

Retigabinas papildomam suaugusiųjų, kuriems pasireiškia židininiai epilepsijos priepuoliai, gydymui: integruota trijų registracinių kontroliuojamų tyrimų analizė

Roger J. Porter*
David E. Burdette**
Antonio Gil-Nagel***
Susan T. Hall****
Robin White*****
Soraya Shaikh*****
Sarah E. DeRossett*****

**University of Pennsylvania,
461 Timber Lane, Devon,
PA 19333, USA*

***Henry Ford Hospital,
2799 W Grand Blvd, Detroit,
MI 48202-2689, USA*

****Hospital Ruber International,
La Maso 38, 28034 Madrid, Spain*

*****Valeant Pharmaceuticals
International, 406 Blackwell Street,
Suite 410, Durham, NC 27701, USA*

******GlaxoSmithKline,
PO Box 13398, 5 Moore Drive,
research Triangle Park,
NC 27709, USA*

******GlaxoSmithKline,
Neurosciences MDC,
Building 11, Stockley Park,
Middlesex UB11 1BT, UK*

Santrauka. Atlikę integruotą trijų tyrimų analizę, įvertinome retigabino (RTG; tarptautinis pavadinimas) / ezogabino (EZG; priimtas pavadinimas JAV) veiksmingumą ir toleravimą, skiriant jį papildomam suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai epilepsijos priepuoliai, gydymui. Tyrimai 205, 301 (NCT00232596) ir 302 (NCT00235755) buvo randomizuoti, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami. Juose dalyvavo suaugę pacientai, kurie patirdavo

4 židininis priepuolius per 28 dienas ir kurie įtraukimo metu buvo gydomi 1–3 vaistais nuo epilepsijos su arba be klajoklio nervo stimuliacijos. Pacientams RTG/EZG dozė buvo titruojama iki 600, 900 arba 1200 mg per parą arba skirtas placebo. Po titravimo sekė 8 arba 12 savaičių trukmės palaikomojo gydymo fazė. Atliekant veiksmingumo analizę, tyrimuose 205 ir 302 placebo buvo lyginamas su RTG/EZG 600 ir 900 mg per parą veiksmingumu. 1200 mg RTG/EZG per parą veiksmingumas buvo lyginamas su placebo tyrimuose 301 ir 205. Atsako dažniai (50 % pradinio priepuolių dažnio sumažėjimas) stebėtas atitinkamai 35 % ir 45 % pacientų, gydytų RTG/EZG 600 mg arba 900 mg (placebo grupėje – 21 %, $p < 0,001$), ir 50 % pacientų, gydytų 1200 mg RTG/EZG per parą (placebo grupėje – 24 %, $p < 0,001$). 28 dienų bendrojo priepuolių dažnio sumažėjimas (medianos: placebo grupėje – 14 %; 600 mg per parą grupėje – 26 %, $p = 0,003$; 900 mg per parą grupėje – 37 %, $p < 0,001$; placebo grupėje – 15 %; 1200 mg per parą grupėje – 39 %, $p < 0,001$) visų RTG/EZG dozių grupėse buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje, vertinant dvigubai koduotu laikotarpiu, panašiai kaip ir palaikomojo gydymo laikotarpiu. Dažniausiai gydymo metu stebėti (> 10 %) nepageidaujami reiškiniai buvo svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas ir nuovargis. Šioje analizėje RTG/EZG buvo veiksmingas ir gerai toleruojamas papildomas suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai priepuoliai, gydymas.

©2012 Elsevier B.V. Visos teisės saugomos.

Raktažodžiai: epilepsija, ezogabinas, priepuoliai, retigabinas, vaistai nuo epilepsijos, židininė.

Neurologijos seminarai 2013; 17(55): 99–108

ĮVADAS

Epilepsija yra dažnas neurologinis susirgimas, kuriuo, kaip manoma, serga 50 milijonų žmonių visame pasaulyje. Jo dažnis yra maždaug 8,9 vienam tūkstančiui individų (Pasaulio sveikatos organizacija, 2005). Nepaisant didelio

kiekio epilepsijai gydyti registruotų farmakologinių medžiagų ir šiuo metu prieinamo gydymo, apie 30 % pacientų patiria nekontroliuojamus priepuolius (Kwan ir Brodie, 2000). Šių pacientų gyvenimo kokybė dažnai yra bloga, kadangi jiems gali būti sunku nepriklausomai gyventi ir dirbti, jie patiria apribojimų negalėdami užsiimti tam tikra

veikla, pvz., vairuoti automobilį. Pacientai, kurių epilepsija nėra kontroliuojama, taip pat patiria didesnę mirties riziką dėl staigios netikėtos mirties sergant epilepsija (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). Taigi, šie pacientai jaučia reikšmingą, iki šiol nepatenkintą naujų vaistų su naujais veikimo mechanizmais poreikį.

Iki šiol nė vienas iš visuotinai pripažintų židininės epilepsijos gydymo būdų neveikė nuo įtampos priklausomų neuronų kalio kanalų, nors pastarieji yra svarbūs neuronų jaudrumui. KCNQ (K_v7) šeima sudaro 5 susiję genai (KCNQ1-5 [$K_v7.1-7.5$]), kurie yra itin išreikšti centrinėje nervų sistemoje (CNS), periferinėje nervų sistemoje ir lygiuosiuose organų, pvz., šlapimo pūslės, raumenyse (Greenwood ir Ohya, 2009). Retigabinas (RTG; tarptautinis pavadinimas) / ezogabinas (EZG; priimtas pavadinimas JAV) (N-(2-amino-4-(4-fluorbenzilamino)-fenil)-karbamo rūgšties etilo esteris) yra pirmas naujos klasės vaistas nuo epilepsijos (VNE), kuris mažina neuronų jaudrumą didindamas KCNQ2/3 ($K_v7.2/7.3$) ir KCNQ3/5 ($K_v7.3/7.5$) kalio kanalų aktyvumą (Rundfeldt ir Netzer, 2000); Blackburn-Munro et al., 2005). Dėl naujo veikimo mechanizmo RTG/EZG suteikia dar vieną galimybę gydyti nekontroliuojamus priepuolius.

Išgėrus RTG/EZG, jis greitai absorbuojamas. Koncentracijos plazmoje pikas būna po 1,5 val. nuo išgėrimo, farmakokinetika – linijinė (Ferron et al., 2002). RTG/EZG metabolizuojamas acetilinant jį iki monoacetilinto metabolito ir gliukuronizuojant iki N-gliukuronido struktūros. RTG/EZG eliminuojamas didžiausią kiekį išskiriant per inkstus, plazmos pusinės eliminacijos laikas yra 6–8 valandos (Hempel et al., 1999; Borlak et al., 2006).

Trijų registracinių kontroliuojamų tyrimų (tyrimai 205, 301 ir 302) duomenys rodo, kad RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d dozės, lyginant su placebo, buvo efektyvus ir bendrai gerai toleruojamas papildomas suaugusiųjų, kuriems pasireiškė židininiai priepuoliai, gydymas (Porter et al., 2007; Brodie et al., 2010; French et al., 2011). Mes atlikome šių trijų tyrimų integruotą analizę, norėdami daugiau įvertinti RTG/EZG veiksmingumą ir toleravimą.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tyrimų modeliai

Tyrimai 205 (IIb fazė), 301 (clinicaltrials.gov duomenų bazės identifikatorius NCT00232596; III fazė) ir 302 (NCT00235755; III fazė) buvo daugiacentriai, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami, lygiagrečių grupių tyrimai, skirti patikrinti RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d dozių veiksmingumą ir toleravimą, lyginant su placebo (Porter et al., 2007; Brodie et al., 2010; French et al., 2011). Tyrimas 205 buvo atliktas 73 centruose Europoje, Australijoje ir Jungtinėje Amerikos Valstijose (Porter et al., 2007); tyrimas 301 – 53 centruose Šiaurės ir Pietų Amerikoje (French et al., 2011), tyrimas 302 – 71 centre Europoje, Australijoje, Izraelyje, Pietų Afrikoje ir Jungti-

nėse Amerikos Valstijose (Brodie et al., 2010). Tyrimai buvo patvirtinti institucijų priežiūros komitetuose arba kiekvieno dalyvaujančio centro nepriklausomuose etikos komitetuose ir atitiko Tarptautinės geros klinikinės praktikos harmonizacijos konferencijos gaires bei Helsinkio deklaraciją, taip pat visus JAV maisto ir vaistų kontrolės tarnybos, Europos vaistų agentūros ir vietinius ar nacionalinius reikalavimus. Visi pacientai, prieš pradėdami dalyvauti tyrimuose, pasirašė informuotą sutikimą.

