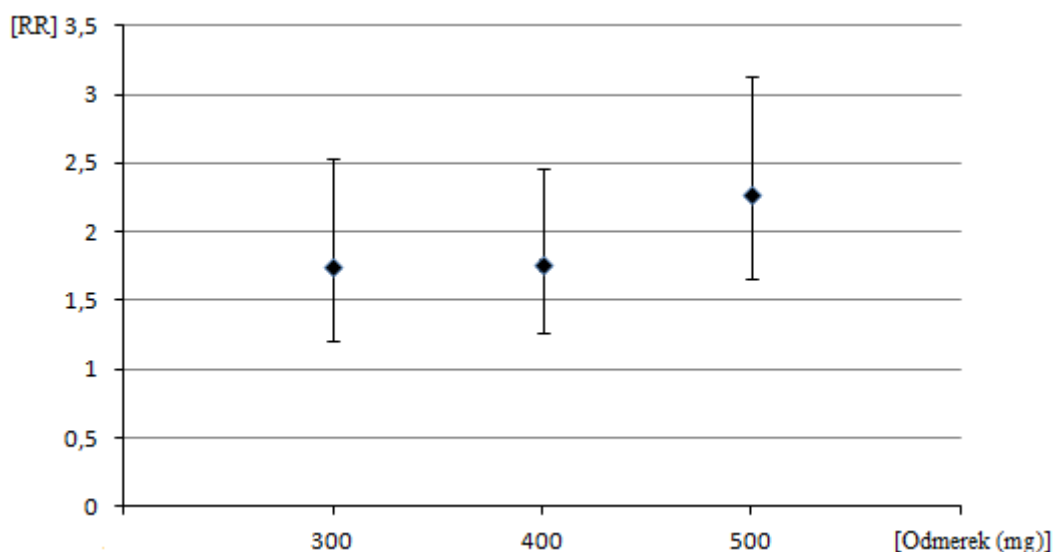
Relativno tveganje	1,76
95 % I.Z.	(1,26 – 2,46)
z	3,33
p	0,0009
Heterogenost	
p	0,60
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za zonisamid pri odmerku 400 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 400 mg zonisamida, 1,76-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki zonisamida dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XXX: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 500 mg

Relativno tveganje	2,27
95 % I.Z.	(1,65 – 3,13)
z	5,05
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,23
I ²	28,77 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za zonisamid pri odmerku 500 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 500 mg zonisamida, 2,27-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki tiagabina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.



Slika 15: Grafična ponazoritev metaanalize zonisamida, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevni odmerkih 300, 400 in 500 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95 % intervalom zaupanja.

Iz grafa je razvidno, da med skupinami odmerkov prihaja do medsebojnega prekrivanja intervalov zaupanja, ki segajo vse do velikosti učinka drug drugega. To pomeni, da signifikantnih razlik med skupinami odmerkov najverjetneje ni. To potrdimo z rezultati metaregresije. S pomočjo metaregresije smo primerjali velikost učinka skupin odmerkov 300 in 400 mg. Rezultati so zbrani v preglednici XXXI.

Preglednica XXXI: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov zonisamida 300 in 400 mg.

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
$5,84 \times 10^{-3}$	-0,50 – 0,51	$2,26 \times 10^{-2}$	0,9819

Razlika v velikosti učinka med skupinama odmerkov 300 in 400 mg ni statistično značilna. Nato smo primerjali velikosti učinkov skupin 300 in 500 mg. Rezultate prikazuje preglednica XXXII.

Preglednica XXXII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov zonisamida 300 in 500 mg.

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,28	-0,22 – 0,79	1,08	0,2759

Razlika v velikosti učinka med skupinama odmerkov 300 in 400 mg ni statistično značilna. Skupine odmerkov zato združimo in dodamo podatek o učinkovitosti 100 mg, ki prej ni bil vključen v analizo. Dobimo rezultat, ki ga prikazuje preglednica XXXIII.

Preglednica XXXIII: Rezultati metaanalize zonisamida z Mantel-Haenszelovo metodo

Relativno tveganje	1,92
95 % I.Z.	(1,59 – 2,31)
z	6,95
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,70
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za zonisamid statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo zonisamid, 1,92-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki zonisamida dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

4.2.1.4 Lakozamid

Po vnosu podatkov v program MIX 1.7, smo v modelu stalnih učinkov po Mantel-Haenszelovi metodi dobili naslednje rezultate za posamezne skupine odmerkov, zbrane v preglednicah XXXIV, XXXV in XXXVI.

Preglednica XXXIV: Rezultati metaanalize lakozamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 200 mg

Relativno tveganje	1,40
95 % I.Z.	(1,08 – 1,82)
z	2,57
p	0,01
Heterogenost	
p	0,74
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za lakozamid pri odmerku 200 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 200 mg lakozamida, 1,40-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki lakozamida dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XXXV: Rezultati metaanalize lakozamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 400 mg

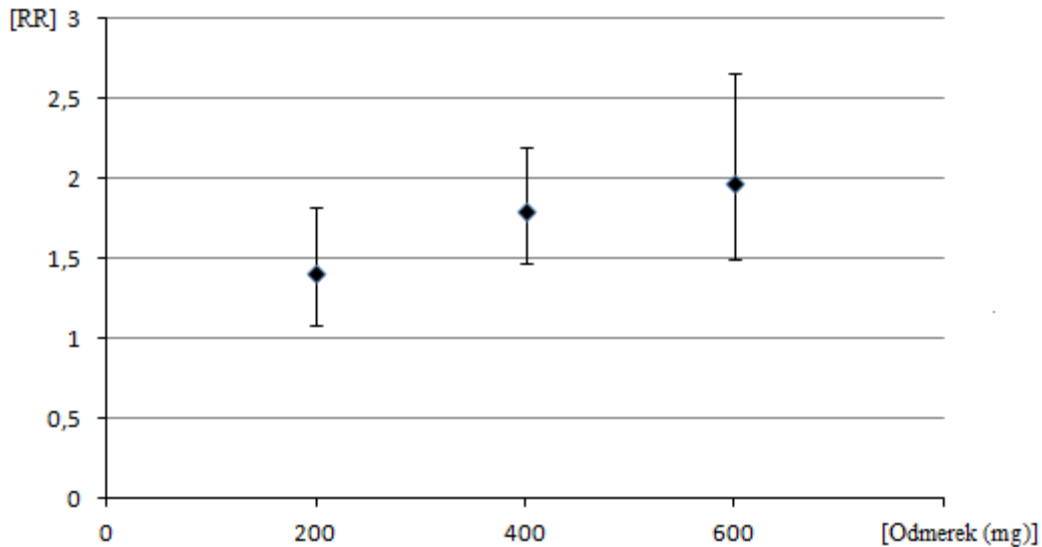
Relativno tveganje	1,79
95 % I.Z.	(1,47 – 2,19)
z	5,81
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,55
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za lakozamid pri odmerku 400 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 400 mg lakozamida, 1,79-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki lakozamida dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XXXVI: Rezultati metaanalize lakozamida z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 600 mg

Relativno tveganje	1,97
95 % I.Z.	(1,46 – 2,65)
z	4,50
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,43
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za lakozamid pri odmerku 600 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 600 mg lakozamida, 1,97-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki lakozamida dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.



Slika 16: Grafična ponazoritev metaanalize lakozamida, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevni odmerkih 200, 400 in 600 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95 % intervalom zaupanja.

Iz grafa je razvidno, da tudi med skupinami odmerkov lakozamida prihaja do medsebojnega prekrivanja intervalov zaupanja.

S pomočjo metaregresije smo primerjali velikost učinka skupin odmerkov 200 in 400 mg ter 200 in 600 mg. Rezultati so zbrani v preglednicah XXXVII in XXXVIII.

Preglednica XXXVII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov lakozamida 200 in 400 mg.

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,23	-0,12 – 0,58	1,29	0,1950

Razlika v velikosti učinka med skupinama odmerkov 200 in 400 mg ni statistično značilna.

Preglednica XXXVIII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov lakozamida 200 in 600 mg.

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,33	-0,08 – 0,76	1,56	0,1172

Razlika v velikosti učinka med skupinama odmerkov 200 in 600 mg ni statistično značilna.

Pri lakozamidu tako nismo dokazali statistično značilnih razlik v učinkovitosti med skupinami odmerkov.

4.2.1.5 Eslikarbazepin acetat

Po vnosu podatkov v program MIX 1.7, smo v modelu stalnih učinkov po Mantel-Haenszelovi metodi dobili naslednje rezultate za posamezne skupine odmerkov, zbrane v preglednicah XXXIX, XL in XLI.

Preglednica XXXIX: Rezultati metaanalize eslikarbazepin acetata z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 400 mg

Relativno tveganje	1,22
95 % I.Z.	(0,80 – 1,84)
z	0,95
p	0,33
Heterogenost	
p	0,85
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da RR za eslikarbazepin acetat pri odmerku 400 mg ni statistično značilen, vključene raziskave pa so homogene.

Preglednica XL: Rezultati metaanalize eslikarbazepin acetata z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 800 mg

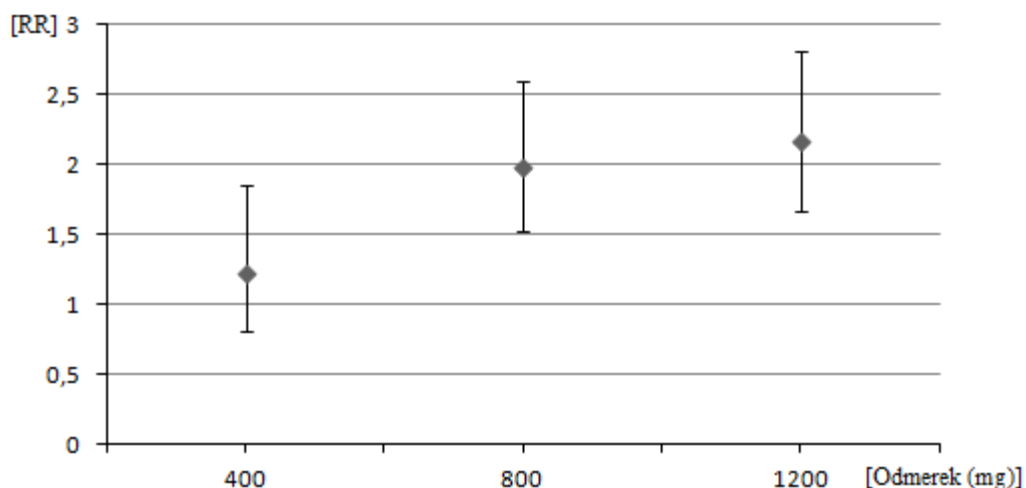
Relativno tveganje	1,98
95 % I.Z.	(1,51 – 2,59)
z	4,99
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,15
I ²	45,55 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za eslikarbazepin acetat pri odmerku 800 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 800 mg eslikarbazepin acetata, 1,98-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki eslikarbazepin acetata dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XLI: Rezultati metaanalize eslikarbazepin acetata z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 1200 mg

Relativno tveganje	2,16
95 % I.Z.	(1,66 – 2,81)
z	5,74
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,37
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za eslikarbazepin acetat pri odmerku 1200 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 1200 mg eslikarbazepin acetata, 2,16-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki eslikarbazepin acetata dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.



