

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозпилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Спецвыпуск



Лечение пациентов  
с неконтролируемой эпилепсией.  
Мы можем сделать больше?

# Эффективность и переносимость перампанела у подростков и взрослых с резистентной фокальной эпилепсией. Обзор данных международных исследований



*Белоусова Елена Дмитриевна*

*Доктор медицинских наук, профессор*

*Заслуженный врач Российской Федерации*

*Отдел психоневрологии и эпилептологии  
Научно-исследовательского клинического  
института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ  
им. Н.Н. Пирогова» Минздрава РФ, Москва*

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении эпилепсии, эпилептические приступы сохраняются примерно у 30% пациентов с эпилепсией [1]. То есть 30% пациентов страдают «фармакорезистентной» эпилепсией, и в подавляющем большинстве случаев эта эпилепсия будет парциальной. Существует несколько подходов к преодолению фармакорезистентности эпилепсии – это радикальное нейрохирургическое вмешательство, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета, применение гормональной терапии и иммуноглобулинов. Кроме того, всегда есть надежда на то, что применение нового антиэпилептического препарата (АЭП), особенно с новым, ранее не использовавшимся механизмом действия, может привести к уменьшению числа или полному прекращению эпилептических приступов у данной категории пациентов [2].

Перампанел (торговое название Файкомпа®) является первым представителем класса селективных, неконкурентных антагонистов ионотропных, чувствительных к  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), глутаматных рецепторов постсинаптических нейронов [3]. Он обладает минимальной аффинностью к другим рецепторам на постсинаптической мембране, таким образом, при его применении менее вероятно развитие нейроповеденческих побочных эффектов, характерных для антагонистов NMDA-рецепторов. Перампанел обладает противосудорожной активностью в широком диапазоне моделей на животных [4]. В ряде клинических исследований III фазы была доказана его эффективность при парциальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без у взрослых и детей старше 12 лет [8]. Данные по эффективности и безопасности перампанела были получены в ходе трех международных клинических исследований III фазы (304 [2], 305 [3], 306 [7]) с участием 1478 пациентов в возрасте 12 лет и старше, а также в ходе продленного исследования (307[9]), в которое были включены пациенты, закончившие слепую фазу в 304, 305, 306 исследованиях. На рисунке 1 представлен обзор данных исследований и их дизайн. Исследования 304, 305, 306 носили проспективный рандомизированный двойной слепой, плацебо контролируемый характер, имели общий дизайн, схожие демографические и клинические характеристики пациентов, что в последствии позволило провести обобщенный анализ.

Первичной конечной точкой этих трех исследований был процент респондеров за 28 дней наблюдения (процент пациентов со снижением частоты всех парциальных приступов на >50%) [8]. Вторичные конечные точки – медиана процентного изменения частоты сложных парциальных и вторично генерализованных приступов, а также медиана процентного изменения частоты только вторично генерализованных приступов.

Конечные точки безопасности включали возникшие в ходе лечения нежелательные явления (TEAE), показатели жизненно важных функций и изменения клинических лабораторных данных и ЭКГ.

## Лечение пациентов с неконтролируемой эпилепсией. Мы можем сделать больше?

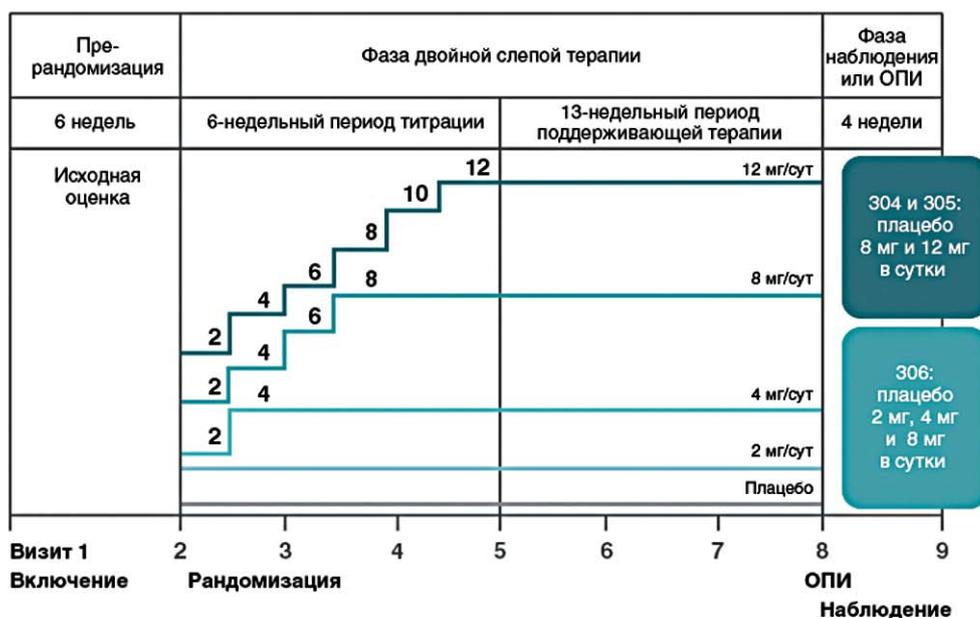
При изучении результатов обобщенного анализа исследований III фазы можно увидеть, что в них участвовали пациенты с трудно поддающейся контролю эпилепсией и сходной частотой приступов (10-13 в мес.), при этом 32,2-38,9% участников исходно получали три других ПЭП и еще 44,4-56,9% – два других ПЭП [8]. У многих пациентов (63,9-71,9%) при исходной оценке наблюдались вторично генерализованные приступы [8]. Средняя продолжительность эпилепсии составила 19,7-22,6 лет, у 12% пациентов ранее было