Tyrimų protokolai

Visų trijų tyrimų dalyviai po 8 savaičių pradinės fazės atsitiktine tvarka buvo atrinkti į RTG/EZG arba placebo grupes ir perėjo dvigubai koduoto titravimo laikotarpį pagal tokias schemas: tyrimas 205: RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d arba placebo, titravimo fazė truko 8 savaites. Buvo leidžiama sumažinti dozę 100 mg/d ne daugiau kaip du kartus, jei vaistas buvo nepakankamai toleruojamas (dozių intervalas – 400–1200 mg/d). Tyrimas 301: RTG/EZG 1200 mg/d arba placebo, titravimo fazė truko 6 savaites. Pacientai, kurie netoleravo dozės didinimo, nutraukė dalyvavimą tyrime; jei vaistas buvo nepakankamai toleruojamas, buvo leidžiama vieną kartą sumažinti dozę iki 1050 mg/d pirmo palaikomosios fazės vizito metu. Tyrimas 302: RTG/EZG 600 arba 900 mg/d arba placebo, titravimo fazė truko 4 savaites, dozės mažinti nebuvo leidžiama.

Iš pacientų buvo tikimasi, kad jie vartos tyrimo vaistus vienodomis dozėmis tris kartus per parą, maždaug kas 8 valandas. Baigę titravimo fazę, visų trijų tyrimų pacientai dalyvavo dvigubai koduotoje palaikomojo gydymo fazėje, kurios metu dozės mažinti nebuvo galima. Veiksmingumo ir saugumo vertinimo tikslais titravimo ir palaikomojo gydymo fazės buvo apibendrintai pavadintos dvigubai koduotu laikotarpiu. Atsižvelgiant į 2000 ES Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) notą dėl klinikinų medicininių produktų, gydant epilepsiją, gairių (Europos medicinos agentūra, 2010), tyrimai 301 ir 302 buvo suplanuoti su 12 savaičių trukmės palaikomojo gydymo fazėmis. Tačiau tyrime 205, suplanuotame prieš CHMP notos paskelbimą, palaikomojo gydymo fazė truko 8 savaites. Po palaikomojo gydymo fazės visuose trijuose tyrimuose buvo 4–6 savaičių pereinamoji fazė, po kurios pacientai arba dalyvavo atvirame tyrimo pratęsime, arba dar per 3 savaites vaisto vartojimas buvo palaiptai nutraukiamas.

Tyrimų populiacijos

Į tyrimą 205 buvo įtraukiami pacientai nuo 16 iki 70 metų amžiaus, kuriems buvo židininės epilepsijos priepuolių ir kurie tuo metu buvo gydomi vienu arba dviem VNE, stabiliomis dozėmis mažiausiai 1 mėnesį iki atrankinio įvertinimo: valproine rūgštimi, karbamazepinu, fenitoinu, topiramatu, lamotriginu, gabapentinu, okskarbazepinu, benzdiazepiniais ar barbitūratais (nebuvo draudžiama vartoti benzodiazepinų gydant kitas būkles, jei šio gydymo truk-

mė neviršijo 14 dienų). Pacientai turėjo 8 pradinės fazės savaitės dokumentuoti vidutinį priepuolių dažnį per mėnesį. Laikotarpis be priepuolių negalėjo būti ilgesnis nei 30 dienų iš eilės.

Į tyrimus 301 ir 302 buvo įtraukiami pacientai nuo 18 iki 75 metų, sergantys epilepsija ne trumpiau kaip 2 metus, kuriems buvo židininis priepuolių, nepaisant gydymo dviem arba daugiau registruotų VNE, monoterapija arba jų deriniu, adekvačiomis dozėmis pakankamą laiką (remiantis tyrėjo nuomone). Tyrimo atrankos kriterijus atitinkantys pacientai vartojo nuo vieno iki trijų VNE su arba be klajoklio nervo stimuliacijos. Pradiniu 8 savaitių laikotarpiu pacientams turėjo būti 4 ar daugiau židininis priepuolių per 28 paras. Taip pat per 8 savaitių pradinę fazę turėjo būti dokumentuotas 4 ar daugiau priepuolių per mėnesį dažnumas. Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, jei laikotarpis be priepuolių buvo 21 para ar ilgesnis.

Per visus tris tyrimus buvo draudžiama vartoti felbamata, vigabatriną ir vaistus, apie kuriuos yra žinoma, kad jie mažina traukulinio aktyvumo slenkstį (pvz., neuroleptikus); tiagabinas buvo draudžiamas tik per tyrimą 205. Buvo leidžiama vartoti selektyvius serotonino reabsorbicijos inhibitorius ir mažas triciklių antidepresantų dozes, jei dozės ir vartojimo režimai tyrimo laikotarpiu nekito. Įtraukimo kriterijai ekskliudavo pacientus su medicininėmis ar psichiatrinėmis būklėmis (kurios, tyrėjo nuomone, būtų galėjusios arba paveikti paciento sveikatą šiam dalyvaujant tyrime, arba būtų galėjusios trukdyti pacientui dalyvauti tyrime), įskaitant tas, kurios trukdytų vertinti veiksmingumą, pvz., praeityje patirta epilepsinė būklė, priepuolių klasteriai arba šuoriai per 12 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą, neepilepsiniai epizodai ar bet kokios rūšies neepilepsiniai priepuoliai. Progresuojančios CNS ligos požymiai (pvz., CNS *lupus*, augliai, išsėtinė sklerozė, Alzheimerio liga), CNS pažeidimai ar progresuojanti encefalopatija taip pat užkirsdavo kelią būti įtrauktam į tyrimą.

Vertinimai

Integruotai analizei buvo apibrėžtos dvi pirminės vertinamosios baigtys: tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas (apibūdinamas pacientų, kuriems per 28 paras nustatytas židininis priepuolių bendrojo dažnio sumažėjimas 50 %), proporcija nuo pradinio iki nustatyto palaikomosios fazės metu, ir procentinis bendrojo priepuolių dažnio per 28 dienas pokytis nuo pradinio iki nustatyto dvigubai koduotos fazės metu. Šios pirminės vertinamosios baigtys atspindėjo ES ir JAV vaistų registravimo tarnybų reikalavimus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrojo priepuolių dažnio per 28 dienas procentinis pokytis (pradinė ir palaikomojo gydymo fazės), pacientų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, dažnis per dvigubai koduotą fazę, procentinio mėnesinio priepuolių dažnio sumažėjimo ar padidėjimo kategorija (sumažėjimas – nuo 75 iki 100 %, 25– < 50 % sumažėjimas, 0– < 25 % sumažėjimas ir be pokyčių arba padidėjimas), bei dienų be priepuolių ir pacientų be priepuolių proporcijos.

Saugumo ir toleravimo vertinimai apėmė gydymo metu atsiradusius nepageidaujamus reiškinius (*treatment-emerged adverse events*, TEAEs), laboratorinius rodiklius, gyvybinius požymius, neurologinio ir fizinio ištyrimo duomenis. Kadangi KCNQ (K_{v7}) kalio kanalai yra aptinkami šlapimo pūslės lygiuosiuose raumenyse ir per ikiklinikinius toksikologijos tyrimus gauta duomenų apie poveikį šlapimo sistemai, ypatingas dėmesys buvo skirtas su šlapimo pūsle susijusiems saugumo aspektams. Šlapimo pūslės funkcija buvo vertinta pagal šlapimo ir inkstų sistemos nepageidaujamus reiškinis (NR), liekamojo šlapimo (LŠ) sonoskopijos metu vertinant liekamojo šlapimo tūrį ir pagal Amerikos urologų asociacijos simptomų indekso (AUA SI) skalę.

