

Перевод К.Л. Юрьева

Секретариат «Украинского
медицинского журнала»

БИБЛИОТЕКА КОКРАНОВСКОГО СОТРУДНИЧЕСТВА. РЕФЕРАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРОВ*

РЕМАЦЕМИД ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНО- РЕЗИСТЕНТНОЙ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

J.P. Leach, A.G. Marson, J.L. Hutton

Существенные поправки в этот систематический обзор последний раз были внесены 23 августа 2002 г. Кокрановские обзоры регулярно проверяются и при необходимости дополняются.

Актуальность. Эпилепсия — распространенное неврологическое заболевание, количество больных в популяции составляет 0,5–1%. Примерно у 30% пациентов с эпилепсией наблюдается резистентность к существующим в настоящее время противоэпилептическим средствам. Для решения этой проблемы разрабатываются новые препараты, одним из которых является и ремациемид.

Цель. Оценить эффекты ремациемид, применяемого в качестве дополнительного средства при лечении пациентов с медикаментозно-резистентной локализованной эпилепсией, в отношении частоты возникновения приступов, побочных эффектов, влияния на когнитивные функции и качество жизни.

Стратегия поиска. Поиск осуществляли в регистре испытаний проблемной группы по составлению систематических обзоров «Эпилепсия» Кокрановского сотрудничества (4 июля 2002 г.), Кокрановском регистре контролируемых испытаний (библиотека Кокрановского сотрудничества, выпуск 2, 2002 г.), электронной базе данных MEDLINE (28 мая 2002 г.). Для выявления испытаний также контактировали с производителем ремациемид и специалистами в этой области.

Критерии отбора. Рандомизированные плацебо-контролируемые испытания ремациемид как дополнительного средства для лечения пациентов любого возраста с локализованной эпилепсией. Критериями отбора испытаний также были: использование адекватных методов скрытого отнесения участников испытания к группам; применение слепого метода или отсутствие маскирования; ис-

пользование дизайна исследования с параллельными группами или перекрестного исследования; продолжительность периода лечения не менее 8 нед.

Сбор и анализ данных. Два рецензента независимо отбирали испытания для включения в обзор и извлекали данные. Возникающие разногласия устраняли путем обсуждения. Оценивали следующие исходы: снижение частоты возникновения приступов на 50% и более; отмена лечения; побочные эффекты; влияние на когнитивные функции и качество жизни. Основным был анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (intention-to-treat analysis/ИТТ)¹. Зависимость эффектов от дозы препарата оценивали при помощи регрессионных моделей.

Основные результаты. В систематический обзор были включены результаты двух испытаний с параллельными группами² (514 участников). Изучали эффективность ремациемид, применяемого в суточных дозах 300, 600, 800 и 1200 мг. Общий относительный риск (ОР)² снижения частоты возникновения приступов на 50% и более при назначении ремациемид по сравнению с плацебо составил 1,59 (95% доверительный интервал (ДИ)³ — 0,91–2,79). Реакция на исследуемый препарат была неодина-

¹Анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (анализ в соответствии с протоколом) — *Intention-to-treat analysis* — подразумевает, что все участники испытания анализируются в соответствии с тем, к какой группе вмешательства они были отнесены, независимо от того, было проведено это вмешательство или нет.

²Относительный риск (отношение рисков) — *Relative Risk (RR) (risk ratio)* — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа лиц в группе, у которых наблюдали данное событие, к общей численности группы. Если ОР равен единице, это свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов ОР меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным.

³Доверительный интервал (ДИ) — *Confidence interval (CI)* — область, в пределах которой «истинная» величина (например, величина эффекта вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например, 95% или 99%).

*О принципах доказательной медицины и Кокрановском сотрудничестве см. «Укр. мед. часопис», 2000, 6(20). Глоссарий Кокрановского сотрудничества см. «Укр. мед. часопис», 2001, 1(21). Систематические обзоры см. «Укр. мед. часопис», 2001, 1(21), 2(22); 2002, 4(30). Рефераты систематических обзоров см. «Укр. мед. часопис», 2001, 3(23)–6(26); 2002, 1(27)–5(31).

ковой в различных испытаниях, вследствие чего провести регрессионный анализ зависимости эффектов от индивидуальной дозы препарата не представлялось возможным. Тем не менее, использование регрессионных моделей позволило выявить значительный эффект при применении ремацемида в дозе 800–1200 мг/сут. Отмену лечения чаще наблюдали при назначении ремацемида по сравнению с плацебо. Так, ОР отмены лечения составил 1,90 (95% ДИ — 1,00–3,60). С приемом препарата было достоверно связано развитие головокружения (ОР возникновения этого побочного явления составил 3,08 (99% ДИ — 1,37–6,95). Влияние препарата на когнитивные функции и качество жизни в анализируемых испытаниях не представлены.

