

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: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого и продленного открытого исследования оценки долговременной безопасности и эффективности перампанела в РФ



Власов Павел Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

Консультант ГБУЗ МО МОНИАГ, Москва

Член правления и экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги

Член Европейской Академии Эпилепсии

Исследования эффективности и переносимости перампанела носили международный характер. Ниже мы приводим результаты Российского опыта, полученного в рамках международных исследований эффективности и безопасности перампанела, в качестве дополнительного противоэпилептического препарата (ПЭП), у пациентов с резистентной фокальной эпилепсией (длительность – с апреля 2008 по январь 2011 г.).

Критериями к включению пациентов в исследование являлась фармакорезистентность на протяжении двух лет при фокальной эпилепсии с исходной частотой фокальных и вторично-генерализованных приступов в количестве более 5 за 6 нед. пре-рандомизационного наблюдения, также не должно было быть кластерного/серийного течения заболевания. Пациенты могли получать исходно 1-3 ПЭП, при этом один ПЭП мог обладать фермент-индуцирующими свойствами (карбамазепин, барбитураты, фенитоин, гексамидин). Основными критериями исключения были: сенсорные приступы, онкологические заболевания, серьезная соматическая патология, в т.ч. активно текущие заболевания печени, клинически значимые изменения ЭКГ (продолженный интервал QT).

Протокол исследования включал пять групп режимов лечения: плацебо, 2 мг, 4 мг, 8 мг и 12 мг перампанела в сутки. Двойная слепая фаза исследования включала 6-недельный этап титрования дозы, за которой следовал 13-недельный период приема стабильной поддерживающей дозы (один раз в сутки за 30 минут до сна). В последующем пациенты переходили в открытую фазу, которая состояла из 16-недельного конверсионного периода (в группе приема плацебо осуществлялся переход на препарат, в других группах достигалась эффективная/переносимая доза перампанела) и 256-недельного периода приема поддерживающих доз.

Результаты исследования

Фаза двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Всего в РФ в исследование по изучению эффективности и переносимости перампанела было включено 68 пациентов в возрасте 12-65 лет с фармакорезистентной фокальной эпилепсией: 20 из них получали плацебо, 12 – дозу 2 мг, 9 – 4 мг, 17 – 8 мг и 10 пациентов получали 12 мг перампанела. 60 (88,2%) из 68 рандомизированных пациентов в РФ полностью завершили фазу двойного слепого периода, при этом процент пациентов, продолживших

исследование, был сходным с показателями для центров в других странах. Основной причиной прерывания лечения было «самостоятельное решение пациента» (4,4%), «административные/другие причины» (2,9%) и только один пациент из группы плацебо выбыл в связи с нежелательными явлениями. В России наибольший эффект был получен в группах 4 мг – процент респондеров составил 33,3 и 12 мг – 40% (см. рис. 1). Медиана процентного снижения частоты приступов за 28 дней в течение двойной слепой фазы, по сравнению с периодом пре-рандомизации составила –17,24% и –24,89% в группах пациентов, получавших 4 и 12 мг. Дозы 2 и 8 мг оказались менее эффективными. Следует отметить, что побочные явления наблюдались в минимальном проценте случаев. Сонливость (8,3%) и головная боль (6,3%) были наиболее частыми нежелательными явлениями на перампанеле.

Другие побочные реакции, такие как беспокойство, повышение АД, головокружение, диспноэ, гиперсомния, лейкопения, перемены настроения, ломкость ногтей, нейтропения, ринит, тромбоцитопения, вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) встречались в группе пациентов, принимавших перампанел, в 2,1% случаев.

Открытая фаза. В ней принимали участие 58 пациентов из РФ. Сравнение показателя удержания на препарате (комплексный показатель, отражающий эффективность и переносимость) в объединенном международном и Российском исследованиях был практически идентичным (см. табл. 1). Средняя частота приступов у пациентов, получавших ранее плацебо, к концу переходного периода на терапию

перампанелом снижалась до уровня пациентов, получавших перампанел. Препарат оказался эффективным при всех парциальных приступах, но особенно, как было показано в двойной слепой фазе – при вторично-генерализованных. Сходные тенденции были выявлены и среди респондеров. Побочные эффекты в открытой фазе исследования были сопоставимы по частоте возникновения и клиническим проявлениям, наблюдавшимся в двойной слепой фазе.

Таким образом, полученные результаты по многоцентровому международному исследованию подтверждаются российскими данными и открывают новые горизонты, в частности, в терапии фокальных фармакорезистентных эпилепсий с использованием перампанела в качестве дополнительного ПЭП.

Заключение

В открытой фазе участвовало 58 пациентов из России, в нашем центре наблюдалось 6 пациентов. Результаты исследования показали эффективность перампанела в отношении всех типов парциальных эпилептических приступов и особенно ВГСП, а также благоприятный профиль переносимости в качестве вспомогательной терапии рефрактерной парциальной эпилепсии. Российские данные соответствуют результатам многоцентровых международных исследований и демонстрируют преимущества перампанела по сравнению с плацебо в качестве препарата для дополнительной терапии фокальных фармакорезистентных эпилепсий у взрослых и подростков с 12 лет. Преимуществом перампанела является возможность однократного приема в сутки (перед сном) и простой режим титрации (начальная доза – 2 мг/сут. с последу-