Statistinės analizės

Ketinamą gydyti (*intent to treat*, ITT) dvigubai koduotą ir saugumo populiacijas sudarė visi randomizuoti pacientai, kurie palaikomojo gydymo fazės metu gavo **bent** 1 tiriamojo vaisto dozę ir kuriems palaikomojo gydymo fazės metu buvo registruotas **bent** 1 priepuolių kiekio įvertinimas.

Atliekant apibendrintą veiksmingumo analizę, placebo grupių iš tyrimų 205 ir 302 rezultatai buvo lyginami su RTG/EZG 600 ir 900 mg/d rezultatais. Panašiai tyrimų 205 ir 301 placebo grupių rezultatai buvo lyginami su RTG/EZG 1200 mg/d grupių rezultatais. Analizuojant procentinio bendrojo priepuolių dažnio per 28 dienas pokytį, lyginant su pradiniu dažniu, buvo taikomas neparimetrinių eilių ANCOVA metodas (*Non parametric rank analysis of covariance*). Pacientų, kurie savo dalyvavimą tyrime baigė per anksti, per titravimo ar palaikomojo gydymo fazes, dvigubai koduotos fazės priepuolių dažnis per mėnesį buvo apskaičiuojamas naudojant visus stebėjimo duomenis, surinktus iki pasitraukimo iš tyrimo. Atsako dažnio integruotai duomenų analizei buvo taikomas logistinės regresijos analizės metodas. Pacientai, kurie nepateikė jokių po vaisto paskyrimo tvarkomo priepuolių dienyno duomenų, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą (atsako į gydymą nebuvimas). Pacientai buvo laikomi pasiekusiais visišką priepuolių nebuvimą tuo atveju, jei priepuolių nebuvo registruojama per visą stebėjimo laikotarpį (palaikomojo gydymo fazė arba dvigubai koduota fazė). Pacientų, kuriems buvo pasiektas visiškasis priepuolių nebuvimas, procentas buvo analizuojamas taikant tikslios logistinės regresijos (*Exact logistic regression*) metodą. Diena be priepuolių buvo apibūdinama kaip diena, kada pacientas nepatyrė jokių priepuolių, ir palyginama taikant neparimetrinių eilių ANCOVA metodą. Dienų be priepuolių procentas buvo apskaičiuojamas taip: (bendras dienų be priepuolių skaičius per konkrečią tyrimo fazę / bendras priepuolių stebėjimo dienų skaičius per atitinkamą tyrimo fazę) × 100.

Saugumo analizė buvo atliekama pagal visų trijų tyrimų subendrintus placebo grupių ir subendrintus aktyvaus gydymo grupių duomenis. Gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reiškinų (GMANR; *treatment emerged adverse events*, TEAE) saugumo analizei pagal tyrimo fazes

buvo įskaitomi tik kiekvienoje fazėje naujai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai (t. y. reiškinys, kuris prasidėjo per titravimo fazę ir tęsėsi palaikomojo gydymo fazės metu, būtų skaičiuojamas tik kaip titravimo fazės reiškinys; reiškinys, kuris atsirado ir praėjo per titravimo fazę, tačiau pasikartojė palaikomosios fazės metu, būtų įskaitomas ir titravimo, ir palaikomojo gydymo fazėse).

REZULTATAI

Pacientai

Į ketinamą gydyti (ITT) dvigubai koduotą populiaciją buvo įtraukta iš viso 1 240 pacientų, iš kurių 813 pacientų atsitiktine atranka priskirti RTG/EZG grupei ir 427 – placebo grupei. Ketinamą gydyti (ITT) palaikomojo gydymo fa-

zės populiaciją iš viso sudarė 1 030 pacientų, kurie buvo atsitiktine tvarka atrinkti gydyti RTG/EZG (n = 651) arba placebo (n = 379; 1 lentelė). Demografinės ir pradinės gydymo grupių charakteristikos buvo panašios (2 lentelė). Grupės nesiskyrė amžiumi ir lytimi. Visuose trijuose tyrimuose dauguma pacientų buvo baltosios rasės atstovai. Tyrimo 301 buvo didesnė juodosios rasės ir Lotynų Amerikos (*Hispanic*) kilmės pacientų.

Iš tyrimo daugiau pacientų pasitraukė per titravimo nei per palaikomojo gydymo fazę, o nepageidaujami reiškiniai buvo dažniausia pirminė nutraukimo priežastis (1 lentelė). Dėl nepakankamo priepuolių sumažėjimo iš tyrimo pasitraukė daugiau pacientų iš placebo nei iš RTG/EZG grupės. Su doze susijusi tendencija buvo stebėta tiek pacientų, pasitraukusių iš tyrimo dėl bet kokios priežasties, tiek tų, kurie pasitraukė iš tyrimo dėl NR, kaip pirminės priežasties, proporcijoje.

1 lentelė. Pacientų pasiskirstymas

	Placebas ^a	RTG/EZG 600 mg/d	RTG/EZG 900 mg/d	Placebas ^b	RTG/EZG 1200 mg/d
Randomizuota, n	276	282	274	249	260
ITT dvigubai koduota, n	275	281	273	248	259
ITT palaikomojo gydymo, n	242	241	223	215	187
Pacientų pasiskirstymas ^c , n (%)					
Užbaigė palaikomojo gydymo fazę	228 (82,9)	214 (76,2)	189 (69,2)	202 (81,5)	159 (61,4)
Nutraukė gydymą titravimo fazės metu	29 (10,6)	35 (12,5)	45 (16,5)	32 (12,9)	67 (25,9)
Nutraukė gydymą palaikomosios fazės metu	18 (6,6)	32 (11,4)	39 (14,3)	14 (5,7)	33 (12,7)
Nutraukimo priežastys ^c , n (%)					
Nepageidaujami reiškiniai	26 (9,5)	41 (14,6)	65 (23,8)	25 (10,1)	73 (28,2)
Nepatenkinamas atsakas	8 (2,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	5 (2,0)	4 (1,5)
Nesugrįžo	2 (0,7)	4 (1,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	1 (0,4)
Protokolo pažeidimai	5 (1,8)	9 (3,2)	3 (1,1)	7 (2,8)	8 (3,1)
Paciento reikalavimas, nesusijęs su tyrimu	2 (0,7)	6 (2,1)	6 (2,2)	2 (0,8)	4 (1,5)
Kita	4 (1,5)	6 (2,1)	4 (1,5)	5 (2,0)	10 (3,9)

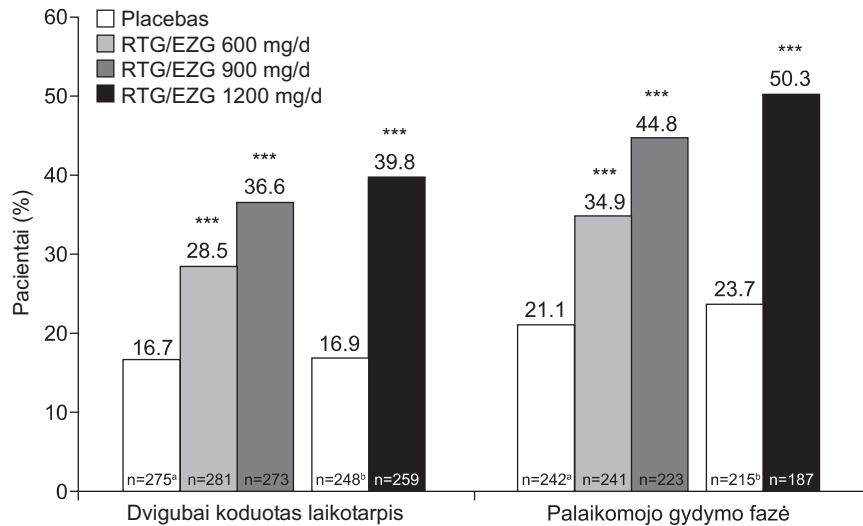
^aPlacebas tyrimuose 205 ir 302; ^bPlacebas tyrimuose 205 ir 301, ^cITT dvigubai koduota populiacija. ITT (*intent-to-treat*) – ketinama gydyti populiacija.