Slika 17: Grafična ponazoritev metaanalize eslikarbazepin acetata, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevni odmerkih 400, 800 in 1200 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95% intervalom zaupanja.

Iz grafa je razvidno, da med skupinama odmerkov 800 in 1200 mg prihaja do medsebojnega prekrivanja intervalov zaupanja, ki segajo vse do velikosti učinka drug drugega. Zato ti skupini primerjamo s skupino z dnevni odmerkom 400 mg.

S pomočjo metaregresije smo tako primerjali velikost učinka skupin odmerkov 400 in 800 mg ter 400 in 1200 mg. Rezultati so zbrani v preglednicah XLII in XLIII.

Preglednica XLII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov eslikarbazepin acetata 400 in 800 mg

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,45	-0,05 – 0,96	1,75	0,0801

Razlika v velikosti učinka med skupinama odmerkov 400 in 800 mg ni statistično značilna.

Preglednica XLIII: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerkov eslikarbazepin acetata 400 in 1200 mg

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,55	0,04 – 1,06	2,13	0,0324

Razlika v velikosti učinka med odmerkoma 400 in 1200 mg je statistično značilna.

Na podlagi teh rezultatov smo se odločili, da združimo skupini z odmerkoma 800 in 1200 mg.

4.2.1.6 Retigabin

Po vnosu podatkov v program MIX 1.7, smo v modelu stalnih učinkov po Mantel-Haenszelovi metodi dobili naslednje rezultate za posamezni skupini odmerkov, ki so predstavljeni v preglednicah XLIV in XLV.

Preglednica XLIV: Rezultati metaanalize retigabina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 600 mg

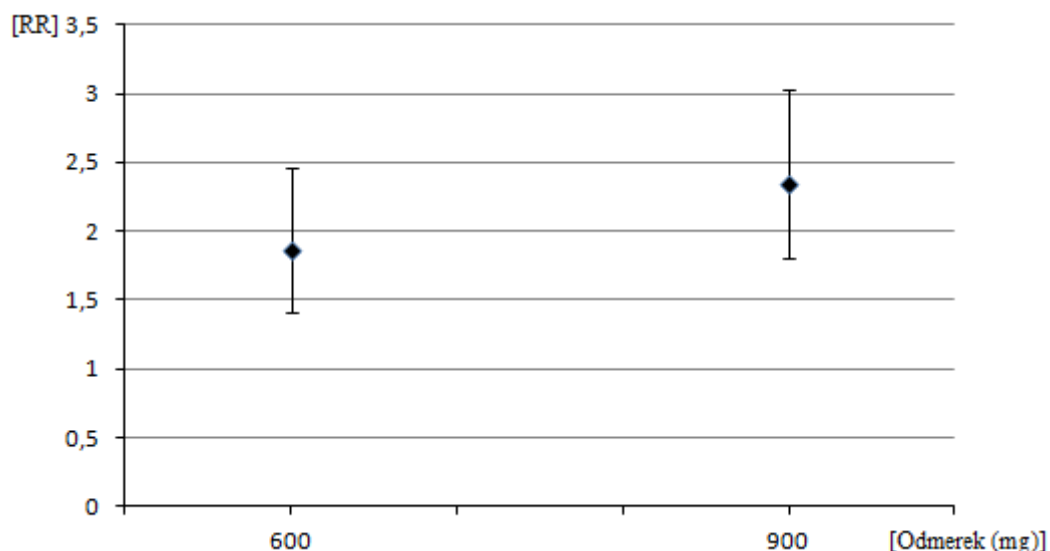
Relativno tveganje	1,86
95 % I.Z.	(1,41 – 2,46)
z	4,38
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,36
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za retigabin pri odmerku 600 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 600 mg retigabina, 1,86-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki retigabina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

Preglednica XLV: Rezultati metaanalize retigabina z Mantel-Haenszelovo metodo pri odmerku 900 mg

Relativno tveganje	2,34
95 % I.Z.	(1,80 – 3,03)
z	6,44
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,53
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za retigabin pri odmerku 900 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 900 mg retigabina, 2,34-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki retigabina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.



Slika 18: Grafična ponazoritev metaanalize retigabina, z Mantel-Haenszelovo metodo pri dnevni odmerkih 600 in 900 mg, s pripadajočimi velikostmi učinka (RR) in 95 % intervalom zaupanja.

Iz grafa je razvidno, da med skupinama odmerkov 600 in 900 mg prihaja do medsebojnega prekrivanja intervalov zaupanja, ki segajo vse do velikosti učinka drug drugega.

S pomočjo metaregresije smo primerjali velikost učinka skupin odmerkov 600 in 900 mg. Rezultati so zbrani v preglednici XLVI.

Preglednica XLVI: Rezultati metaregresije med skupinama dnevni odmerki retigabina 600 in 900 mg

Naklon (ln)	Interval (ln)	Z vrednost	p vrednost
0,22	-0,19 – 0,64	1,05	0,2906

Razlika v velikosti učinka med skupinama odmerkov 600 in 900 mg ni statistično značilna. Iz tega sledi, da združimo skupini odmerkov, dodamo pa še podatek o učinkovitosti 1200 mg. Rezultat te metaanalize podaja preglednica XLVII.

Preglednica XLVII: Rezultati metaanalize retigabina z Mantel-Haenszelovo metodo

Relativno tveganje	2,10
95 % I.Z.	(1,76 – 2,51)
z	8,25
p	<0,0001
Heterogenost	
p	0,67
I ²	0 %

Iz rezultatov sledi, da je RR za retigabin statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejema retigabin, 2,10-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov

prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki retigabina dodatno ne prejemajo in da so vključene raziskave homogene.

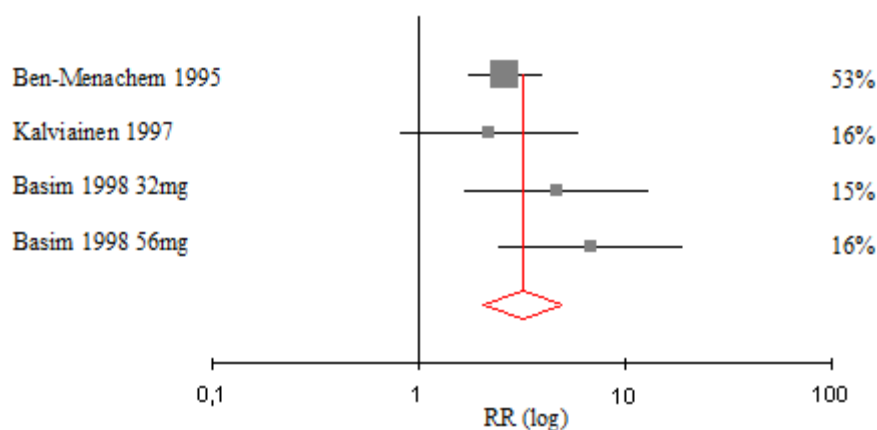
4.2.2 Metaanaliza učinkovitosti

Po vnosu podatkov v program MIX 1.7, smo v modelu slučajnih učinkov dobili naslednje rezultate, navedene v preglednicah XLVIII, XLIX, L, LI, LIII, LIV, LV, LVI in LVII.

4.2.2.1 Tiagabin

Preglednica XLVIII: Rezultati metaanalize učinkovitosti tiagabina z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	3,21
95 % I.Z.	(2,05 – 5,00)
varianca	0,0514
z	5,14
p	<0,0001



Slika 19: Drevesni diagram metaanalize tiagabina z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

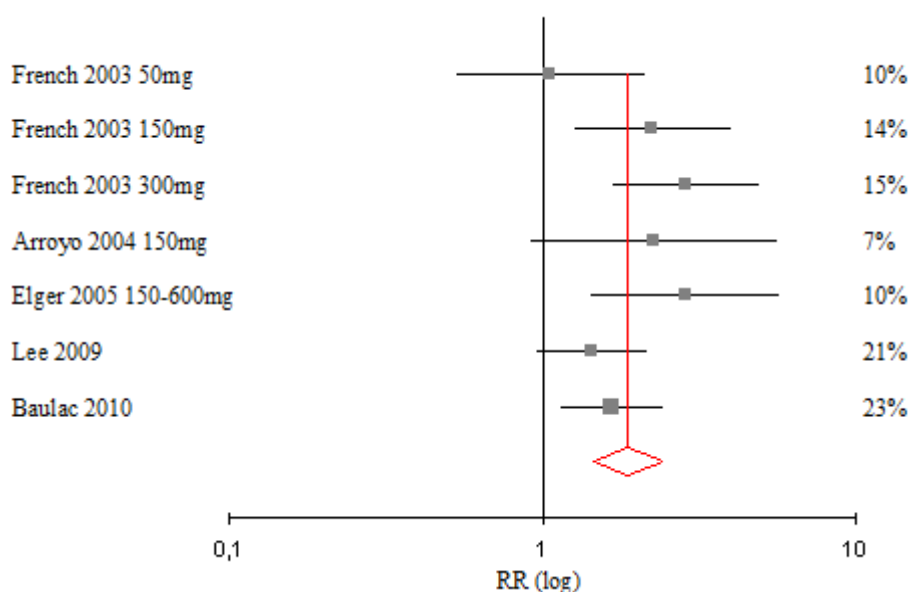
Po velikosti kvadratov v drevesnem diagramu vidimo, kakšno moč ima posamezna raziskava. To se kaže tudi v velikosti uteži, ki so navedene na desni strani drevesnega diagrama v odstotkih. Črte levo in desno od kvadratov predstavljajo intervale zaupanja posameznih raziskav. Diamant na dnu diagrama s črto predstavlja skupno velikost učinka, njegov levi in desni konec pa skupen interval zaupanja.

Iz preglednice XLVIII je razvidno, da je RR za tiagabin statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo tiagabin, 3,21-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki tiagabina dodatno ne prejemajo.

4.2.2.2 Pregabalin

Preglednica XLIX: Rezultati metaanalize učinkovitosti pregabalina pri odmerku od 50-600 mg z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	1,87
95 % I.Z.	(1,45 – 2,42)
varianca	0,0169
z	4,82
p	<0,0001

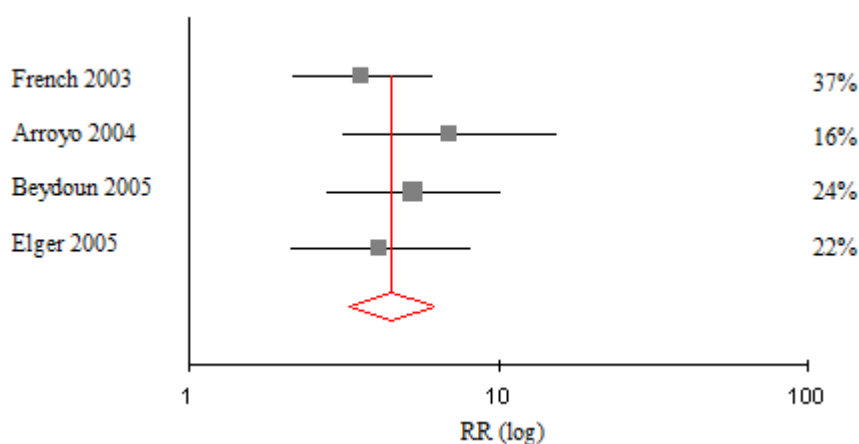


Slika 20: Drevesni diagram metaanalize pregabalina pri odmerku 50-600 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

Iz preglednice XLIX je razvidno, da je RR za pregabalin pri odmerku 50-600 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 50-600 mg pregabalina, 1,87-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki pregabalina dodatno ne prejemajo.