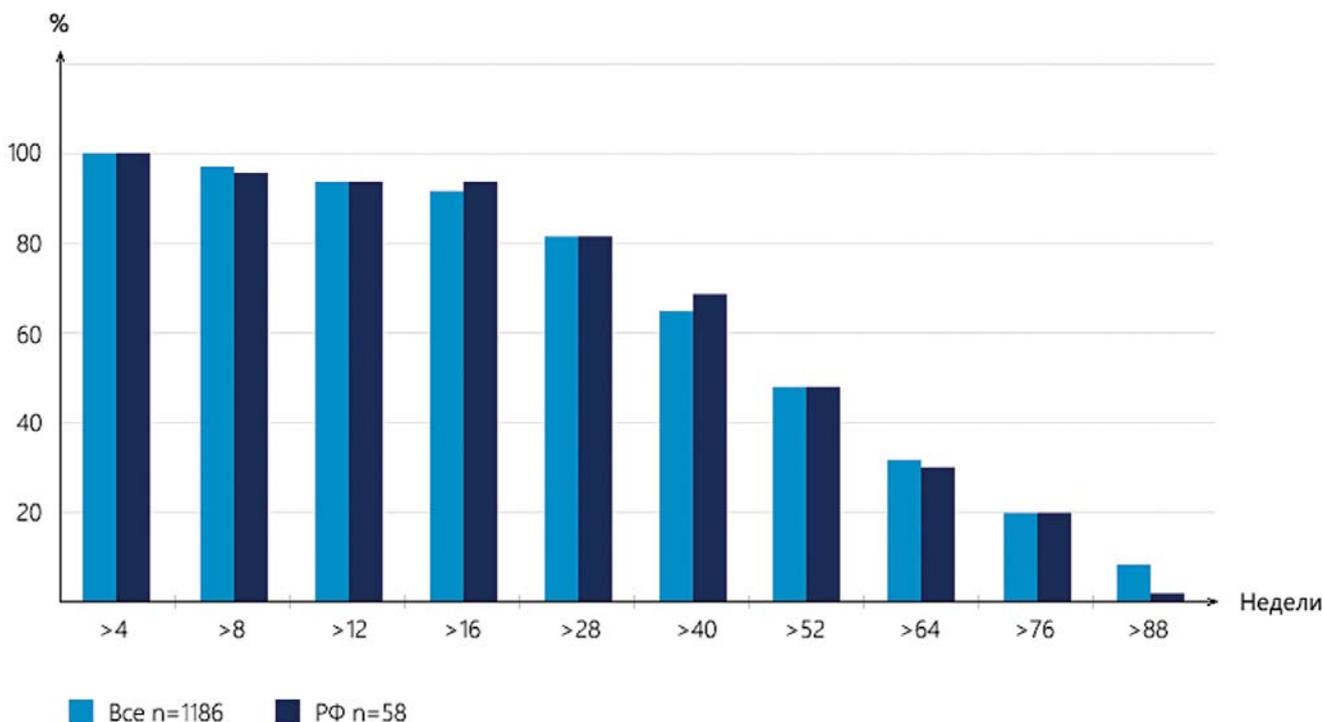


Рисунок 1. Процент удержания на терапии перампанелом. Результаты международных исследований и российской популяции.

Показатель	Плацебо N=20	Перампанел			
		2 мг N=12	2 мг N=12	2 мг N=12	2 мг N=12
Поддерживающая доза (LOCF)					
Да	2 (10%)	1 (8,3%)	3 (33,3%)	2 (11,8%)	4 (40%)
Нет	18 (90%)	11 (91,7%)	6 (33,3%)	15 (88,2%)	6 (60%)
Σ	20 (100%)	12 (100%)	9 (100%)	17 (100%)	10 (100%)

Таблица 1. Доля пациентов, ответивших на лечение сокращением числа приступов на $\geq 50\%$. Российские данные в рамках международных исследований.

ющим наращиванием дозы на 2 мг не чаще 1 раза в неделю до достижения клинического эффекта. Максимальная терапевтическая доза – 12 мг/сут.).

Литература:

1. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность. В кн. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 667-676.
2. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11: 56-63.
3. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N. et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1331-1340.
4. Steinhoff B.J., Ben-Menachem E., Ryvlin P., Shorvon S., Kramer L. 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): 1481-1489.

Клинический случай 3

Власов Павел Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

Консультант ГБУЗ МО МОНИАГ, Москва

Член правления и экспертного совета Российской противозепилептической лиги

Член Европейской Академии эпилепсии

Пациентка Б., 53 года. Диагноз: «фармакорезистентная симптоматическая (последствия дифтерийного менингоэнцефалита) фокальная эпилепсия с частыми простыми, сложными парциальными и вторично-генерализованными приступами сна и редкими бодрствования».

Больна с 4-летнего возраста (перенесла дифтерию, осложнившуюся менингоэнцефалитом). Длительно получала политерапию карбамазепином, вальпроатом, гидантоином и барбитуратом – отме-

чались периоды ремиссии. Приступы протекают в виде сенсо-моторного Джексоновского: пульсирует проксимальная часть правой руки с последующим распространением на всю руку, голову, туловище, ногу (справа) с вторичной генерализацией в виде тонического приступа (при этом левая рука поднимается вверх) и постприступным парезом в правых конечностях. По данным МРТ – глиоз левой теменной доли, атрофия правой гемисферы мозжечка. На политерапии иногда регистрировались сенсорные приступы в правых конечностях, однако ВГСП не регистрировались. В 2006 г. после прекращения приема гидантоина отмечалось выраженное учащение и утяжеление приступов – до трех за ночь. В тот же год развился статус вторично-генерализованных судорожных приступов. Перампанел был добавлен к препаратам с контролируемым высвобождением активного вещества – вальпроату (500 мг утром и 1000 мг на ночь) и карбамазепину (600 мг утром и 800 мг на ночь). Уже на этапе титрации перампанела удалось снизить количество приступов более чем на 50%. В последующем наблюдался период полной ремиссии приступов (около 6 мес). После завершения исследования пациентка стала готовиться к операционному лечению.