2 lentelė. Pradinės demografinės ir klinikinės charakteristikos

Charakteristika ^a	Placebas ^a (n = 275)	RTG/EZG 600 mg/d (n = 281)	RTG/EZG 900 mg/d (n = 273)	Placebas ^b (n = 248)	RTG/EZG 1200 mg/d (n = 259)
Vidutinis amžius, m. (SN)	36,6 (11,35)	37,2 (11,62)	37,4 (11,91)	35,8 (11,18)	38,0 (12,27)
Moterys, n (%)	138 (50,2)	151 (53,7)	132 (48,4)	128 (51,6)	136 (52,5)
Baltoji rasė, n (%)	258 (93,8)	271 (96,4)	262 (96,0)	167 (67,3)	193 (74,5)
VNE skaičius pradendant tyrimą, n (%)					
1 VNE	73 (26,6)	76 (27,1)	62 (22,7)	53 (21,4)	60 (23,2)
2 VNE	150 (54,5)	144 (51,3)	164 (60,1)	134 (54,0)	154 (59,5)
> 2 VNE	52 (18,9)	61 (21,7)	47 (17,2)	61 (24,6)	45 (17,4)
Priepuolių tipas, n (%)					
Paprasti židiniai	77 (28,0)	100 (35,6)	81 (29,7)	81 (32,7)	82 (31,7)
Sudėtingi židiniai	238 (86,6)	229 (81,5)	231 (84,6)	213 (85,9)	233 (90,0)
Antrinė generalizacija	82 (29,8)	101 (35,9)	98 (35,9)	80 (32,3)	85 (32,8)
Vidutinė ligos trukmė, m. (SN)	22,4 (11,55)	22,0 (12,50)	21,6 (12,48)	22,5 (12,29)	22,6 (12,44)
Priepuolių dažnis, mediana	9,0	8,8	9,0	10,3	11,1

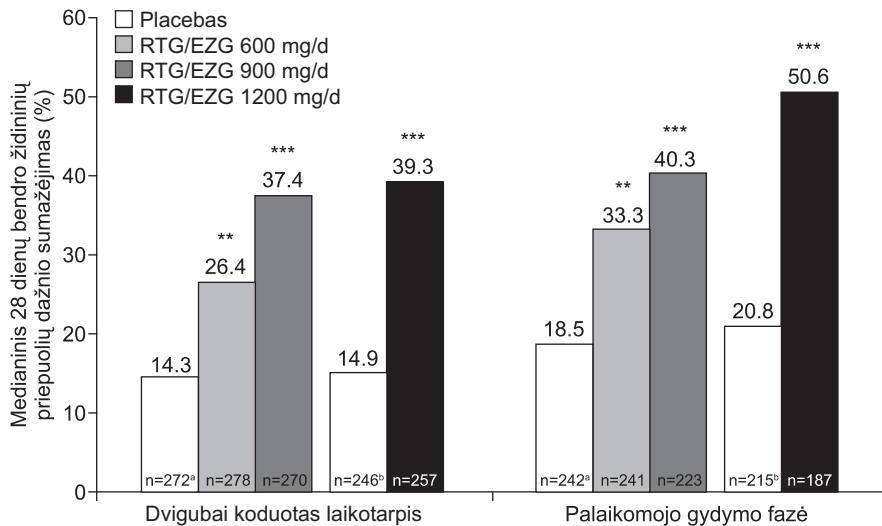
VNE – vaistai nuo epilepsijos; ITT (*intent-to-treat*) – ketinama gydyti populiacija; SN – standartinis nuokrypis.

^aITT dvigubai koduota populiacija; ^bPlacebas tyrimuose 205 ir 302; ^cPlacebas tyrimuose 205 ir 301.



1 pav. Atsako dažniai (50 % bendrojo priepuolių dažnio per 28 dienas sumažėjimas).

Apibendrinti tyrimų 205, 301 ir 302 duomenys. *** $p < 0,001$ lyginant su placebo. Pacientai, apie kuriuos nebuvo žinoma ar jiems tyrimo metu buvo priepuolių, priskirti prie nereaguojančių į gydymą. ^aPlacebas tyrimuose 205 ir 302 lygintas su RTG/EZG 600 ir 900 mg/d. ^bPlacebas tyrimuose 205 ir 301 lygintas su RTG/EZG 1200 mg/d.



2 pav. Medianinis procentinis 28 dienų bendrojo židininį priepuolių dažnio sumažėjimas.

Apibendrinti tyrimų 205, 301 ir 302 duomenys. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ lyginant su placebo. Pacientai, kurių duomenų apie priepuolius po ištraukimo į tyrimą nebuvo, neįtraukti į analizę. ^aPlacebas tyrimuose 205 ir 302 lygintas su RTG/EZG 600 ir 900 mg/d. ^bPlacebas tyrimuose 205 ir 301 lygintas su RTG/EZG 1200 mg/d.

Veiksmingumo vertinamosios baigtys

Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys

Atlikus integruotą pirminių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizę, nustatyta, kad statistiškai reikšmingas veiksmingumas buvo pasiektas skiriant visas RTG/EZG dozes ir didėjo didinant vaisto dozę nuo 600 mg/d iki 1200 mg/d. Atsako į gydymą dažnis (pacientai, pasiekę

50 % bendrojo priepuolių dažnio per 28 dienas sumažėjimą) palaikomojo gydymo fazėje buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,001$) visose RTG/EZG dozių grupėse, lyginant su placebo (1 pav.). Visų RTG/EZG dozių grupėse dvigubai koduotos fazės metu stebėtas statistiškai reikšmingas bendro 28 dienų židininį priepuolių dažnio sumažėjimas, lyginant su placebo ($p < 0,01$, $p < 0,001$ ir $p < 0,001$ atitin-

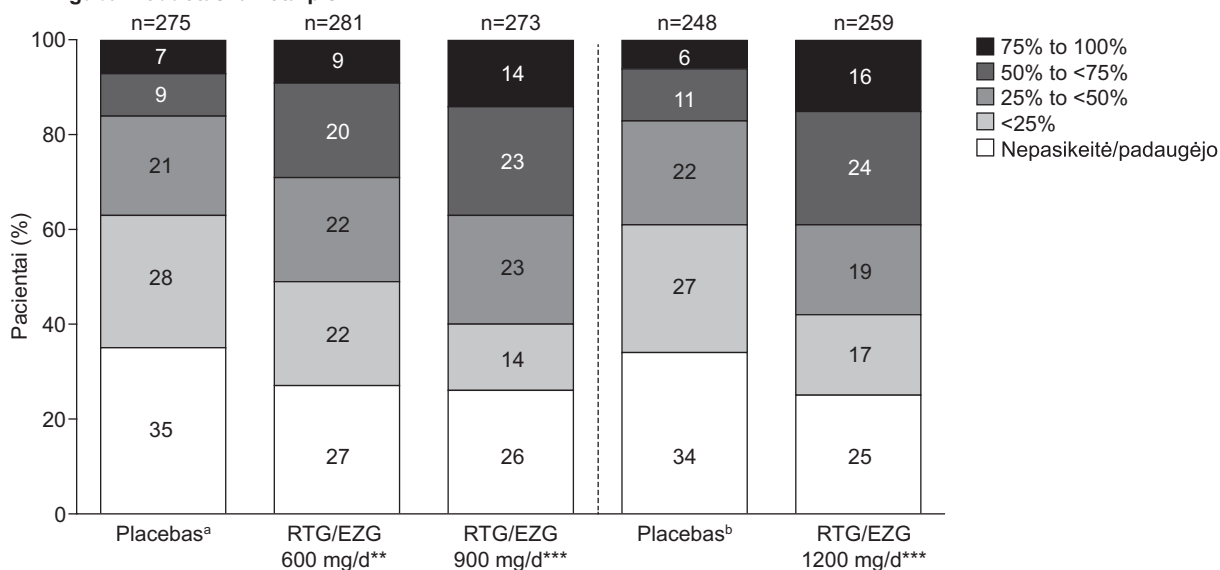
kamai RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d dozių grupės; 2 pav.).