Preglednica L: Rezultati metaanalize učinkovitosti pregabalina pri odmerku 600 mg z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	4,53
95 % I.Z.	(3,28 – 6,25)
varianca	0,0269
z	9,20
p	<0,0001



Slika 21: Drevesni diagram metaanalize pregabalina pri odmerku 600 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

Iz preglednice L je razvidno, da je RR za pregabalin pri odmerku 600 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejema 600 mg pregabalina, 4,53-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki pregabalina dodatno ne prejema.

Preglednica LI: Rezultati metaanalize učinkovitosti pregabalina z metodo Der-Simonian and Laird

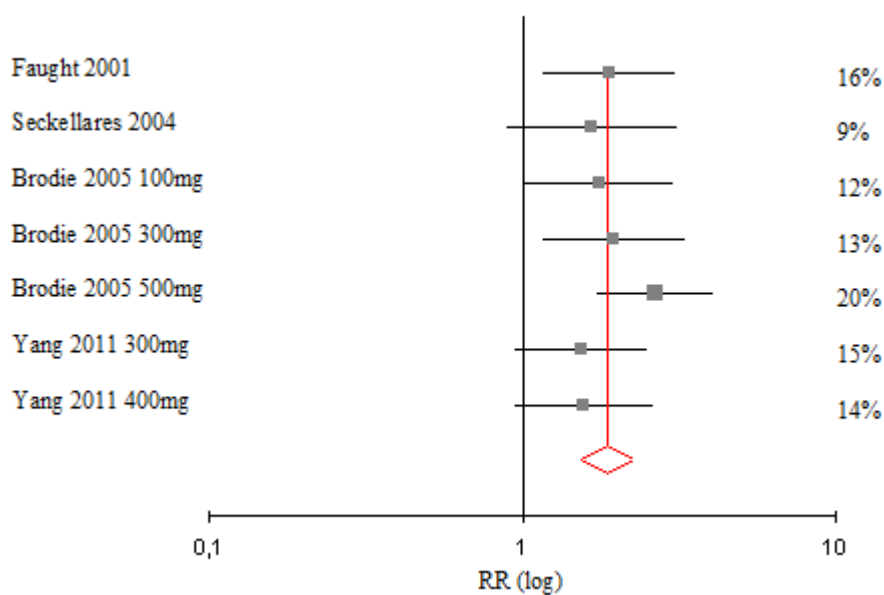
Relativno tveganje	2,83
95 % I.Z.	(2,05 – 3,90)
varianca	0,0266
z	6,37
p	<0,0001

Iz preglednice LI je razvidno, da je RR za pregabalin statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejema pregabalin, 2,83-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki pregabalina dodatno ne prejema.

4.2.2.3 Zonisamid

Preglednica LII: Rezultati metaanalize učinkovitosti zonisamida z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	1,87
95 % I.Z.	(1,54 – 2,27)
varianca	0,00977
z	6,34
p	<0,0001



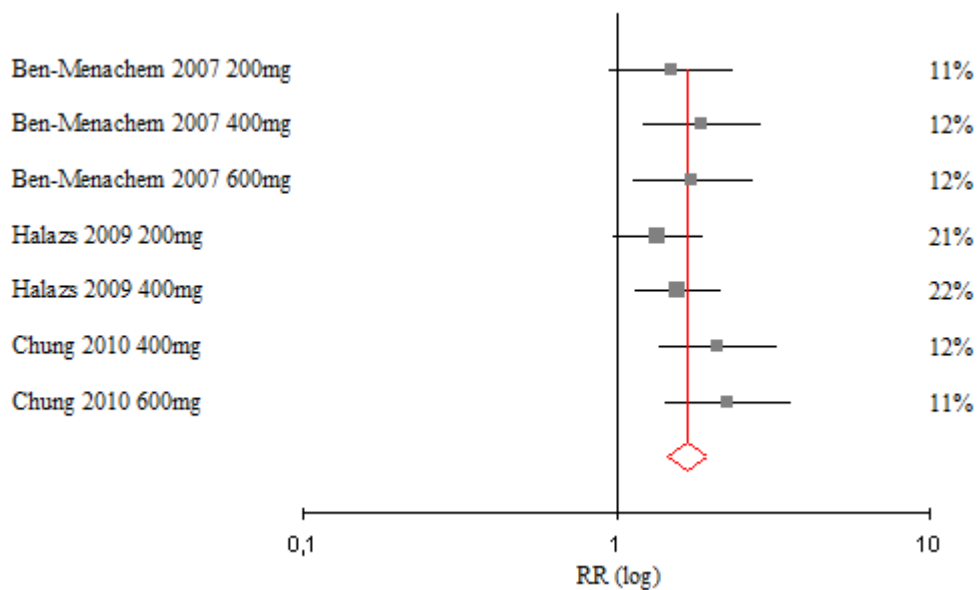
Slika 21: Drevesni diagram metaanalize zonisamida z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

Iz preglednice LII je razvidno, da je RR za zonisamid statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo zonisamid, 1,87-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki zonisamida dodatno ne prejemajo.

4.2.2.4 Lakozamid

Preglednica LIII: Rezultati metaanalize učinkovitosti lakozamida z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	1,68
95 % I.Z.	(1,44 – 1,96)
varianca	0,00611
z	6,68
p	<0,0001



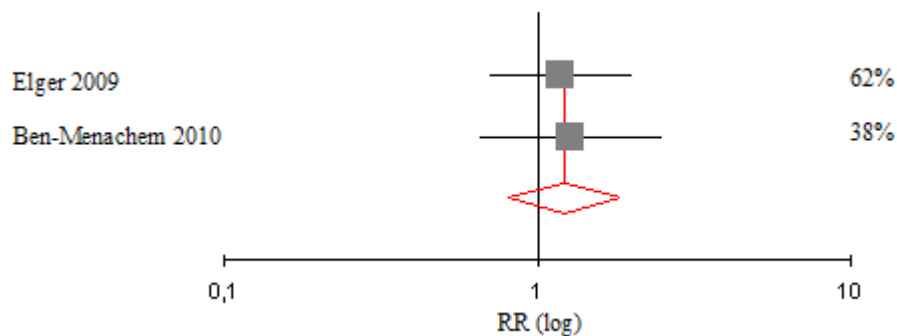
Slika 22: Drevesni diagram metaanalize lakozamida z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

Iz preglednice LIV je razvidno, da je RR za lakozamid statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo lakozamid, 1,68-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki lakozamida dodatno ne prejemajo.

4.2.2.5 Eslikarbazepin acetat

Preglednica LIV: Rezultati metaanalize učinkovitosti eslikarbazepin acetata pri odmerku 400 mg z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	1,22
95 % I.Z.	(0,80 – 1,85)
varianca	0,0454
z	0,93
p	0,34

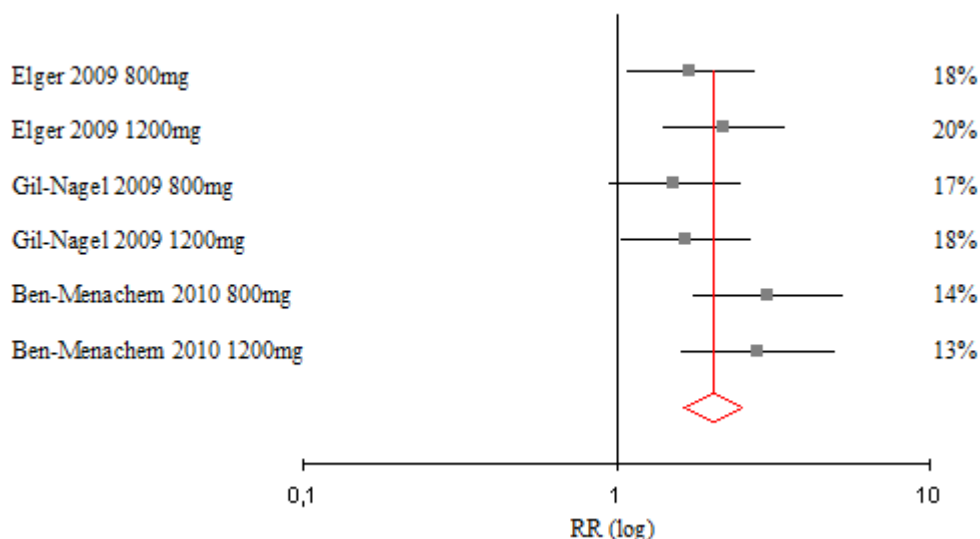


Slika 23: Drevesni diagram metaanalize eslikarbazepin acetata pri odmerku 400 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

Iz preglednice LIV je razvidno, da RR za eslikarbazepin acetat pri odmerku 400 mg ni statistično značilen. To je razvidno tudi iz slike 23, saj diamant z intervalom zaupanja sega čez mejo učinkovitosti 1.

Preglednica LV: Rezultati metaanalize učinkovitosti eslikarbazepin acetata pri odmerkih 800 in 1200 mg z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	2,03
95 % I.Z.	(1,62 – 2,53)
varianca	0,0127
z	6,27
p	<0,0001



Slika 24: Drevesni diagram metaanalize eslikarbazepin acetata pri odmerkih 800 in 1200 mg z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

Iz preglednice LV je razvidno, da je RR za eslikarbazepin acetat pri odmerku 800-1200 mg statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo 800-1200 mg eslikarbazepin acetata, 2,03-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki eslikarbazepin acetata dodatno ne prejemajo.

Preglednica LVI: Rezultati metaanalize učinkovitosti eslikarbazepin acetata z metodo Der-Simonian and Laird

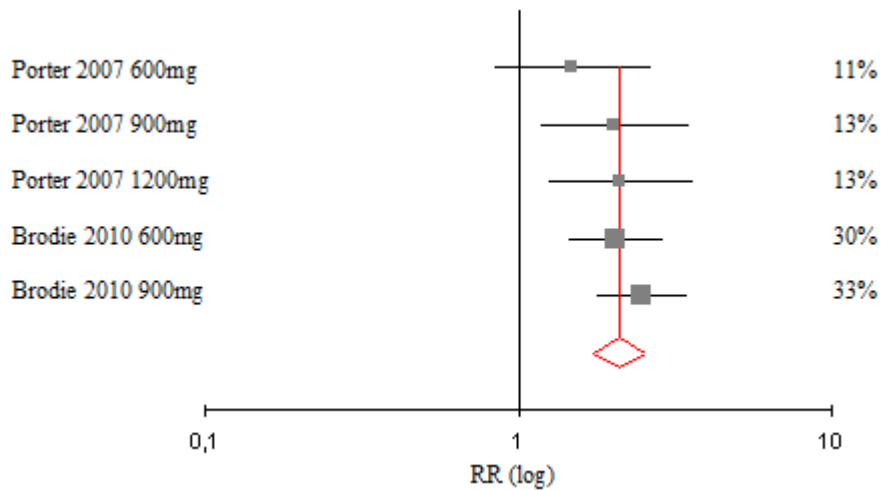
Relativno tveganje	1,83
95 % I.Z.	(1,46 – 2,29)
varianca	0,0132
z	5,27
p	<0,0001

Iz preglednice LVI je razvidno, da je RR za eslikarbazepin acetat statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo eslikarbazepin acetat, 1,83-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki eslikarbazepin acetata dodatno ne prejemajo.