Заключение рецензентов. Учитывая умеренное влияние ремацемида на снижение частоты возникновения эпилептических приступов и высокий уровень его отмены, возможность использования препарата в качестве противозепилептического средства вызывает сомнения.

Цитирование. Leach J.P., Marson A.G., Hutton J.L. Remacemide for drug-resistant localization related epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Ссылки на испытания, включенные в этот обзор:

CR2237 (опубликованные и неопубликованные данные)

*Mawer G.E., Jamieson V., Lucas S.B., Wild J.M. (1999) Adjustment of carbamazepine dose to offset the effects of the interaction with remacemide hydrochloride in a double-blind, multicentre, add-on drug trial (CR2237) in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 40(2): 190–196.

CR2241 (только неопубликованные данные)

* Основные результаты испытания.

**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ
ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА ПРИ
ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМ СИНДРОМЕ**

K.M. Wyatt, P.W. Dimmock, P.M.S. O'Brien

Существенные поправки в этот систематический обзор последний раз были внесены 8 октября 2001 г. Кокрановские обзоры регулярно проверяются и при необходимости дополняются.

Актуальность. Тяжелый предменструальный синдром (ПМС) [Premenstrual syndrome/PMS] наблюдается у 3–5% женщин репродуктивного возраста. В Диагностическом статистическом справочнике по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM]) такой тяжелый ПМС классифицируется как предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) [Premenstrual dysphoric disorder/PMDD]⁴. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [Selective serotonin reuptake inhibitors/SSRIs] широко исполь-

⁴Дисфорические расстройства, наблюдающиеся в поздний период фазы желтого тела (ДРППФЖТ) [Цит. по Г.И. Каплан, Б.Дж. Сэдок (1994) *Клиническая психиатрия* (Пер. с англ.). Медицина, Москва, Т. 1, с. 605–606.].

зуются в качестве первой линии терапии ПМС. Систематический обзор проведен для выявления доказательств эффективности применения этих препаратов для лечения тяжелого ПМС/ПМДР.

Цель. Оценить эффективность СИОЗС в отношении уменьшения выраженности симптомов ПМС у женщин с диагностированным тяжелым ПМС.

Стратегия поиска. Для выявления релевантных (посвященных изучаемому предмету) рандомизированных контролируемых испытаний осуществляли электронный поиск в специализированном регистре контролируемых испытаний проблемной группы по составлению систематических обзоров «Нарушения менструального цикла и репродуктивной функции» Кокрановского сотрудничества, Кокрановском регистре контролируемых испытаний, базах данных MEDLINE, EMBASE и PsychLit. Для выявления пропущенных испытаний производили поиск в библиографических ссылках выявленных статей. Для получения дополнительной информации контактировали с исследователями.

Критерии отбора. Анализировали результаты всех двойных слепых испытаний, в которых женщины с предполагаемым диагнозом ПМС/ПМДР были рандомизированы для получения СИОЗС или плацебо для лечения ПМС.

Сбор и анализ данных. Выявлено 31 рандомизированное контролируемое испытание, в котором применяли СИОЗС для лечения ПМС. Шестнадцать испытаний были исключены из обзора. В систематический обзор были включены результаты 15 испытаний, а основной анализ основывался на результатах 10 испытаний. Данные извлекались рецензентами независимо. Исходы, представленные в виде непрерывных данных, оценивали на основании расчета стандартизированной разницы средних.

Основные результаты. Основной анализ был направлен на изучение редукции симптомов ПМС у 844 женщин. В результате его проведения установлена высокая эффективность СИОЗС для лечения ПМС. Согласно данным дополнительного анализа, СИОЗС были эффективными в отношении уменьшения выраженности как соматических, так и поведенческих симптомов. Результаты испытаний, которые были финансированы фармацевтическими компаниями, достоверно не отличались от таковых независимых исследований. Отмену лечения вследствие побочных эффектов в 2,5 раза чаще наблюдали в группе активного лечения, особенно при назначении препаратов в высоких дозах.

Заключение рецензентов. В настоящее время существуют убедительные доказательства в пользу применения СИОЗС для лечения тяжелого ПМС.