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys

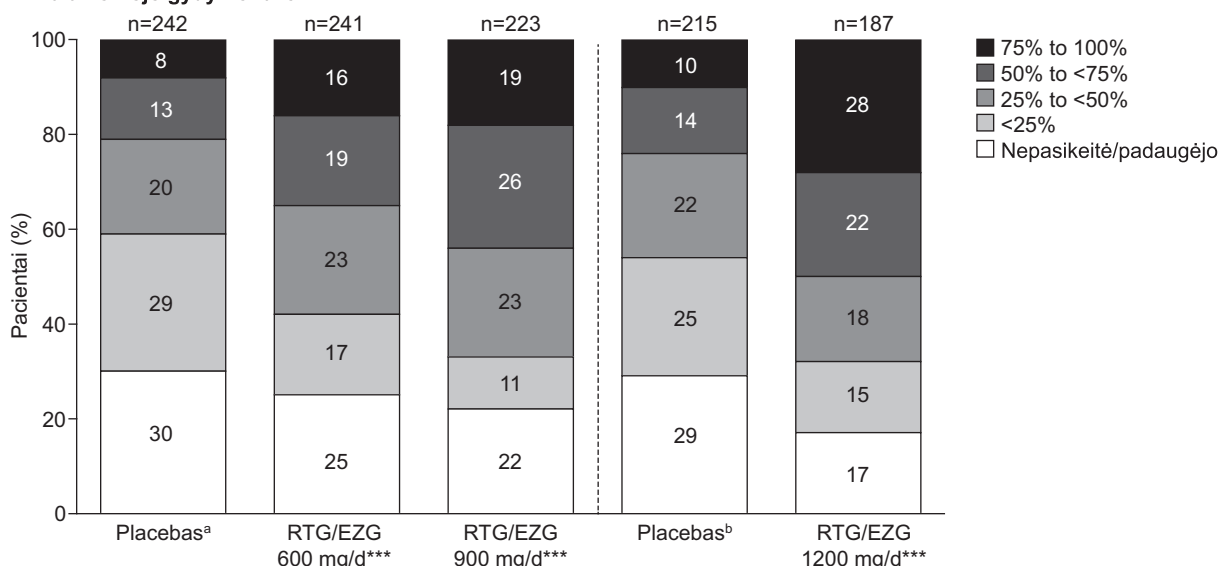
Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo analizuotos palaikomojo gydymo ir dvigubai koduotos fazių populiacijoms. Nustatytas pagėrėjimas buvo panašus į gautą atlikus pirminių vertinamųjų baigčių analizę. Lyginant su pradiniais parametrais, tiek bendrojo židininį priepuolių dažnio procentinis pokytis per palaikomąją gydymo fazę, tiek atsako į gydymą dažnis per dvigubai koduotą fazę buvo geresni visose RTG/EZG grupėse, lyginant su placebo (1 ir 2 pav.).

28 dienų bendrojo židininį priepuolių dažnio analizė, pagal dvigubai koduotos fazės priepuolių dažnio su-

A. Dvigubai koduotas laikotarpis



B. Palaikomojo gydymo fazė



3 pav. Procentinis 28 dienų bendrojo židinių priepuolių dažnio sumažėjimas pagal sumažėjimo kategorijas.

Apibendrinti tyrimų 205, 301 ir 302 duomenys. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ lyginant su placebo. Pateikiami suapvalinti duomenys, todėl procentų suma nelygi 100. ^aPlacebas tyrimuose 205 ir 302 lygintas su RTG/EZG 600 ir 900 mg/d. ^bPlacebas tyrimuose 205 ir 301 lygintas su RTG/EZG 1200 mg/d.

mažėjimo kategorijas, parodė, kad placebo grupėje buvo didžiausia proporcija pacientų, kuriems priepuolių dažnis arba nepasikeitė, arba padidėjo (3 pav.). Buvo daugiau pacientų, gydytų RTG/EZG, nei gydytų placebo, kuriems priepuolių dažnis sumažėjo nuo 50 iki 75 % arba daugiau nei 75 %; lyginant su placebo, RTG/EZG grupėje stebėtas su doze susijęs priepuolių dažnio sumažėjimas.

RTG/EZG pogrupių analizė, lyginant su placebo, buvo atlikta pagal amžių (< 44 metai vs. > 44 metai), lytį, rasę (baltoji rasė vs. spalvotieji), gyvenamąją vietą (JAV vs ne JAV), tyrimo pradžioje kartu vartotų VNE kiekis (1, 2 ar 3) ir priepuolių potipių (paprasti, židiniai, sudėtingi židiniai ir su antrine generalizacija).

Dienų be priepuolių analizė, gydant visomis RTG/EZG dozėmis, parodė reikšmingą pagerėjimą lyginant su placebo ($p = 0,015$ visiems palyginimams). Panašūs rezultatai buvo gauti iš ketinamos gydyti populiacijos ir dvigubai koduoto laikotarpio populiacijos (3 lentelė). Buvo gautas reikšmingas skirtumas, lyginant pacientų, kurie pasiekė visišką priepuolių nebuvimą vartodami RTG/EZG 1200 mg/d dozę, proporciją su placebo, tiek ketintos gydyti (ITT) palaikomojo gydymo fazės ($p = 0,016$), tiek dvigubai koduoto laikotarpio ($p = 0,048$) populiacijose, tačiau nebuvo gauti reikšmingi skirtumai vertinant pacientus, gydytus 600 ir 900 mg/d RTG/EZG dozėmis, lyginant su placebo bet kurioje iš minėtų populiacijų.

3 lentelė. Pacientų be priepuolių ir dienų be priepuolių proporcija

ITT populiacija	Placebas ^a	RTG/EZG 600 mg/d	RTG/EZG 900 mg/d	Placebas ^b	RTG/EZG 1200 mg/d
Dvigubai koduota fazė, n	272	278	270	246	257
Pacientai be priepuolių, n (%)	4 (1)	4 (1)	11 (4)	2 (1)	10 (4)*
Dienos be priepuolių, mediana, %	78,0	81,0*	82,7***	77,7	81,7***
Palaikomojo gydymo fazė, n	242	241	223	215	187
Pacientai be priepuolių, n (%)	5 (2)	7 (3)	11 (5)	5 (2)	15 (8)*
Dienos be priepuolių, mediana, %	78,7	81,9**	84,1***	78,7	83,9***

ITT (*intent-to-treat*) – ketinama gydyti populiacija.

^aPlacebas tyrimuose 205 ir 302 lygintas su RTG/EZG 600 ir 900 mg/d. ^bPlacebas tyrimuose 205 ir 301 lygintas su RTG/EZG 1200 mg/d.

*p < 0,05 lyginant su placebo. **p < 0,01 lyginant su placebo. ***p < 0,001 lyginant su placebo.

Į analizę įtraukti tik pacientai, kuriems priepuoliai registruoti per pradinį ir tyrimo laikotarpį.