4.2.2.6 Retigabin

Preglednica LVII: Rezultati metaanalize učinkovitosti retigabina z metodo Der-Simonian and Laird

Relativno tveganje	2,10
95 % I.Z.	(1,73 – 2,56)
varianca	0,00990
z	7,49
p	<0,0001



Slika 25: Drevesni diagram metaanalize retigabina z metodo Der-Simonian and Laird, z navedenimi vključenimi raziskavami na levi in odstotkovnimi vrednostmi uteži na desni strani diagrama

Iz preglednice LVII je razvidno, da je RR za retigabin statistično značilen, kar pomeni, da je pri osebah, ki dodatno prejemajo retigabin, 2,1-krat večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi z osebami, ki retigabina dodatno ne prejemajo.

4.2.3 Mrežna metaanaliza

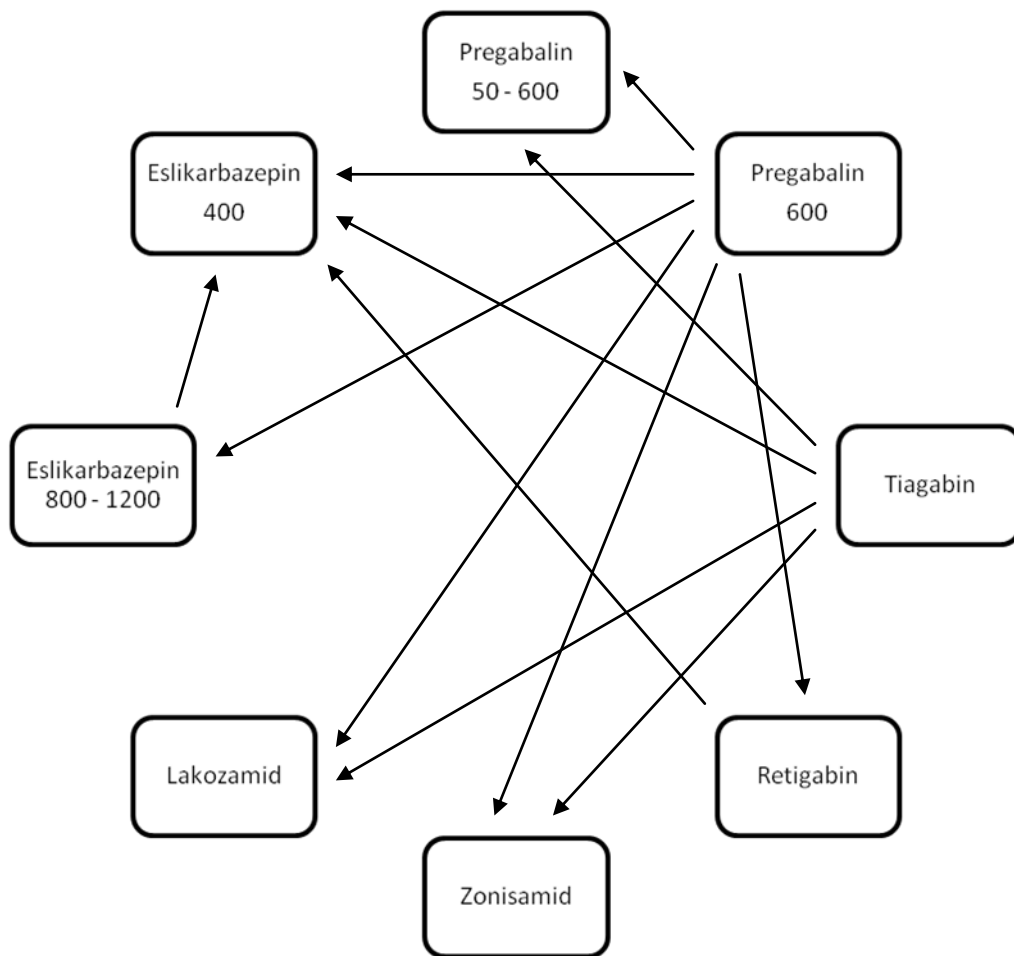
Rezultate mrežne metaanalize smo zbrali v preglednicah LVIII in LIX.

4.2.3.1 Mrežna metaanaliza ob upoštevanju rezultatov metaregresije

Preglednica LVIII: Rezultati mrežne metaanalize ob upoštevanju rezultatov metaregresije s podanim RR in 95 % I.Z. v oklepaju

	ESL 400 mg	ESL 800-1200 mg	LAKO-ZAMID	PREGA-BALIN 50-600 mg	PREGA-BALIN 600 mg	RETI-GABIN	ZONI-SAMID	TIA-GABIN
ESL 400 mg	/	1,66 (1,03-2,66)	1,38 (0,88-2,15)	1,53 (0,94-2,50)	3,71 (2,19-6,29)	1,72 (1,08-2,73)	1,53 (0,96-2,43)	2,62 (1,42-4,84)
ESL 800-1200 mg	0,60 (0,37-0,96)	/	0,83 (0,63-1,08)	0,92 (0,65-1,29)	2,23 (1,51-3,29)	1,03 (0,77-1,39)	0,92 (0,68-1,23)	1,58 (0,96-2,59)
LAKO-ZAMID	0,72 (0,46-1,12)	1,20 (0,92-1,57)	/	1,11 (0,82-1,49)	2,68 (1,88-3,83)	1,24 (0,97-1,60)	1,11 (0,86-1,42)	1,90 (1,18-3,04)
PREGA-BALIN 50-600 mg	0,65 (0,39-1,06)	1,08 (0,77-1,51)	0,89 (0,66-1,21)	/	2,41 (1,60-3,64)	1,12 (0,81-1,55)	0,99 (0,72-1,37)	1,71 (1,02-2,86)
PREGA-BALIN 600 mg	0,26 (0,15-0,45)	0,44 (0,30-0,66)	0,37 (0,26-0,53)	0,41 (0,27-0,62)	/	0,46 (0,31-0,67)	0,41 (0,28-0,60)	0,70 (0,40-1,22)
RETI-GABIN	0,57 (0,36-0,91)	0,96 (0,71-1,29)	0,80 (0,62-1,02)	0,88 (0,64-1,22)	2,15 (1,47-3,13)	/	0,88 (0,67-1,16)	1,52 (0,93-2,47)
ZONI-SAMID	0,65 (0,41-1,03)	1,08 (0,80-1,45)	0,90 (0,70-1,15)	1,00 (0,72-1,37)	2,42 (1,66-3,52)	1,12 (0,85-1,48)	/	1,71 (1,05-2,78)
TIA-GABIN	0,38 (0,20-0,69)	0,63 (0,38-1,03)	0,52 (0,32-0,84)	0,58 (0,34-0,97)	1,41 (0,81-2,44)	0,65 (0,40-1,06)	0,58 (0,35-0,94)	/

Rezultate mrežne metaanalize smo pridobili z izračunom medsebojnih primerjav po dveh in dveh učinkovin v obe smeri. Enkrat se učinkovitost prve učinkovine odšteva od druge, drugič spet obratno. Zato so v tabeli mrežne meta analize enaka imena učinkovin, tako v stolpcih, kot vrsticah. Imena v stolpcih so tista, ki pri izračunu nastopajo prva. Če je v stolpcu torej eslikarbazepin 400 mg, v vrstici pa eslikarbazepin 800-1200 mg, to pomeni, da je bil prvi zmanjševanec, drugi odštevanec, rezultat pa je razlika med njima in je v primeru statistične značilnosti zasenčen.



Slika 26: Grafični prikaz mrežne metaanalize ob upoštevanju rezultatov metaregresije s puščicami, ki označujejo statistično značilno razliko v učinkovitosti

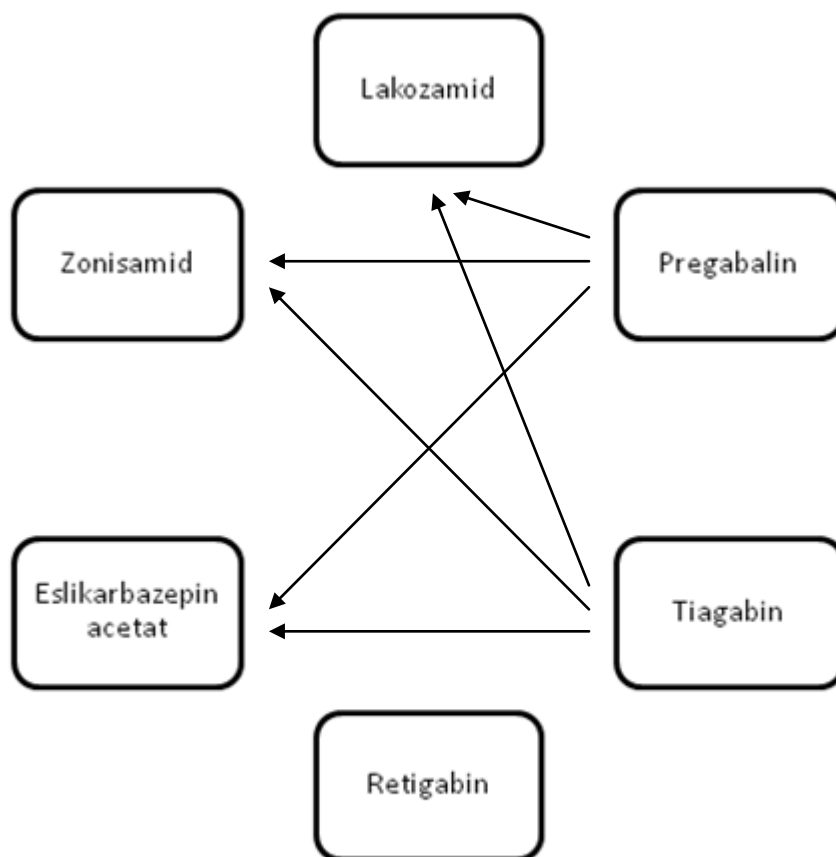
Slika mrežne metaanalize prikazuje učinkovine, ki so v primeru medsebojnih signifikantnih razlik povezane s puščico. Če ima puščica izvor v neki učinkovini, to pomeni, da je slednja statistično značilno učinkovitejša kot tista, proti kateri ta puščica kaže. Več kot je puščic usmerjenih proti učinkovini, manj je ta učinkovita napram drugim. In več kot izvira puščic iz posamezne učinkovine, bolj je ta učinkovita napram drugim. Najučinkovitejši je torej pregabalin 600 mg, potem tiagabin, sledita retigabin in eslikarbazepin 800-1200 mg.

4.2.3.2 Mrežna metaanaliza učinkovin

Za primerjavo smo izvedli tudi mrežno metaanalizo brez skupin učinkovin. Se pravi, da je pri vsaki metaanalizi učinkovine izvedena skupna ocena velikosti učinka. Po pričakovanjih je statistično značilnih razlik med posameznimi učinkovinami manj. Rezultate smo zbrali v preglednici LIX.