Цитирование. Wyatt K.M., Dimmock P.W., O'Brien P.M.S. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Ссылки на испытания, включенные в этот обзор (только опубликованные данные):

- Eriksson E., Hedberg M.A., Andersch B., Sunblad C.** (1995) The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 12: 167–176.
- Freeman E.W., Rickels K., Sondheimer S., Polansky M.** (1999) Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56: 932–939.
- Halbreich U., Smoller J.W.** (1997) Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J. Clin. Psychiatry*, 58: 399–402.
- Jermain D.M., Preece C.K., Sykes R.L., Kuehl T.J., Sulak P.J.** (1999) Luteal phase sertraline for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Arch. Fam. Medicine*, 8: 328–332.
- Menkes D.B., Taghavi E., Mason P.A., Spears G.F., Howard R.C.** (1993) Fluoxetine treatment of severe premenstrual syndrome. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 8: 95–102.
- Ozeren S., Corakci A., Yucesoy I., Mercan R., Erhan G.** (1997) Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 73: 167–170.
- Pearlstein T.B., Stone A.B., Lund S.A., Scheft H., Zlotnick C., Brown W.A.** (1997) Comparison of fluoxetine, bupropion and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 17: 261–266.
- Steiner M., Steinberg S., Stewart D., Carter D., Berger C., Reid R. et al.** (1995) Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *N. Engl. J. Med.*, 332: 1529–1534.
- Stone A.B., Pearlstein T.B., Brown W.A.** (1991) Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 52: 290–293.
- Su T.P., Schmidt P.J., Danaceau M.A., Tobin M.B., Rosenstein R.L., Murphy D.L. et al.** (1997) Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacology*, 16(5): 346–356.
- Veeninga A.T., Westenberg H.G., Weusten J.T.** (1990) Fluvoxamine in the treatment of menstrually related disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 102: 414–416.
- Wikander I., Sunblad C., Andersch B., Dagnell I., Zylberstein D., Bengtsson F. et al.** (1998) Citalopram in premenstrual dysphoria: Is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J. Clin. Psychopharmacol.*, 18(5): 390–398.
- Wood S.H., Mortola J.F., Chan Y.F., Moossazadeh F., Yen S.S.** (1992) Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet. Gynecol.*, 80: 339–344.
- Yonkers K.A., Halbreich U., Freeman E., Brown C., Endicott J., Frank E. et al.** (1997) Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. *JAMA*, 278(12): 983–988.
- Young S.A., Hurt P.H., Benedeck D.M., Howard R.S.** (1998) Treatment of PDD with sertraline during the luteal phase: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *J. Clin. Psychiatry*, 59: 76–80.

КЛЮКВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

R.G. Jepson, L. Mihaljevic, J. Craig

Существенные поправки в этот систематический обзор последний раз были внесены 30 мая 2001 г. Кокрановские обзоры регулярно проверяются и при необходимости дополняются.

Актуальность. Клюква (в частности, в виде сока) широко используется на протяжении ряда десятилетий для профилактики и лечения инфекций мочевых путей (в этом систематическом обзоре тер-

мин употребляется для обозначения определенно-го порогового количества бактерий в моче (обычно более 100 000 в 1 мл) и включает цистит, уретрит, пиелонефрит [прим. переводчика]). Цель этого обзора — оценить эффективность клюквы для профилактики таких инфекций.

Цель. Оценить эффективность сока и других продуктов из клюквы для профилактики инфекций мочевых путей у лиц (мужчины, женщины, дети) с высоким риском развития этих инфекций (пациенты с рецидивами инфекционных заболеваний нижних отделов мочевых путей в анамнезе — более двух рецидивов за последние 12 мес); мужчины и женщины пожилого возраста; пациенты, периодически нуждающиеся в проведении катетеризации; беременные; пациенты с постоянным катетером; пациенты с аномалиями мочевых путей.

Стратегия поиска. Поиск публикаций осуществляли в электронных базах данных и Интернете с использованием ключевых слов на английском и других языках; контактировали с компаниями, вовлеченными в промоцию и дистрибуцию препаратов клюквы; изучали литературные ссылки выявленных публикаций и релевантных испытаний.

Критерии отбора. Все рандомизированные или квазирандомизированные контролируемые испытания эффективности клюквенного сока или других продуктов из клюквы для профилактики инфекций мочевых путей среди лиц с высоким риском их возникновения. Включали испытания с участием мужчин, женщин и детей.

Сбор и анализ данных. Два рецензента независимо оценивали и извлекали данные. Включенные в систематический обзор испытания анализировали в отношении методов исследования, участников, исходов вмешательств (инфекции мочевых путей (с учетом наличия симптомов или бессимптомного течения), побочные эффекты, приверженность лечению (степень следования пациентов предписанному режиму)). Поскольку характер данных, отобранных для систематического обзора, не позволил провести статистический анализ, было проведено описательное обобщение результатов выявленных испытаний. Качество испытаний оценивали на основе критериев Кокрановского сотрудничества.

Основные результаты. Критериям включения в систематический обзор соответствовали 5 выявленных клинических испытаний (4 перекрестных и 1 с параллельными группами). В 4 испытаниях эффективность клюквенного сока сравнивали с плацебо (другой сок или вода), в 1-м испытании проводили сравнительную оценку эффективности клюквы, применяемой в форме капсул, и плацебо. В дальнейшем, в процессе анализа, два испытания были исключены из обзора. Данные 2 из 5 испытаний свидетельствуют об эффективности клюквы для профилактики инфекций мочевых путей (как с симптомами, так и бессимптомных), однако эти результаты были получены без проведения ПТТ-ана-

лиза. Побочные эффекты были частыми, а уровень выбывания участников из испытания — высоким. В целом, методологическое качество 5 включенных в систематический обзор испытаний было низким, а объем выборки пациентов — недостаточным. Поэтому надежность полученных результатов вызывает сомнения.