4 lentelė. Gydymo metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę > 5 % bendros RTG/EZG grupės pacientų

Reiškinys	Placebas ^a (n = 427)	RTG/EZG 600 mg/d (n = 281)	RTG/EZG 900 mg/d (n = 273)	RTG/EZG 1200 mg/d (n = 259)	RTG/EZG bendrai (n = 813)
Bet koks nepageidaujamas reiškinys ^a , n (%)	318 (74,5)	207 (73,7)	223 (81,7)	227 (87,6)	657 (80,8)
Svaigimas	38 (8,9)	41 (14,6)	64 (23,4)	84 (32,4)	189 (23,2)
Mieguistumas	51 (11,9)	43 (15,3)	67 (24,5)	69 (26,6)	179 (22,0)
Galvos skausmas	68 (15,9)	34 (12,1)	47 (17,2)	39 (15,1)	120 (14,8)
Nuovargis	25 (5,9)	45 (16,0)	40 (14,7)	34 (13,1)	119 (14,6)
Sumišimo būklė	11 (2,6)	12 (4,3)	21 (7,7)	42 (16,2)	75 (9,2)
Vertigo	9 (2,1)	22 (7,8)	21 (7,7)	24 (9,3)	67 (8,2)
Tremoras	12 (2,8)	7 (2,5)	26 (9,5)	32 (12,4)	65 (8,0)
Sutrikusi koordinacija	12 (2,8)	14 (5,0)	14 (5,1)	30 (11,6)	58 (7,1)
Pykinimas	22 (5,2)	18 (6,4)	17 (6,2)	22 (8,5)	57 (7,0)
Diplopija	7 (1,6)	22 (7,8)	15 (5,5)	19 (7,3)	56 (6,9)
Dėmesio koncentracijos sutrikimas	4 (< 1,0)	17 (6,0)	15 (5,5)	17 (6,6)	49 (6,0)
Atminties sutrikimas	11 (2,6)	7 (2,5)	15 (5,5)	24 (9,3)	46 (5,7)
Neryškus matymas	9 (2,1)	5 (1,8)	12 (4,4)	27 (10,4)	44 (5,4)

^aGydymo metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę mažėjančio dažnio tvarka bendros RTG/EZG grupės pacientams. Pacientas konkrečiai kategorijai buvo priskiriamas tik kartą, tačiau galėjo būti priskiriamas > 1 kategorijai.

Saugumas ir toleravimas

Gydymo metu atsiradę nepageidaujami reiškiniai (GMANR; Treatment Emerged Adverse Events, TAE)

Bendras trijų tyrimų RTG/EZG ekspozicijos mastas buvo 211 paciento metų, vidutinė vieno paciento gydymo trukmė – 112 dienų (diapazonas – nuo 1 iki 196 dienų). Dažniausiai pasitaikę GMANR, apie kuriuos pranešė **daugiau nei 5 %** pacientų bendroje visų trijų tyrimų RTG/EZG grupėje, išvardinti 4 lentelėje; dauguma šių reiškinų buvo susiję su CNS. Visose gydymo grupėse, įskaitant placebo, dažniausiai pasitaikę GMANR buvo dažniau registruojami titravimo fazės metu negu per palaikomojo gydymo fazes. Dauguma GMANR buvo lengvi ar vidutinio sunkumo. Pacientų, patyrusių sunkius GMANR, proporcija buvo panaši, lyginant placebo ir RTG/EZG 600 ir 900 mg/d grupes (atitinkamai, 10,1 %

vs. 9,6 % ir 11,7 %), tačiau ji buvo didesnė 1200 mg/d grupėje (19,7 %). Dažniausi (pasitaikę 5 % pacientų) intensyvūs GMANR bendroje RTG/EZG grupėje buvo galvos svaigimas (1,7 % pacientų), mieguistumas (1,4 %), traukuliai (1,2 %), galvos skausmas (1,0 %) ir nuovargis (1,0 %); atitinkami dažniai placebo grupėje buvo < 1 %, 1 %, 1,2 %, 1,2 % ir < 1,2 %. Dėl GMANR dalyvavimą tyrime nutraukė 17,4 %, 25,3 % ir 31,3 % pacientų, gydomų atitinkamai 600, 900 ir 1200 mg/d RTG/EZG, lyginant su 10,5 % placebo grupėje. Dažniausi GMANR, registruoti > 2 % pacientų, dėl kurių bendroje RTG/EZG grupėje buvo pasitraukta iš tyrimo, buvo svaigimas (6 %), sumišimo būseną (4 %), mieguistumas (3 %) ir nuovargis (3 %).

GMANR, susijusių su širdies sutrikimais, dažnis buvo panašus placebo (4 % pacientų) ir RTG/EZG (5 %) grupėse, neatsižvelgiant į dozę (600 mg/d – 5 %; 900 mg/d – 6 %; 1200 mg/d – 3 %). Su gama glutamiltransferazės, as-

partato transaminazės, alaninino transaminazės ir kitų transaminazių padidėjimu susiję GMANR (pagal MedRA sistemą organų klasei priskiriami „tyrimai“) visose gydymo grupėse buvo registruojami kaip GMANR < 1 % pacientų, išskyrus padidėjusią gama glutamiltransferazę (1,8 % ir 1,2 % pacientų, gydytų atitinkamai 900 ir 1200 mg/d RTG/EZG) ir alanino transaminazę (1,2 % pacientų, gydytų 1200 mg/d RTG/EZG). Vienas gydymo metu atsiradęs sunkus NR (GMASNR; *Treatment emerged serious adverse event*, TESAE), transaminazių kiekio kraujyje padidėjimas, buvo registruotas RTG/EZG 1200 mg/d grupėje ir vienas GMASNR, kepenų funkcijos rodiklių nuokrypis nuo normos – RTG/EZG 600 mg/d grupėje. Mažiau kaip 1 % pacientų GMANR, susiję su transaminazių koncentracijos padidėjimu (po 1 pacientą RTG/EZG 900 mg/d ir 1200 mg/d grupėse) arba kepenų funkcijos rodmenų nuokrypiu nuo normos (1 pacientas RTG/EZG 900 mg/d grupėje), buvo pasitraukimo iš tyrimo priežastimi.

Mirtys ir kiti GMASNR

Iš 427 placebo grupės mirė trys (0,7 %) pacientai (*SUDEP*, trauma ir kvėpavimo nepakankamumas), o iš 813 bendros RTG/EZG grupės mirė 2 (0,2 %) pacientai (600 mg/d, *SUDEP*; 1200 mg/d, diabetinė ketoacidozė). Mirties dažnis buvo 24,0 tūkstančiui paciento metų placebo grupėje, lyginant su 9,5 tūkstančiui paciento metų RTG/EZG grupėje. *SUDEP* dažnis placebo grupėje buvo 8,0 tūkstančiui paciento metų, lyginant su 4,7 tūkstančiui paciento metų RTG/EZG grupėje.

GMASNR dažniau stebėti pacientams, gydytiems RTG/EZG nei gydytiems placebo (8,2 %, 6,6 % ir 11,2 % atitinkamai RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d, lyginant su 5,9 % placebo grupėje). Dažniausiai registruoti GMASNR buvo traukuliai (1 %, 2 %, < 1 % ir 2 % atitinkamai placebo, 600, 900 ir 1200 mg/d grupėse). Psichoziniai sutrikimai buvo antras dažniausiai registruotas GMASNR (0 placebo ir 600 mg/d grupėse, < 1 % 900 mg/d grupėje ir 2 % 1200 mg/d grupėje). Yra žinoma, kad ūmūs psichoziniai reiškiniai būna susiję su priepuoliu arba priepuolių paūmėjimu (Tisher ir kt., 1993). Tarpriepuolinė psichozė gali būti susijusi su didesne empatinių persekiojimo manijų, klausos haliucinacijų, savinimosi afektų, polinkio į savižudybę ir autizmo bruožų nebuvimo tikimybe (Kristensen ir Sindrup, 1979; Mendez ir kt., 1993). Popriepuolinė psichozė apibūdinama kaip delyras, persekiojimo ar kitokios manijos, afektiniai sutrikimai ir klausos, regos bei kitokios haliucinacijos (Mendez ir kt., 1993). GMASNR, įskaitant psichozę, apžvalga parodė, kad dauguma šių reiškinų buvo registruoti esant priepuolių paūmėjimui ir (arba) tai buvo popriepuoliniai reiškiniai. Kiti reiškiniai dažnai buvo registruoti esant lydintiems susirgimams arba pacientams su gerai dokumentuota psichine liga anamnezėje.

Visi kiti GMASNR buvo registruoti ne daugiau kaip 2 (< 1 %) bet kurios gydymo grupės pacientams. GMASNR pykinimas, encefalopatija, sumišimo būseną ir suicidines mintis buvo registruotos tik RTG/EZG

1200 mg/d grupėje (kiekvieną reiškinį patyrė po du pacientus); depresija taip pat buvo registruota 1 pacientui (< 1 %), gydymam RTG/EZG 1200 mg/d (lyginant su 2 pacientais (1 %), gydytais placebo). GMASNR svaigimas buvo registruotas 2 pacientams RTG/EZG 900 mg/d grupėje ir 1 pacientui – placebo grupėje. RTG/EZG 600 mg/d grupėje po 2 pacientus jautė nuovargį, vaisto toksišią poveikį ir mioklonusą. Visų dozavimo režimų GMASNR dažnis palaikomojo gydymo fazės metu buvo panašus ar mažesnis nei titravimo fazės metu.