Preglednica LIX: Rezultati mrežne metaanalize učinkovin s podanim RR in 95 % I.Z. v oklepaju

	ESL	LAKOZAMID	PREGABALIN	RETIGABIN	ZONISAMID	TIAGABIN
ESL	/	0,91 (0,69-1,20)	1,54 (1,04-2,28)	1,14 (0,85-1,54)	1,02 (0,75-1,37)	1,75 (1,06-2,88)
LAKOZAMID	1,08 (0,82-1,42)	/	1,67 (1,17-2,39)	1,24 (0,97-1,60)	1,11 (0,86-1,42)	1,90 (1,18-3,04)
PREGABALIN	0,64 (0,43-0,95)	0,59 (0,41-0,84)	/	0,74 (0,51-1,08)	0,66 (0,45-0,96)	1,13 (0,65-1,95)
RETIGABIN	0,87 (0,64-1,17)	0,80 (0,62-1,02)	1,34 (0,92-1,95)	/	0,88 (0,67-1,16)	1,52 (0,93-2,47)
ZONISAMID	0,97 (0,72-1,31)	0,90 (0,70-1,15)	1,51 (1,04-2,19)	1,12 (0,85-1,48)	/	1,71 (1,05-2,78)
TIAGABIN	0,57 (0,34-0,94)	0,52 (0,32-0,84)	0,88 (0,51-1,52)	0,65 (0,40-1,06)	0,58 (0,35-0,94)	/



Slika 27: Grafični prikaz mrežne metaanalize s puščicami, ki označujejo statistično značilno razliko v učinkovitosti

Iz prikaza mrežne metaanalize učinkovin je razvidno, da sta pregabalin in tiagabin statistično značilno učinkovitejša od lakozamida, zonisamida in eslikarbazepin acetata.

5. RAZPRAVA

V mrežni metaanalizi učinkovin sta se za najučinkovitejša izkazala pregabalin in tiagabin, ki sicer nista statistično značilno učinkovitejša od retigabina. Tako je pri pregabalinu za od 1,5 do 1,6-krat večja verjetnost, da se bo število žariščnih napadov bolnikom prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki namesto pregabalina dodatno prejemajo lakozamid, zonisamid ali eslikarbazepin acetat. Razlike morda na prvi pogled niso tako velike, pa vseeno. Če imamo recimo nabor stotih bolnikov in pri štiridesetih bolnikih te tri učinkovine (lakozamid, zonisamid, eslikarbazepin acetat) pogostnost napadov prepolovijo, potem pregabalin isti učinek doseže pri dobrih šestdesetih bolnikih. Tiagabin, pri katerem je ta verjetnost še večja (1,7-1,9), pa pri skoraj osemdesetih.

Mrežna metaanaliza z upoštevanjem rezultatov metaregresije je pri rezultatih bolj obširna. Pri dveh učinkovinah nam namreč podaja tudi primerjavo učinkovitosti posameznih odmerkov. Zanimivo je, da je za samo smotrnost takšne analize najbolj pomemben rezultat ravno to. Tako so po mrežni metaanalizi, statistično značilne razlike v učinkovitosti tudi med odmerki eslikarbazepin acetata in odmerki pregabalina. Povsem nesmiselna bi namreč bila delitev na odmerke, če potem med njimi ne bi bilo statistično značilnih razlik. V tej analizi je najučinkovitejši pregabalin z dnevni odmerkom 600 mg. Statistično značilno je učinkovitejši od vseh, razen tiagabina, ki pa ni statistično značilno učinkovitejši od retigabina in eslikarbazepin acetata 800-1200 mg. Verjetnost, da se bo število žariščnih napadov bolnikom prepolovilo, je pri tem zdravilu za 2,1 do 3,7-krat večja, kot pri tistih, ki dodatno prejemajo druge antiepileptike. Pri tiagabinu se ta verjetnost giblje med 1,7 in 2,6.

Kot najučinkovitejša sta se torej izkazala pregabalin in tiagabin. Oba delujeta na GABA sistem, in sicer pregabalin kot agonist, tiagabin pa kot zaviralec privzema gama-aminomaslene kisline. Ostali delujejo na napetostno odvisne natrijeve, kalijeve in kalcijeve kanale v nevronih. Teza, ki se velikokrat pojavlja v literaturi, pravi, da med antiepileptiki stare in nove generacije, posledično pa tudi nasploh, ni razlik v učinkovitosti, temveč je razlika le v manjšem številu neželenih učinkov slednjih. Če izhajamo iz te teze, to pomeni, da so raziskave z nekaj tedensko zasnovano izhodiščne in terapijske faze, bolj naklonjene učinkovitim z delovanjem na GABA sistem. Hitro doseganje učinka v začetnih tednih terapije prav tako pripomore k večji učinkovitosti posameznega zdravila ob tako zasnovanih raziskavah.

Opazili smo tudi, da novejša kot so raziskave, bolj konzervativno oceno učinka nam podajajo. Pri novih učinkovinah tega seveda ni mogoče opaziti, saj raziskave starejšega datuma za primerjavo ni. Pri pregabalinu, zonisamidu in lakozamidu, pa se v drevesnih diagramih lepo vidi, kako novejša raziskave vleče na levo proti meji učinkovitosti. Gotovo ni razlog v tem, da bi novejša raziskave obravnavale recimo le določen tip žariščnih napadov. Jasno je namreč tako v starejših kot novejših raziskavah zapisano, da se kot napad obravnavajo vsi žariščni in ne le bodisi kompleksni, ali enostavni napadi. Temu bi se sicer lahko izognili z izključitvenim kriterijem, ki bi omejil intervale najstarejših in najnovejših raziskav na 5 let, a smo se mu odrekli zaradi majhnega števila relevantnih raziskav, ki bi nam ostale.

5.1 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE

Dober sistematični pregled literature je osnova metaanalize. Zato se vedno poraja vprašanje, ali so bile zbrane vse relevantne raziskave. Pristranost publikacij (publication bias) je eden izmed pogostejših razlogov za skrb. Znano je, da uredniki raje objavljajo predvsem prispevke, ki imajo pozitivne, statistično značilne rezultate, medtem ko ostajajo drugi z negativnimi rezultati v predalih. Tudi raziskovalci včasih sledijo temu trendu in si prizadevajo, da bi bili rezultati podobni. Ali pa na novo objavijo le rezultate, ki bi že objavljenim nasprotovali. Pojavlja se tudi vprašanje o vključitvi neobjavljenih raziskav, tako imenovana »siva literatura«. Gre torej za sistematično napako v statistični analizi, saj samo objavljene raziskave ne predstavljajo vseh raziskav, ki so jih kdajkoli naredili. (20,59)

Te vzroke smo tekom sistematičnega pregleda literature skušali minimizirati ravno z zastavljenim iskalnim profilom. Ta ni bil v ničemer brez pomena izključujoč. Indeksiranje randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskav namreč ni popolno, zato bi s tovrstnim predhodnim izključevanjem lahko kakšno, predvsem novo raziskavo, spregledali. Po izključitvenem kriteriju, ki smo ga sprejeli zato, da se v primerjanju učinkovitosti antiepileptikov, ti ne bi pojavljali kot dodatna in osnovna terapija, je bilo iz nadaljnje raziskave izločenih šest antiepileptikov. Kriterij pravi: »antiepileptik za dodatno terapijo, ki je predmet analize, ne sme biti obstoječa terapija pri drugem antiepileptiku«. S tem kriterijem smo izključili vsako učinkovino, ki se je v raziskavi druge učinkovine znašla na seznamu zdravil, ki jih bolniki že prejema in so evidentirana v izhodiščni fazi

raziskave. Tako so za metaanalizo učinkovitosti ostali tiagabin, pregabalin, zonisamid, lakozamid, eslikarbazepin acetat in retigabin.

Vse raziskave imajo namreč značilno zasnovo, po kateri so si enotne. Sestavljene so iz dveh faz. V izhodiščni fazi bolnike opazujejo in beležijo njihove lastnosti, le-ti pa še naprej prejemajo svoja zdravila. Druga faza je terapevtska, kamor v skupine razvrstijo bolnike, ki izpolnjujejo vse predpisane pogoje. Zvoljo same narave terapije, gre namreč za dopolnilno zdravljenje, bolniki v skupinah ne prejemajo zgolj dodeljenega odmerka preizkušane zdravila, temveč še naprej prejemajo svojo obstoječo terapijo, s kakršno so v raziskavo vstopili. Tako tudi tisti, ki so randomizirani v placebo skupino, ne prejemajo le praznih tablet, saj svojega obstoječega zdravljenja nikoli ne prekinejo.

V izhodiščni fazi raziskav se pojavljajo predvsem starejši antiepileptiki, za katere dodatna terapija za zdravljenje žariščnih epileptični napadov ni edina indikacija. To se dogaja predvsem v novejših raziskavah in raziskavah novejših učinkovin, katerih raziskave številčno niso v izobilju. Zato smo iz nadaljnje analize ob tovrstnih primerih vedno izločili starejšo učinkovino in ne posamezne raziskave novejšega antiepileptika.

5.2 METAANALIZA

Iz rezultatov metaanaliz je razvidno (slike od 14 do 18), da učinkovitost zdravil in jakost odmerka nista linearna. Razlogov za to je lahko več. Prvi je dejstvo, da število napadov ni parameter, ki bi ga merili kot na primer krvni tlak pri terapiji z antihipertenzivi. Drugi razlog je lahko v naravi podatkov. Število bolnikov s 50 % zmanjšanjem pogostnosti napadov, lahko ostane identično po povečanju odmerka. Bolniki, ki imajo namesto 20 %, 40 % zmanjšanje pogostnosti napadov, v raziskavi ne prispevajo k povečani učinkovitosti zdravila. (4)

Polemika o tem, s kakšnimi odmerki je najbolje, oziroma najprepričljiveje primerjati posamezna zdravila, ostaja. Najbolje je seveda, če so vhodni podatki »idealni« in so podatki učinkovitosti, v odvisnosti od odmerka, linearni. V tem primeru bi lahko združili vse odmerke in z metaregresijo potegnili premico med njimi. Iz naklona te premice pa bi pri izbranem odmerku preračunali velikost učinka in interval zaupanja. S tem bi v primeru, da neka raziskava ne obravnava terapije v visokih odmerkih, le-ta še vedno prispevala k statistični moči.

Drugi način bi lahko bil striktno upoštevanje odmerkov zdravila, priporočenih v posameznih SPC-jih. Tak način se na prvi pogled zdi logičen, a ne razrešuje osnovnega

problema. V raziskavah se namreč lahko pojavljajo odmerki bodisi samo najnižje, oziroma najvišje priporočene jakosti. Nekega univerzalnega povprečja odmerkov nam seveda ne zagotavlja nihče.

Tudi Pereira s sodelavci (60), je proučeval učinkovitost tiagabina kot dodatnega zdravila za preprečevanje žariščnih epileptičnih napadov. V raziskavo so vključili 4 randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave z 906 bolniki, vrednost velikosti učinka (RR) za 50 % zmanjšanje pogostnosti žariščnih epileptičnih napadov pa znaša 3,16. Naša raziskava vključuje 1153 bolnikov, za vrednost RR pa smo dobili 3,21. Uporabili so dve raziskavi, ki smo ju mi izključili zaradi manjkajočih podatkov o učinku placeba, niso pa uporabili raziskave Ben-Menachem 1995. Metaanalizo so izvedli v modelu stalnih učinkov. Tudi v tej raziskavi je tiagabin obravnavan kot celota in ni razbit na posamezne skupine odmerkov. Velikost učinka je kljub razlikam vendarle skorajda enaka.