Заключение рецензентов. Небольшое количество проведенных испытаний, а также их низкое методологическое качество не позволяют сделать надежный вывод об эффективности клюквенного сока и других продуктов из клюквы для профилактики инфекций мочевых путей. Высокая частота выбывания из испытаний/отмены лечения свидетельствуют о том, что клюквенный сок не может применяться в течение длительного времени. Таким образом, основания рекомендовать клюквенный сок для профилактики инфекций мочевых путей отсутствуют. В дальнейшем необходимо проведение организованных должным образом испытаний с использованием адекватных исходов.

Цитирование. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.

Ссылки на испытания, включенные в этот обзор (только опубликованные данные):

Avorn J., Monane M., Gurwitz J., Glynn R. (1993) Reduction of bacteriuria and pyuria with cranberry beverage: a randomized trial. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 41(Suppl. 10): SA13.

Avorn J., Monane M., Gurwitz J.H., Glynn R.J., Chodnovskiy I., Lipsitz L.A. (1994) Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*, 271(10): 751–754.

Foda M.M., Middlebrook P.F., Gatfield C.T., Potvin G., Wells G., Schillinger J.F. (1995) Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can. J. Urol.*, 2(1): 98–102.

Haverkorn M.J., Mandigers J. (1994) Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice [letter]. *JAMA*, 272(8): 590.

Schlager T.A., Anderson S., Trudell J., Hendley J.O. (1999) Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterisation. *J. Pediatr.*, 136: 698–702.

Walker E.B., Barney D.P., Mickelsen J.N., Walton R.J., Mickelsen R.A. (1997) Cranberry concentrate: UTI prophylaxis [letter]. *J. Fam. Pract.*, 45(2): 167–168.

КЛЮКВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

R.G. Jepson, L. Mihaljevic, J. Craig

Существенные поправки в этот систематический обзор последний раз были внесены 19 августа 1998 г. Кокрановские обзоры регулярно проверяются и при необходимости дополняются.

Актуальность. Клюква (в частности, в виде сока) широко используется на протяжении ряда десятилетий для профилактики и лечения инфекций мочевых путей. Цель этого обзора — оценить эффективность клюквы для лечения таких инфекций.

Цель. Оценить эффективность продуктов из клюквы для лечения инфекций мочевых путей.

Стратегия поиска. Использовали стратегию поиска публикаций, разработанную проблемной группой по составлению систематических обзоров «Болезни почек» Кокрановского сотрудничества. Также контактировали с компаниями, вовлеченными в промоцию и дистрибьюцию препаратов клюквы; осуществляли поиск в электронных базах данных и Интернете с использованием ключевых слов на английском и других языках; изучали литературные ссылки выявленных публикаций и релевантных испытаний.

Критерии отбора. Все рандомизированные или квазирандомизированные контролируемые испытания эффективности клюквенного сока или других продуктов из клюквы для лечения инфекций мочевых путей. Включали испытания с участием мужчин, женщин и детей.

Сбор и анализ данных. Названия и резюме статей, потенциально соответствующих теме обзора, отбирались одним рецензентом, который исключал совершенно несоответствующие испытания, но был настроен скорее включить лишнюю публикацию, нежели не учесть релевантную. Соответствие испытаний критериям включения в систематический обзор независимо оценивали два рецензента. При отсутствии в публикациях информации, достаточной для принятия решения о соответствии критериям включения статьи в обзор, дополнительно контактировали с ее авторами.

Основные результаты. Испытаний, соответствующих всем требованиям включения в систематический обзор, выявлено не было. Два испытания были исключены из обзора из-за отсутствия каких-либо релевантных исходов.

Заключение рецензентов. Несмотря на тщательный поиск, рандомизированных испытаний эффективности клюквенного сока для лечения инфекций мочевых путей выявлено не было. Следовательно, в настоящее время нет убедительных доказательств в пользу эффективности его применения для лечения инфекций мочевых путей. Необходимо проведение адекватно организованных, двойных слепых, с параллельными группами испытаний, в которых эффективность клюквенного сока и других продуктов из клюквы для лечения инфекций мочевых путей оценивали бы с плацебо. Основные исходы таких испытаний должны включать: редукцию симптомов, содержание бактерий в моче, побочные эффекты вмешательства и переносимость лечения. Также должны быть изучены вопросы дозировки (объем и концентрация) и продолжительности лечения. Результаты этих испытаний необходимы потребителям и клиницистам.

Цитирование. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.