Šlapimo sistemos šalutiniai poveikiai

RTG/EZG 600 ir 1200 mg/d grupėse buvo registruota didesnė (atitinkamai, 13,5 % ir 25,1 %) GMANR, susijusių su šlapimo ar inkstų simptomais, proporcija nei placebo (12,9 %). Panašus dažnis buvo registruotas RTG/EZG 900 mg/d grupėje (12,8 %). Su inkstų ir šlapimo organų sistema susiję GMANR, kurie pasireiškė dažniau bendroje RTG/EZG grupėje, lyginant su placebo, ir buvo registruoti mažiausiai 1 % šios grupės pacientų, buvo dizurija (2,3 % vs 0,7 %), sunkumas pradėdant šlapintis (2,2 % vs. 0,9 %), chromatūrija (1,6 % vs. 0,2 %), hematurija (1,6 % vs. 0,7 %), šlapimo tyrimo parametrų nuokrypis nuo normos (1,6 % vs. 0,9 %) ir padidėjęs liekamojo šlapimo tūris (1,0 % vs. 0,2 %). Dauguma reiškinų buvo nesunkūs ir tik keli jų (RTG/EZG – 0,7 %; placebo – 0,7 %) tapo pasitraukimo iš tyrimo priežastimi. Dauguma GMANR, susijusių su inkstų ir šlapimo organų simptomais, buvo registruoti per pradinę 8 gydymo savaites. Iš visų pacientų, gydytų RTG/EZG, sunkumas pradėdant šlapintis ir šlapimo susilaikymas buvo registruoti atitinkamai 18 (2,2 %) ir 7 (0,9 %) pacientams (lyginant su 4 ir 2 pacientais placebo grupėje, kiekvienas reiškinys pasireiškė < 1 % pacientų); 1 pacientas, gydytas placebo, ir vienas – RTG/EZG 900 mg/d, pasitraukė iš tyrimo dėl šlapimo susilaikymo. Kateterizacija dėl šlapimo susilaikymo buvo reikalinga 1 placebo grupės pacientui (reiškinys praėjo ir pacientas tęsė dalyvavimą tyrime) ir 1 pacientui – RTG/EZG 600 mg/d grupėje (reiškinys praėjo nutraukus gydymą).

AUA SI klausimyno balai ir liekamojo šlapimo tūris buvo vertinami prieš pradėdant tyrimą, pradėdant ir baigiant palaikomojo gydymo fazę ir tyrimo baigimo arba pasitraukimo iš jo metu. Per titravimo fazę buvo vertinti AUA SI skalės balai. AUA SI klausimynas sudarytas iš 7 klausimų, kurių kiekvienas vertinamas nuo 0 iki 5 balų (bendras balų skaičius – 0–35), ir yra naudojamas šlapimo padažnėjimo, staigaus noro šlapintis ir susijusių reiškinų vertinimui. Tyrimų metu RTG/EZG arba placebo gydytų pacientų AUA SI skalės balų suma dažniausiai atitiko nestipriai išreikštus simptomus (bendra balų suma – 0–7). Liekamojo šlapimo tūrio vidutinis pokytis nuo pradinio lygio bendroje RTG/EZG grupėje buvo didesnis, lyginant su placebo, tačiau neišliko tęsiant stebėjimą. Visgi 1,0 %, 7,7 %, 7,4 % ir 10,1 % pacientų atitinkamai placebo, RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d grupėse, buvo stebėtas ir galimai kliniškai reikšmingas padidėjimas (daugiau nei 150 ml).

Gyvybiniai požymiai, fizinio tyrimo duomenys ir kiti su saugumu susiję pastebėjimai

Gyvybinių požymių, fizinio ar neurologinio ištyrimo duomenų pokyčių, kurie keltų abejonių dėl vartojimo saugumo, nebuvo stebėta. Baigiantis palaikomojo gydymo fazei, pacientų RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d grupėse svoris vidutiniškai padidėjo nuo pradinio lygio atitinkamai 1,2, 1,6 ir 2,7 kg, lyginant su 0,2 kg placebo grupėje. 5 % placebo grupės pacientų ir 13 % pacientų bendroje RTG/EZG grupėje svorio priaugis vieno ar daugiau svorio matavimų metu atitiko galimai kliniškai reikšmingus (7 % padidėjimas nuo pradinio lygio) kriterijus (atitinkamai 5 %, 11 %, 11 % ir 18 % placebo, RTG/EZG 600, 900 ir 1200 mg/d grupėse).

DISKUSIJA

Šioje integruotoje trijų kontroliuojamų tyrimų analizėje (tyrimai 205, 301 ir 302) RTG/EZG, skiriant ji 600–1200 mg/d dozėmis, pasižymėjo statistiškai reikšmingu, lyginant su placebo, veiksmingumu gydant židininę epilepsiją sergančius suaugusiuosius. Panašus trijų tyrimų modelis (tyrimų fazės, tirtos dozės ir kontrolinės grupės) įgalino sujungti duomenis bendrai analizei. Šių tyrimų duomenų sujungimo pagrįstumą patvirtino ir palyginami pradiniai demografiniai šių tyrimų duomenys. Įtraukimo kriterijų atžvilgiu, tarp tyrimų buvo vienas pažymėtinas skirtumas: tyrimuose 301 ir 302 pacientai prieš įtraukimą galėjo būti gydomi iki trijų VNE vienu metu, tuo tarpu tyrime 205 – tik vienu arba dviem VNE.

Ši analizė rodo, kad papildomas gydymas 600–1200 mg/d RTG/EZG reikšmingai sumažino židininį priepuolių dažnį, lyginant su placebo, vaistas buvo veiksmingas gydant visomis dozėmis. Šie rezultatai buvo gauti tiriant populiaciją, kuriai anksčiau nebuvo pavykę kontroliuoti priepuolių, skiriant nuo vieno iki trijų VNE, kai dauguma pacientų (> 75 %), prieš pradėdant tyrimą, buvo gydomi vienu metu dviem arba daugiau VNE. Šios integruotos analizės metu gauti veiksmingumo duomenys atitinka veiksmingumą, stebėtą atskiruose tyrimuose (Porter ir kt., 2007; Brodie ir kt., 2010; French ir kt., 2011) ir yra palyginami su tokiais duomenimis, gautais tyrimuose su senaisiais ir antros kartos VNE (Peeters ir kt., 2003; Abou-Khalil, 2008; Gil-Nagel ir kt., 2009; Cretin ir kt., 2010; Chung, 2009).

Kalbant apie atskirus tyrimus, tyrimas 205 parodė statistiškai reikšmingą RTG/EZG 900 ir 1200 mg/d dozės veiksmingumą su reikšmingu linijiniu dozės-atsako santykiu 600–1200 mg dozės diapazone (Porter ir kt., 2007). Tyrimai 301 ir 302 patvirtino RTG/EZG 900 ir 1200 mg/d dozių veiksmingumą. Nors per 205 tyrimą nebuvo nustatytas RTG/EZG 600 mg/d dozės statistiškai reikšmingas veiksmingumas, ši dozė buvo statistiškai veiksminga per tyrimą 302. Apibendrinant, integruota analizė patvirtina, kad RTG/EZG yra veiksmingas skiriant dozes nuo 600 iki 1200 mg/d. Šie duomenys taip pat

patvirtina, kad RTG/EZG 600 mg/d dozė yra mažiausia tikėtina veiksminga dozė pacientams, sergantiems židinine epilepsija.