Učinkovitost pregabalina je vrednotil tudi Lozsadi s sodelavci (61). Vključili so 4 randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave s 1397 bolniki. Za vrednost skupnega učinka (RR) so dobili 3,56. Naša raziskava vključuje 6 raziskav s 1863 bolniki, za vrednost RR pa smo dobili 2,83. Po objavi sistematičnega pregleda leta 2008, sta izšli še dve raziskavi, ki smo ju mi vključili in sta po ocenjevanju učinkovitosti zelo konzervativni. Ta trend opazamo tudi pri novejših raziskavah drugih učinkovin. Metaanalizo so izvedli v modelu stalnih učinkov. Tudi v tej raziskavi je pregabalin obravnavan kot celota in ni razdeljen na posamezne skupine odmerkov.

Učinkovitost zonisamida je raziskoval tudi Chadwick s sodelavci (62). V raziskavo so vključili 4 randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave z 850 bolniki, za vrednost skupnega učinka (RR) pa dobili 2,35. Naša raziskava prav tako vključuje 4 raziskave, šteje 771 bolnikov, a sta dve novejši od leta 2005. Temu primerna je tudi drugačna ocena velikosti učinka (RR=1,87). Metaanalizo so izvedli v modelu stalnih učinkov. V tej raziskavi je zonisamid obravnavan kot celota in hkrati razdeljen na skupino z nižjimi odmerki, česar mi nismo mogli opravičiti. Za skupino odmerkov od 300 do 500 mg zonisamida na dan, so tako dobili rezultat RR 2,44 s spodnjim delom intervala zaupanja 1,81. Ta podskupina zato gotovo ni statistično značilno učinkovitejša od celote. (62)

Za učinkovine eslikarbazepin acetat, retigabin in lakozamid so sistematični pregledi šele v pripravi. Naša raziskava učinkovitosti eslikarbazepin acetata vključuje 3 raziskave in zajema 1037 bolnikov, za velikost učinka smo dobili RR, ki znaša 1,83. V analizo

retigabina smo vključili 2 raziskavi, ki skupaj zajemata 934 bolnikov, za velikost učinka pa smo dobili RR, ki znaša 2,10. Pri lakozamidu pa smo s 3 raziskavami in 1294 zajetimi bolniki dobili vrednost RR 1,68.

Tudi teoretično se rezultati naše in drugih primerljivih analiz ne bi mogli ujemati, saj so izvedli metaanalizo v modelu stalnih učinkov. Opažamo, da je to pogosta praksa, pa čeprav so raziskave heterogene v smislu odmerjanja, trajanja in navsezadnje tudi po rezultatih. Morda je temu tako zato, ker programska oprema še pred nekaj leti ni bila tako prijazna do uporabnika, kot je to sedaj. Dan danes smo namreč le en klik vstran, da namesto analize v modelu stalnih učinkov, izvedemo analizo v modelu slučajnih učinkov. Izračunov je namreč pri slednjem neprimerljivo več in vprašanje je, če ni ravno to vzrok za izbiro modela stalnih učinkov pri večini raziskav starejšega tipa. V novejših člankih o metaanalizi se namreč pojavljajo priporočila o pogostejši rabi modela slučajnih učinkov, pa čeprav testi homogenosti morda ne kažejo na nujnost takšnega početja.

V kar nekaj preglednih člankih, ki opisujejo antiepileptike, smo zasledili že prej omenjeno tezo, da je razlika med starejšimi in novejšimi antiepileptiki v tem, da imajo slednji boljše farmakokinetične lastnosti, v sami učinkovitosti pa naj razlik ne bi bilo. V raziskavi smo dokazali, da razlike v učinkovitosti so, obenem pa smo dokazali tudi, da ni nujno najnovejše, kar trg z zdravili premore, tudi najučinkovitejše.

6. SKLEPI

S pomočjo metaregresije smo dokazali statistično značilne razlike med učinkovitostmi odmerkov pregabalina in eslikarbazepin acetata.

Z metaanalizo učinkovitosti antiepileptikov smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejema tiagabin, pregabalin (50-600 mg, 600 mg in skupno), zonisamid, lakozamid, eslikarbazepin acetat (800-1200 mg in skupno) ali retigabin, je večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki dodatno prejema placebo.
- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejema 400 mg eslikarbazepin acetata, ni večje verjetnosti, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki eslikarbazepin acetata dodatno ne prejema.

Z mrežno metaanalizo antiepileptikov smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejema tiagabin, je večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki dodatno prejema lakozamid, zonisamid ali eslikarbazepin acetat.
- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejema pregabalin, je večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki dodatno prejema lakozamid, zonisamid ali eslikarbazepin acetat.

Z mrežno metaanalizo antiepileptikov ob upoštevanju rezultatov metaregresije, smo prišli do naslednjih dodatnih ugotovitev:

- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejema 800 do 1200 mg eslikarbazepin acetata dnevno, je večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki dodatno prejema 400 mg eslikarbazepin acetata na dan.
- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejema 600 mg pregabalina na dan, je večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki dodatno prejema eslikarbazepin acetat (400 mg in 800-1200 mg), lakozamid, zonisamid, pregabalin (50-600 mg) ali retigabin.

- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejemajo retigabin, je večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki dodatno prejemajo 400 mg eslikarbazepin acetata na dan.
- Pri bolnikih z žariščno epilepsijo, ki dodatno prejemajo tiagabin, je večja verjetnost, da se jim bo število napadov prepolovilo, v primerjavi s tistimi, ki dodatno prejemajo eslikarbazepin acetat (400 mg) ali pregabalin (50-600 mg).

Za najbolj učinkovito zdravilo za dodatno zdravljenje, se je izkazal pregabalin z dnevnim odmerkom 600 mg.

7. LITERATURA

1. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London 2011, National Clinical Guideline Centre.
2. Marsden CD, Fowler TJ, Scadding JW. Clinical neurology, tretja izdaja, Arnold, 2003: 292-323.
3. Atlas: Epilepsy Care in the World, Geneva, 2005, WHO.
4. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess., 2005;9(15).
5. Razvoj epileptologije odraslih v Sloveniji v povezavi z epileptologijo otrok in mladostnikov; Delovno poročilo Strokovne delovne skupine za epileptologijo. Ljubljana, 2010.
6. Čebular B, Zgonc V. Sodobno medikamentno zdravljenje epilepsije pri odraslih. Zdravniški vestnik 2006; 75: 379–88.
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sabril. Sanofi-Aventis d.o.o. Slovenija, 2007.
8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lamictal. GlaxoSmithKline d.o.o. Slovenija, 2004.
9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Neurontin. Pfizer Luxembourg SARL, 2005
10. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Topamax. Johnson & Johnson d.o.o., Ljubljana 2005.
11. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gabitril. Torrex Chiesi Slovenija, 2007.
12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Karbox. Generics [UK] Ltd., Velika Britanija, 2009.
13. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keppra. Medis d.o.o. Slovenija, 2000.
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lyrica. Pfizer, podružnica Ljubljana, 2004.
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zonegran. Eisai Ltd. Slovenija, 2006.
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vimpat. Medis d.o.o. Slovenija, 2008.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Exalief. BIAL Portugalska, 2009.
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trobalt. GlaxoSmithKline d.o.o. Slovenija, 2011.
19. Kastrin A. Metaanaliza in njen pomen na psihološko metodologijo. Psihološka obzorja 2008; 17, 3, 25-42.
20. Ščuka L. Pomen meta analize v medicini. Zdravniški vestnik 2005; 74: 39–48.

21. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statist. Med.* 2010; 29, 932-944.
22. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices-Part 2. *Value in health* 2011; 14, 429-437.
23. JAZMP; URL: <http://www.zdravila.net>., Ljubljana, (dostop 5.2011).
24. EMA; URL:http://ec.europa.eu/health/documents/community_register/html/alfregister.htm., London, (dostop 5.2011).
25. Zacharia A, Seeck M. Update on novel antiepileptic drugs. *Schweizer archiv fur neurologie und psychiatrie* 2011; 162(3), 93-101.
26. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Bethesda MD, (dostop 6.2011).
27. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313, 1169-74.
28. Privitera MD. Evidence-based Medicine and Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1999; Vol. 40, Suppl. 5.
29. Bax L, Yu LM, Ikeda N, et al. A systematic comparison of software dedicated to meta-analysis of causal studies. *BMC Medical Research Methodology* 2007; 7:40.
30. Morton SC, Adams JL, Suttorp MJ, Shekelle PG. Meta-regression Approaches: What, Why, When, and How? Technical Review 8. Rockville, March 2004; AHRQ Publication No. 04-0033.
31. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol* 1997; Vol. 50, No. 6, 683-691.
32. Ben-Menachem E. International experience with tiagabine add-on therapy. *Epilepsia* 1995, 36(Suppl. 6); S14-S21.
33. Kalviainen R, Brodie MJ, Duncan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Research* 30 (1998); 31–40.
34. Basim MU, Rowan AJ, Ahmann PA, et al. Tiagabine for Complex Partial Seizures. *Arch Neurol.* 1998; 55:56-62.

35. Richens A, Chadwick JW, Duncan JS, et al. Adjunctive treatment of partial seizures with Tiagabine: A placebo-controlled trial. *Epilepsy Research* 1995; 21, 37-42.
36. Crawford P, Meinardi H, Brown S, et al. Tiagabine: Efficacy and safety in adjunctive treatment of partial seizures. *Epilepsia* 2001; 42(4), 531-538.
37. French JA, Kugler AR, Robbins JL, et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60:1631–1637.
38. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-Response Study in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia* 2004; 45(1), 20–27.
39. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 475-480.
40. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, et al. Pregabalin Add-on Treatment in Patients with Partial Seizures: A Novel Evaluation of Flexible-dose and Fixed-dose Treatment in a Double-blind, Placebo-controlled Study. *Epilepsia* 2005; 46(12), 1926-1936.
41. Lee BI, Yi S, Hong SB, et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia* 2009; 50(3), 464–474.
42. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Research* 2010; 91, 10-19.
43. Faught E, Ayala R, Montouris GG, et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57, 1774–1779.
44. Seckellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, et al. Randomised controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45(6), 610-617.
45. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, et al. Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamide: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia* 2005; 46(1), 31–41.
46. Yang L, Xiao Z, Lu W, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Adult Patients with Refractory Partial-Onset Epilepsy. *Clin drug investig* 2011; 31(4), 221-229.
47. Brodie MJ. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Research* 2006; 68, 11-16.

48. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures. *Epilepsia* 2007; 48(7), 1308–1317.
49. Halasz P, Kalviainen R, Rosenow F, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50(3), 443–453.
50. Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51(6), 958–967.
51. Elger C, Halasz P, Maia J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009; 50(3), 454–463.
52. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, et al. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta neurologica scandinavica* 2009; 120, 281-287.
53. Ben-Menachem E, Babbai AA, Hufnagel A, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Research* 2010; 89, 278-285.
54. Elger C, Bialer M, Cramer JA, et al. Eslicarbazepine Acetate: A Double-blind, Add-on, Placebo-controlled Exploratory Trial in Adult Patients with Partial-onset Seizures. *Epilepsia* 2007; 48(3), 497-504.
55. Porter RJ, Partiot A, Sachedo R, et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007; 68, 1197–1204.
56. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75, 1817–1824.
57. Zlowodzki M, Poolman RW, Kerkhoffs GM, Tornetta P, Bhandari M. How to interpret a meta-analysis and judge its value as a guide for clinical practice. *Acta Orthopaedica* 2007; 78 (5), 598–609.
58. Ried K. Interpreting and understanding meta-analysis graphs. *Australian Family Physician* 2006; Vol. 35, 635-638.
59. Leandro G. Meta-analysis in medical research. Oxford 2005, BMJ.
60. Pereira J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 3. Art. No.: CD001908. DOI: 10.1002/14651858.CD001908.

61. Lozsadi D, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005612. DOI: 10.1002/14651858.CD005612.pub2.
62. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001416. DOI: 10.1002/14651858.CD001416.pub2.
63. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statist. Med.* 2002; 21:2313–2324.

8. PRILOGE

8.1. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI RAZISKAV

S pregledom značilnosti raziskav, podanih v preglednicah od LX do LXXX, smo želeli pokazati, da se raziskave med seboj konceptualno ne razlikujejo, a so med njimi nekatere razlike, ki so predstavljale izziv v iskanju skupnih imenovalcev pri pridobivanju podatkov za nadaljnjo analizo.

V tabele s pregledom značilnosti raziskav smo zato vključili vse podatke, ki bi v čemer koli lahko vplivali na končni izračun velikosti učinka nekega zdravila. Prva vrstica tabele tako vsebuje točen naslov in avtorja raziskave, druga vrstica pa namen raziskave, kot ga podaja avtor sam. V načinu izvedbe smo izpostavili, za kakšno vrsto raziskave gre, kako dolgo traja terapevtska faza raziskave in kje vse je ta raziskava potekala. Podatek o tem je pomemben predvsem pri potrjevanju suma, da je morda ena raziskava ponovitev druge, oziroma da gre za analizo iste populacije. Število bolnikov, ki so randomizirani v skupine, predstavlja ITT populacijo, ki jo vse raziskave povzemajo za izračune učinkovitosti. Posledično smo jo za izračun velikosti učinka uporabili tudi mi.

Z opisom nekaterih značilnosti bolnikov, znotraj posameznih skupin smo želeli izpostaviti podobnosti med raziskavami tako v povprečni starosti, izhodiščni pogostnosti napadov, kot tudi pri številu antiepileptikov v obstoječi terapiji. Velika večina jih namreč prejema od enega do dva. Podatek o tem, da morda prejemajo tudi tri ali štiri, obsega tudi izjeme in se nanaša na morda dva ali tri ljudi v posamezni raziskavi. Minimalno število napadov v izhodiščni fazi, je izključitveni kriterij za posamezne bolnike znotraj raziskave. Pomeni namreč, da vsak, ki v predpisani časovnici izhodiščne faze ne doživi minimalnega števila napadov, ne zadosti kriterijem in zato ni randomiziran v skupine za terapijo. Nadalje smo z opisom intervencija izpostavili način izvedbe terapijske faze, v vrstici rezultati pa smo podali vse rezultate posamezne raziskave. Oba rezultata, 50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov in mediana zmanjšane frekvence napadov, sta se izračunala ob primerjanju števila napadov v izhodiščni fazi in števila napadov v terapijski fazi.

8.1.1 Tiagabin

Preglednica LX: Povzetek značilnosti raziskave Ben-Menachem 1995 za tiagabin

Ben-Menachem 1995 (32)	International experience with tiagabine add-on therapy
Namen raziskave	Povzeti značilnosti in rezultate 5 randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav in ovrednotiti učinkovitost tiagabina v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-5 dvojno slepih, randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskav (TIA 101,103,106,107 in 109) -trajanje terapije: TIA (101) in (103) 7 tednov, TIA (106,107,109) 12 tednov -multicentrične raziskave iz centrov po Evropi in ZDA - skupno 261 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 502 pa v skupino ki prejema tiagabin
Lastnosti bolnikov	- starost bolnikov od 12 do 77 let, TIA(101) 37,TIA(103) 35, TIA(106) 34, TIA(107) 36 in TIA(109) 34 - že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: TIA(101) 9, TIA(103) 11,6, TIA(106) 11,3, TIA(107) 11,4 in TIA (109) 10,1 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (12 tednov), je 6 na 56 dni
Intervencija	odmerkom 32-56 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%)

Preglednica LXI: Povzetek značilnosti raziskave Kalviainen 1998 za tiagabin

Kalviainen 1998 (33)	A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost tiagabina, apliciranega 3 krat dnevno, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 22 tednov -multicentrična raziskava (11 centrov v Evropi; Danska, Švedska, 2 Finska in 7 Velika Britanija) -77 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 77 pa v skupino, ki prejema 30 mg tiagabina na dan
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov od 16 do 71 let; placebo 36, tiagabin 36,4 -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 10,5, tiagabin 12,2 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (12 tednov) je 6 na 56 dni
Intervencija	odmerkom 32-56 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželjeni učinki)

Preglednica LXII: Povzetek značilnosti raziskave Basim 1998 za tiagabin

Basim 1998 (34)	Tiagabine for complex partial seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost tiagabina, apliciranega v treh različnih odmerkih, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 20 tednov -multicentrična raziskava (21 centrov v ZDA) -91 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 61 v 16 mg/dan, 88 v 32 mg/dan in 57 v 56 mg/dan
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov od 12 do 77 let, povprečna starost je 34 let -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 7,4 tiagabin (16 mg) 8,5, tiagabin (32 mg) 9,6 in tiagabin (56 mg) 9,1 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (12 tednov) je 8 na 84 dni
Intervencija	od dodatno zdravljenje s placebom ali 16 mg, 32 mg in 56 mg tiagabina na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželjeni učinki)

Raziskav Richens 1995 in Crawford 2001 nismo vključili, saj ne podajata rezultatov placebo skupin. (35,36)

8.1.2 Pregabalin**Preglednica LXIII: Povzetek značilnosti raziskave French 2003 za pregabalin**

French 2003 (37)	Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost pregabalina, apliciranega dvakrat dnevno, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 12 tednov -multicentrična raziskava (76 centrov v ZDA in Kanadi) -100 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 88 v 50 mg/dan, 86 v 150 mg/dan, 90 v 300 mg/dan in 89 v 600 mg/dan
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov od 12 do 70 let, povprečna starost: placebo 39,5, pregabalin (50 mg) 38,9, pregabalin (150 mg) 37,4, pregabalin (300 mg) 37,8 in pregabalin (600 mg) 38,0 let -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 9,5, pregabalin (50 mg) 10,3, pregabalin (150 mg) 8,8, pregabalin (300 mg) 9,8 in pregabalin (600 mg) 9 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 6 na 56 dni
Intervencija	od dodatno zdravljenje s placebom ali 50 mg, 150 mg, 300 mg in

	600 mg pregabalina na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželjeni učinki)

Preglednica LXIV: Povzetek značilnosti raziskave Arroyo 2004 za pregabalin

Arroyo 2004 (38)	Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo- controlled, Dose-Response Study in Adults with Partial Seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost pregabalina, apliciranega v dveh različnih odmerkih, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 12 tednov -multicentrična raziskava (45 centrov; Avstralija, Avstrija, Belgija, Finska, Francija, Nemčija, Italija, Nizozemska, Škotska, Velika Britanija, Južna Afrika, Španija in Švica) -96 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 99 v 150 mg/dan in 92 v 600 mg/dan
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 17 do 73 let, povprečna starost: placebo 39,5, pregabalin (50 mg) 38 in pregabalin (600 mg) 36,4 let -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 9,3, pregabalin (150 mg) 11,5 in pregabalin (600 mg) 12,3 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 11 na 28 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali 150 mg in 600 mg pregabalina na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželjeni učinki)

Preglednica LXV: Povzetek značilnosti raziskave Beydoun 2005 za pregabalin

Beydoun 2005 (39)	Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost pregabalina, apliciranega po dveh režimih odmerjanja, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 12 tednov -multicentrična raziskava (43 centrov v ZDA in Kanadi) -96 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 103 v 2x300 mg/dan in 111 v 3x200 mg/dan
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 17 do 82 let, povprečna starost: placebo 39,6, pregabalin (2x300 mg) 38,4 in pregabalin (3x200 mg) 39,1 let -že prejemajo od 1 do 4 antiepileptike -mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 11,

	pregabalin (2x300 mg) 9,5 in pregabalin (3x200 mg) 10 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 6 na 56 dni
Intervencija	odatno zdravljenje s placebom ali 2x300 mg in 3x200 mg pregabalina na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželjeni učinki) in farmakokinetika

Preglednica LXVI: Povzetek značilnosti raziskave Elger 2005 za pregabalin

Elger 2005 (40)	Pregabalin Add-on Treatment in Patients with Partial Seizures: A Novel Evaluation of Flexible-dose and Fixed-dose Treatment in a Double-blind, Placebo-controlled Study
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost pregabalina, apliciranega po dveh režimih odmerjanja, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 12 tednov -multicentrična raziskava (53 centrov v Kanadi, Avstriji, Franciji, Nemčiji, Latviji, Španiji in Veliki Britaniji) -73 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 131 v 150-600 mg/dan in 137 v 600 mg/dan
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 18 do 78 let, povprečna starost: placebo 40,3, pregabalin (150-600 mg) 40 in pregabalin (600 mg) 41,1 let -že prejemajo od 1 do 4 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 8,7, pregabalin (150-600 mg) 9,33 in pregabalin (600 mg) 10 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (6 tednov) je 4 na 42 dni
Intervencija	odatno zdravljenje s placebom ali 150-600 mg in 600 mg pregabalina na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželjeni učinki)

Preglednica LXVII: Povzetek značilnosti raziskave Lee 2009 za pregabalin

Lee 2009 (41)	Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost pregabalina, apliciranega po individualnem režimu odmerjanja, v primerjavi s placebom, pri bolnikih iz Južne Koreje.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 12 tednov -multicentrična raziskava (9 centrov v Južni Koreji) -59 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 119 v pregabalin

Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 18 let dalje, povprečna starost: placebo 45,1, pregabalin 33,3 -že prejemajo od 1 do 4 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 5,2, pregabalin 6,7 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (6 tednov) je 4 na 42 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali pregabalinom v spremenljivih dozah (povprečje 420 mg/dan)
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki)

Preglednica LXVIII: Povzetek značilnosti raziskave Baulac 2010 za pregabalin

Baulac 2010 (42)	A comparison of pregabalin, lamotrigine and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost pregabalina, v primerjavi z lamotriginom in placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 17 tednov -multicentrična raziskava -140 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 152 v pregabalin
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 16 do 82 let, povprečna starost: placebo 39,1, pregabalin 39,8 -že prejemajo od 1 do 5 antiepileptikov - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 7,33 pregabalin 9,33 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (6 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali pregabalinom v spremenljivih dozah od 300 do 600 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki)