выполнено хирургическое вмешательство по поводу эпилепсии, у 6,3% использовался стимулятор блуждающего нерва. Учитывая вышеописанные характеристики пациента, полученный результат является даже более многообещающим, чем можно было ожидать. По результатам сводного анализа исследований III фазы, перампанел в суточной дозе 4, 8 и 12 мг однократно в сутки продемонстрировал статистически достоверное снижение числа эпилептических приступов по сравнению с плацебо [8]. Доля пациентов, отве-

### Три исследования III фазы и открытое продолженное исследование



### Дизайн исследований III фазы



Внимание: дозу повышали на 2 мг каждую неделю  
ОПИ – открытое продолженное исследование

Рисунок 1. Обзор и дизайн исследований III фазы и открытого продолженного исследования по оценке эффективности и безопасности терапии перампанелом [8,9].

тивших на введение препарата снижением частоты приступов на >50%, составила 29, 35 и 35% на суточных дозах перампанела 4, 8 и 12 мг соответственно и 19% – на плацебо ( $p<0,05$ ). Тот же показатель в группе пациентов с вторично генерализованными приступами составил 49, 61 и 54% соответственно (на плацебо – 37%,  $p<0,05$ ). Отсутствие приступов отмечалось у 4,4; 3,5 и 4,1% по сравнению с 1% на плацебо; при вторично генерализованных приступах этот показатель составил 23, 29, 27% пациентов по сравнению с 14% на плацебо. Медиана процентного соотношения изменения числа приступов за 28 дней наблюдения составляла –23, –29 и –27% соответственно на препарате и 13% на плацебо ( $p<0,01$ ) (см. рис. 2). Данная закономерность прослеживалась при всех типах приступов, но в отношении вторично генерализованных приступов она была более значимой: –49, –63 и –53% соответственно по сравнению с –19% на плацебо ( $p<0,01$ ) (см. рис. 2) [8].

Частота побочных эффектов на дозах перампанела 4, 8 и 12 мг составила 45, 66 и 79% соответственно по сравнению с 41% на плацебо. Летальных исходов не было. Большинство побочных эффектов имели легкий и среднетяжелый характер. Препарат отменялся на дозах перампанела 4, 8 и 12 мг в 3, 8 и 19% случаев соответственно в сравнении с 5% на плацебо. Наиболее частые причины отмены – головокружение, судороги и сонливость. Никаких клинически значимых изменений или различий между группами по показателям

жизненно важных функций, ЭКГ или результатам общего клинического и биохимического анализа крови не выявлено. Увеличение массы тела (>7%) наблюдалось у 14,6% получавших перампанел пациентов по сравнению с 7,1% пациентов в группе плацебо [8].

По данным открытого продленного исследования оценки долговременной безопасности и эффективности перампанела, процент удержания пациентов, равный 70,8 за первый год, указывает на хорошую переносимость [9]. Процент респондеров в течение первого года составил 46,9. Частота отсутствия приступов: среди пациентов с имеющимися данными за 6 мес. ( $n=586$ ) у 16,4% отсутствовали приступы в течение последних 3 мес., и у 8,9% – на протяжении всех 6 мес. Для пациентов с данными за 9 ( $n=410$ ) и 12 ( $n=238$ ) мес. частота отсутствия приступов за весь 9- или 12-месячный период была равна 7,6 и 7,1% соответственно [9].