Panašiai, kaip ir kitų VNE atveju (Zaccara ir kt., 2008), dažniausi gydymo metu atsiradę NR (GMANR) buvo susiję su CNS, kai kurie jų dažnėjo didinant dozę. Dažniausiai stebėti NR buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, dauguma jų pasireiškė per ankstyvąją titravimo fazę. *SUDEP* dažnis buvo mažesnis pacientų, gydytų RTG/EZG, grupėje, lyginant su placebo (4,7 vs. 8,0 tūkstančiui paciento metų). Šie dažniai yra panašūs į dažnius, stebėtus kitų VNE tyrimų programose (Lathers ir Schraeder, 2002; Tomson ir kt., 2005). RTG/EZG šių tyrimų metu nesukėlė širdies sistemos sutrikimų, kas atspindi jo tikslinį specifiškumą jungtis prie KCNQ2-5 ($K_{V7.2-7.5}$) kanalų ir negebėjimą jungtis prie širdies KCNQ1 ($K_{V7.1}$) kanalų kliniškai reikšmingomis koncentracijomis *in vitro* (Tatulian ir kt., 2001). RTG/EZG kai kuriems pacientams gali sukelti nuo dozės priklausomą šlapimo pūslės disfunkciją, poveikį, farmakologiškai susijusį su jo poveikiu KCNQ (K_{V7}) kalio kanalams. Šlapimo susilaikymo epizodai, pasireiškę per registracinius tyrimus, laiku juos atpažinus ir gydant praeidavo. Tyrime 303 (atviras tyrimo 301 pratęsimas) vienam pacientui (kuris tyrime 301 buvo gydomas placebo) su, prieš įtraukiant į tyrimą, buvusiu šlapimo susilaikymo epizodu, po 81 gydymo RTG/EZG dienos pasireiškė šlapimo susilaikymas. Pacientas buvo pristatytas į priėmimo skyrių su psichoze ir ažitacija bei 18 valandų besitęsiančiu šlapimo susilaikymu. Jam reikėjo protarpiais kateterizuotis ir nutraukus RTG/EZG skyrimą.

Pastaraisiais metais, nepaisant epilepsijos farmakologinio gydymo galimybių plėtros, tebėra jaučiamas efektyvaus gydymo poreikis pacientams, kurių priepuoliai yra nekontroliuojami. Tai verčia ieškoti naujų medžiagų pacientams, sergantiems židinine epilepsija, gydyti. RTG/EZG, pozityvus KCNQ (K_{V7}) kalio kanalų modulatorius pasižymi unikaliu veikimo mechanizmu, kuriuo nepasižymi kiti šiuo metu vartojami VNE. Šis vaistas yra nauja svarbi papildomo gydymo galimybė pacientams, kurių nepavyksta adekvačiai gydyti turimais VNE. Integruotos analizės rezultatai, aprašyti šiame straipsnyje, patvirtina RTG/EZG veiksmingumą ir toleravimą skiriant nustatytomis dozėmis papildomam pacientų, kuriems pasireiškia židininiai priepuoliai, gydymui. Rezultatai taip pat aiškiai rodo, kad, gydant epilepsiją, verta taikyti į neuronų KCNQ (K_{V7}) kanalus.

Pripažinimai

Tyrimai 301 ir 302 buvo remiami Valeant Pharmaceuticals International, Aliso Viejo, CA, JAV. Tyrimas 205 buvo remiamas kompanijų Viatris GmbH ir Wyeth Research. Integruota analizė buvo atlikta kompanijos GlaxoSmithKline (GSK) Middlesex, UK. Autoriai pripažįsta tyrimų 205, 301 ir 302 tyrėjų indėlį. Redakcinę pagalbą, rašant straipsnį, rengiant lenteles ir paveikslus bei sujungiant autorių komentarus, suteikė Dana Fox, PhD, CMPP (Caudex Medical Inc., New York, NY) ir Andy Shepherd, PhD (Caudex

Medical Ltd, Oxford, UK) ir parēmē GSK bei Valeant Pharmaceuticals International. Mes patvirtiname, kad susipažinome su žurnalo požiūriu dėl publikacijų etinių nuostatų ir kad šis straipsnis atitinka minėtas gaires.

Šaltiniai

- Abou-Khalil, B., 2008. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 4, 507–523.
- Blackburn-Munro, G., Dalby-Brown, W., Mirza, N.R., Mikkelsen, J.D., Blackburn-Munro, R.E., 2005. Retigabine: chemical synthesis to clinical application. *CNS Drug. Rev.* 11, 1–20.
- Borlak, J., Gasparic, A., Locher, M., Schupke, H., Hermann, R., 2006. N-Glucuronidation of the antiepileptic drug retigabine: results from studies with human volunteers, heterologously expressed human UGTs, human liver, kidney, and liver microsomal membranes of Crigler-Najjar type II. *Metabolism* 55, 711–721.
- Brodie, M.J., Lerche, H., Gil-Nagel, A., Elger, C., Hall, S., Shin, P., Nohria, V., Mansbach, H., 2010. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 75, 1817–1824.
- Chung, S.S., 2009. Third-generation antiepileptic drugs for partial-onset seizures: lacosamide, retigabine, and eslicarbazepine acetate. *Eur. Neurol. J.* 1, 1–11.
- Cretin, B., Hirsch, E., 2010. Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: how the first add-on could be the last. *Expert Opin. Pharmacother.* 11, 1053–1067.
- European Medicines Agency, 2010. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders (CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr). European Medicines Agency, London, UK.
- Ferron, G.M., Paul, J., Fruncillo, R., Richards, L., Knebel, N., Getsy, J., Troy, S., 2002. Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 42, 175–182.
- French, J.A., Abou-Khalil, B.W., Leroy, R.F., Yacubian, E.M.T., Shin, P., Hall, S., Mansbach, H., Nohria, V., 2011. Randomized double-blind placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 76, 1555–1563.
- Gil-Nagel, A., Zaccara, G., Baldinetti, F., Leon, T., 2009. Add-on treatment with pregabalin for partial seizures with or without generalisation: pooled data analysis of four randomised placebocontrolled trials. *Seizure* 18, 184–192.
- Greenwood, I.A., Ohya, S., 2009. New tricks for old dogs: KCNQ expression and role in smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.* 156, 1196–1203.
- Hempel, R., Schupke, H., McNeilly, P.J., Heinecke, K., Kronbach, C., Grunwald, C., Zimmermann, G., Griesinger, C., Engel, J., Kronbach, T., 1999. Metabolism of retigabine (D-23129), a novel anticonvulsant. *Drug. Metab. Dispos.* 27, 613–622.
- Kwan, P., Brodie, M.J., 2000. Early identification of refractory epilepsy. *New Engl. J. Med.* 342, 314–319.
- Kristensen, O., Sindrup, E.H., 1979. Psychomotor epilepsy and psychosis: III. Social and psychological correlates. *Acta Neurol. Scand.* 59, 1–9.
- Lathers, C.M., Schraeder, P.L., 2002. Clinical pharmacology: drugs as a benefit and/or risk in sudden unexpected death in epilepsy. *J. Clin. Pharmacol.* 42, 123–136.
- Mendez, M.F., Grau, R., Doss, R.C., Taylor, J.L., 1993. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology* 43, 1073–1077.
- Peeters, K., Adriaenssen, I., Wapenaar, R., Neto, W., Pledger, G., 2003. A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 108, 9–15.
- Porter, R.J., Partiot, A., Sachdeo, R., Nohria, V., Alves, W.M., 2007. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 68, 1197–1204.
- Rundfeldt, C., Netzer, R., 2000. The novel anticonvulsant retigabine activates M-currents in Chinese hamster ovary-cells transfected with human KCNQ2/3 subunits. *Neurosci. Lett.* 282, 73–76.
- Tatulian, L., Delmas, P., Abogadie, F.C., Brown, D.A., 2001. Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anticonvulsant drug retigabine. *J. Neurosci.* 21, 5535–5545.
- Tisher, P.W., Holzer, J.C., Greenberg, M., Benjamin, S., Devinsky, O., Bear, D.M., 1993. Psychiatric presentations of epilepsy. *Harv. Rev. Psychiatry* 1, 219–228.
- Tomson, T., Walczak, T., Sillanpaa, M., Sander, J.W., 2005. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 46 (Suppl 11), 54–61.
- World Health Organization, 2005. Atlas: Epilepsy Care in the World 2005. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Zaccara, G., Gangemi, P.F., Cincotta, M., 2008. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 17, 405–421.