8.1.3 Zonisamid

Preglednica LXIX: Povzetek značilnosti raziskave Faught 2001 za zonisamid

Faught 2001 (43)	Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost zonisamida, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 17 tednov -multicentrična raziskava (20 centrov v ZDA) -72 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 98 v zonisamid B1 in B2

Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 13 do 68 let, povprečna starost: placebo 34,2, zonisamid (B1) 35,8 in zonisamid (B2) 33,6 -že prejemajo 1 ali 2 antiepileptika - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 13, zonisamid (B1) 11,2 in zonisamid (B2) 13 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (4 tedne) je 4 na 28 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali zonisamidom B1 (5 tednov 100 mg, 1 teden 200 mg, 1 teden 300 mg in 4 tedne 400 mg na dan) in zonisamidom B2 (1 teden 100 mg, 5 tednov 200 mg, 1 teden 300 mg in 4 tedne 400 mg)
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki) in farmakokinetika

Preglednica LXX: Povzetek značilnosti raziskave Seckellares 2004 za zonisamid

Seckellares 2004 (44)	Randomised controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost zonisamida, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 12 tednov -multicentrična raziskava (4 centri v ZDA) -74 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 78 v zonisamid
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 17 do 65 let, povprečna starost: placebo 36,4, zonisamid (400-600 mg) 35,6 -že prejemajo 1 ali 2 antiepileptika - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 9,6, zonisamid (400-600 mg) 9,1 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (12 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali zonisamidom 400-600 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki)

Preglednica LXXI: Povzetek značilnosti raziskave Brodie 2005 za zonisamid

Brodie 2005 (45)	Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamide: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost zonisamida, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 24 tednov -multicentrična raziskava (54 centrov; 49 iz Evrope in 5 iz Južne Afrike)

	-119 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 55 v zonisamid (100 mg), 55 v zonisamid (300 mg) in 118 v zonisamid (500 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 12 do 77 let, povprečna starost: placebo 36,5, zonisamid (100 mg) 36,1, zonisamid (300 mg) 32,9 in zonisamid (500 mg) 36,1 -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 21, zonisamid (100 mg) 22,5, zonisamid(300 mg) 14 in zonisamid(500 mg) 36,1 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (12 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	odatno zdravljenje s placebom ali zonisamidom 100, 300 in 500 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželene učinki)

Preglednica LXXII: Povzetek značilnosti raziskave Yang 2011 za zonisamid

Yang 2011 (46)	Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Adult Patients with Refractory Partial-Onset Epilepsy
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost zonisamida, v primerjavi s placebom, pri bolnikih iz Kitajske.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 16 tednov -vsi bolniki iz enega centra na Kitajskem -50 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 29 v zonisamid (300 mg) in 23 v zonisamid (400 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 12 do 77 let, povprečna starost: placebo 36,5, zonisamid (100 mg) 36,1, zonisamid (300 mg) 32,9 in zonisamid (500 mg) 36,1 -že prejemajo od 1 do 2 antiepileptika - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 19,46, zonisamid 19,07 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (12 tednov) je 1 na 28 dni
Intervencija	odatno zdravljenje s placebom ali zonisamidom 300 in 400 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželene učinki)

Raziskavo Brodie 2006 nismo vključili, saj gre za ponovitev raziskave Brodie 2005. (47)

8.1.4 Lakozamid

Preglednica LXXIII: Povzetek značilnosti raziskave Ben-Menachem 2007 za lakozamid

Ben-Menachem 2007 (48)	Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures
------------------------	--

Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost lakozamida, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 18 tednov - multicentrična raziskava (68 centrov; Nemčija, Madžarska, Latvija, Poljska, Švedska, Švica, Veliki Britanija in ZDA) -96 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 107 v lakozamid (200 mg), 107 v lakozamid (400 mg) in 105 v lakozamid (600 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 18 do 65 let, povprečna starost: placebo 38,9, lakozamid (200 mg) 39,9, lakozamid (400 mg) 41,2 in lakozamid (600 mg) 39,4 -že prejemajo od 1 do 2 antiepileptika -mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: o tem ni podatkov -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	od dodatno zdravljenje s placebom ali lakozamidom 200, 400 in 600 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželene učinki) in farmakokinetika

Preglednica LXXIV: Povzetek značilnosti raziskave Halazs 2009 za lakozamid

Halazs 2009 (49)	Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost lakozamida, apliciranega v dveh različnih odmerkih, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 16 tednov - multicentrična raziskava (75 centrov; Avstrija, Hrvaška, Češka, Finska, Francija, Nemčija, Madžarska, Latvija, Poljska, Rusija, Španija, Švedska in Velika Britanija) -159 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 160 v lakozamid (200 mg) in 158 v lakozamid (400 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 16 do 70 let, povprečna starost: placebo 38,5, lakozamid (200 mg) 36,9 in lakozamid (400 mg) 37,9 -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 9,9, lakozamid (200 mg) 11,5 in lakozamid (400 mg) 10,3 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	od dodatno zdravljenje s placebom ali lakozamidom 200, 400 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželene učinki) in farmakokinetika

Preglednica LXXV: Povzetek značilnosti raziskave Chung 2010 za lakozamid

Chung 2010 (50)	Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost lakozamida, apliciranega v dveh različnih odmerkih, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 18 tednov - multicentrična raziskava (72 centrov v ZDA) -104 bolniki randomizirani v skupino s placebom, 201 v lakozamid (400 mg) in 97 v lakozamid (600 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 16 do 70 let, povprečna starost: placebo 38,1, lakozamid (400 mg) 39,1 in lakozamid (600 mg) 36,8 -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 15, lakozamid (400 mg) 11,5 in lakozamid (600 mg) 16,5 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	odatno zdravljenje s placebom ali lakozamidom 400 in 600 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki) in farmakokinetika

8.1.5 Eslikarbazepin acetat**Preglednica LXXVI: Povzetek značilnosti raziskave Elger 2009 za eslikarbazepin acetat**

Elger 2009 (51)	Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost eslikarbazepin acetata, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 12 tednov -multicentrična raziskava (40 centrov v 11 državah: Avstrija, Hrvaška, Češka, Nemčija, Madžarska, Latvija, Poljska, Romunija, Rusija, Švica in Ukrajina) -102 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 99 v ESL(400 mg), 98 v ESL(800 mg) in 98 v ESL(1200 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 18 do 75 let, povprečna starost: placebo 37, ESL (400 mg) 37,8, ESL (800 mg) 41,3 in ESL(1200 mg) 38,4 -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 6,7, ESL (400 mg) 7,5, ESL (800 mg) 7,0 in ESL (1200 mg) 7,4 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 28 dni

Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali eslikarbazepin acetatom 400, 800 in 1200 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov - mediana zmanjšane frekvence napadov (%) - varnost (neželjeni učinki) in farmakokinetika

Preglednica LXXVII: Povzetek značilnosti raziskave Gil-Nagel 2009 za eslikarbazepin acetat

Gil-Nagel 2009 (52)	Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost eslikarbazepin acetata, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava - trajanje terapije: 12 tednov - multicentrična raziskava (49 centrov v 3 državah: Mehika, Portugalska in Španija) - 84 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 84 v ESL(800 mg) in 77 v ESL(1200 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 18 do 77 let, povprečna starost: placebo 37,7, ESL (800 mg) 36,8 in ESL(1200 mg) 36 - že prejemale od 1 do 4 antiepileptike - povprečne izhodiščne pogostnosti napadov na 28 dni: placebo 11,3, ESL (800 mg) 11,6 in ESL (1200 mg) 11,3 - minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali eslikarbazepin acetatom 800 in 1200 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov - mediana zmanjšane frekvence napadov (%) - varnost (neželjeni učinki)

Preglednica LXXVIII: Povzetek značilnosti raziskave Ben-Menachem 2010 za eslikarbazepin acetat

Ben-Menachem 2010 (53)	Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost eslikarbazepin acetata, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava - trajanje terapije: 14 tednov - multicentrična raziskava (45 centrov v 13 državah: Argentina, Avstralija, Belgija, Brazilija, Danska, Nemčija, Nizozemska, Portugalska, Romunija, Južna Afrika, Španija, Švedska in Velika Britanija) - 100 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 96 v ESL(400 mg), 101 v ESL(800 mg) in 98 v ESL(1200 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 18 do 69 let, povprečna starost: placebo 36,7, ESL (400 mg) 37,6, ESL (800 mg) 36,4 in ESL(1200 mg) 36,9

	-že prejemajo od 1 do 4 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 8, ESL (400 mg) 8, ESL (800 mg) 9 in ESL (1200 mg) 9 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali eslikarbazepin acetatom 400, 800, in 1200 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki)

Raziskavo Elger 2007 nismo vključili, saj jo povzema in nadgrajuje raziskava Elger 2009.
(54)

8.1.6 Retigabin

Preglednica LXXIX: Povzetek značilnosti raziskave Porter 2007 za retigabin

Porter 2007 (55)	Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost retigabina v treh različnih odmerkih, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava -trajanje terapije: 16 tednov -multicentrična raziskava (73 centrov v 19 državah Evrope, ZDA in Avstralije) -96 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 99 v retigabin (600 mg), 95 v retigabin (900 mg) in 106 v retigabin (1200 mg)
Lastnosti bolnikov	-starost bolnikov je od 14 do 66 let, povprečna starost: placebo 34,5, retigabin (600 mg) 36,8, retigabin (900 mg) 37 in retigabin (1200 mg) 38,3 -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 8,5, retigabin (600 mg) 8,5, retigabin (900 mg) 7,9 in retigabin (1200 mg) 10,4 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 56 dni
Intervencija	dodatno zdravljenje s placebom ali retigabinom 600, 900 ali 1200 mg na dan
Rezultati	-učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov -mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki)

Preglednica LXXX: Povzetek značilnosti raziskave Brodie 2010 za retigabin

Brodie 2010 (56)	Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy
Namen raziskave	Ovrednotiti učinkovitost in varnost retigabina, v primerjavi s placebom.
Način izvedbe	-randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična

	<p>raziskava</p> <ul style="list-style-type: none"> -trajanje terapije: 16 tednov -multicentrična raziskava (71 centrov: Avstralija, Belgija, Francija, Nemčija, Madžarska, Izrael, Poljska, Rusija, Južna Afrika, Španija, Velika Britanija, Ukrajina in ZDA) -179 bolnikov randomiziranih v skupino s placebom, 181 v retigabin (600 mg) in 178 v retigabin (900 mg)
Lastnosti bolnikov	<ul style="list-style-type: none"> -starost bolnikov je od 18 do 75 let, povprečna starost: placebo 37,7, retigabin (600 mg) 37,5 in retigabin (900 mg) 37,7 -že prejemajo od 1 do 3 antiepileptike - mediana izhodiščna pogostnost napadov na 28 dni: placebo 9,2, retigabin (600 mg) 9,8 in retigabin (900 mg) 10,1 -minimalno število napadov v izhodiščni fazi (8 tednov) je 4 na 28 dni
Intervencija	<p>dodatno zdravljenje s placebom ali retigabinom 600 in 900 mg na dan</p>
Rezultati	<ul style="list-style-type: none"> -učinkovitost: -50 % zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov <li style="padding-left: 20px;">-mediana zmanjšane frekvence napadov (%) -varnost (neželeni učinki)