### Заключение

Перампанел – избирательный неконкурентный антагонист AMPA-рецепторов, действие которого направлено на постсинаптическую передачу глутамата. Лечение перампанелом обеспечивает значительное уменьшение числа эпилептических приступов у подростков и взрослых с резистентной парциальной эпилепсией, и у врача, таким образом, есть альтернативный терапевтический выбор с хорошей эффективностью и переносимостью (8,9).



Рисунок 2. Медиана процентного изменения частоты приступов за 28 дней по отношению к исходному уровню в зависимости от типа приступов. Объединенные данные исследования III фазы [5].

## Литература:

1. Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001; 42 (10): 1255-60.
2. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70 (1): 54-65.
3. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11: 56-63.
4. Hanada T. et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1331-40.
5. French J.A. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79: 589-96.
6. French J.A. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54: 117-25.
7. Krauss G.L. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for partial onset seizures. *Neurology*. 2012; 78: 1408-15.
8. Steinhoff B.J. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013; 54 (8): 1481-9.
9. Krauss G.L. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*. 2013; 54: 126.

## Клинический случай 2

### Перунова Наталия Юрьевна

Доктор медицинских наук

Областная детская клиническая больница №1,  
МКДЦ «Альфа-ритм», Екатеринбург

Пациент Р.Г., с 9-летнего возраста наблюдались развивающиеся в состоянии сна стереотипные приступы с внезапным вскакиванием с постели, разнообразными движениями (мимическими гримасами, прикрыванием рта ладонью, запрокидыванием рук за голову, «педалированием»), попытками покинуть пределы постели, бежать, сопротивлением при попытке удержать. Продолжительность приступа – 1-2 мин. с последующим сном. Приступы дебютировали внезапно, на фоне полного здоровья, с частотой от одного до нескольких эпизодов в течение ночи и вначале расценивались как пароксизмальные нарушения сна. В январе 2003 г. в период госпитализации в неврологическое отделение ОДКБ №1 приступ был визуализирован при проведении видео-ЭЭГ-мониторингового исследования и расценен как эпилептический. В качестве инициального компонента приступа выявлена легкая адверзия головы и глаз влево. Анализ иктального паттерна был невозможен в связи с обилием артефактов. В интериктальной ЭЭГ сна регистрировались короткие диффузные разряды с преобладанием в лобной области преимущественно справа. При проведении МРТ патологии головного мозга не выявлено. Был поставлен диагноз: «криптогенная лобнодолевая эпилепсия». В последующие годы продолжал наблюдаться с диагнозом: «криптогенная лобнодолевая эпилепсия». Принимал препараты вальпроевой кислоты, топирамат, ламотриджин – без эффекта от смены комбинаций и доз. Карбамазепин назначался до постановки диагноза – также без эффекта.

В августе 2009 г. пациент в возрасте 16 лет был приглашен к участию в клиническое исследование

E2007-G000-306 – E2007-G000-307. К этому времени приступы повторялись до нескольких раз в неделю, сохранялась связь со сном. С учетом того, что пациент вырос и превратился к этому времени в хорошо развитого юношу, его действия во время приступов стали носить разрушительный характер и представляли угрозу для окружающих, тем более что удерживать его во время приступа представляло теперь определенную трудность. Принимал депакин-хроно 1750 мг/сут.

При проведении видео-ЭЭГ-мониторингового исследования в августе 2009 г. был визуализирован развившийся в состоянии сна приступ, начавшийся с адверзии головы и глаз и ротации вправо, жестовых автоматизмов в форме запрокидывания рук за голову, срывания электродной системы, амбулаторных автоматизмов в виде хаотичного передвижения по комнате. В предиктальном паттерне – комплексы ОВ-МВ в лобной области с двух сторон.

На протяжении 6-недельного периода предварительно наблюдения у пациента произошло 96 приступов. Был рандомизирован в исследование в ноябре 2009 г. Уже на 2-й неделе слепой фазы исследования E2007-G000-306 пациент сообщил о полном прекращении приступов. Стойкая ремиссия сохранялась на протяжении всего периода исследования E2007-G000-306 и сохранилась при переходе в открытое исследование E2007-G000-307. В ходе открытого исследования пациент получал перампанел 8 мг однократно с вечерним приемом пищи. Доза депакина-хроно в открытом исследовании была постепенно снижена до 1000 мг в сут.

На протяжении всего исследования пациент проявлял некомплаентность – пропускал приемы препарата, нарушал график визитов. После 2,5 лет наблюдения в исследовании пациент (достигший к тому моменту возраста 18 лет) заявил о своем желании выйти из исследования «в связи с полным излечением» и отказался поддерживать дальнейший контакт.