

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?

## Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела



*Жидкова Ирина Александровна*

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

*Невролог-эпилептолог медицинского центра «Невромед-клиника», Москва*

*Член Российской Противозипилептической Лиги*

При оценке эффективности и переносимости лечения различными ПЭП необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты и предупреждать пациентов о возможности их возникновения, особенно на этапе введения нового препарата и титрования дозы. Значимые побочные эффекты, требующие отмены препарата, наблюдаются достаточно редко и лишь у небольшого процента больных; тем не менее, важно предупредить пациентов и их близких о возможном развитии нежелательных явлений (НЯ), а также о вероятных дозозависимых побочных эффектах, которые могут возникнуть на этапе введения нового препарата. Эти побочные эффекты необязательно требуют прекращения лечения данным препаратом;

однако пациент должен незамедлительно сообщить об их возникновении лечащему врачу. Врач проводит оценку возникших побочных явлений и дает рекомендации по наиболее приемлемому способу их устранения или минимизации в каждом конкретном случае.

В ходе многоцентровых рандомизированных клинических исследований в первую очередь изучаются вероятные побочные эффекты. В настоящее время имеются результаты пяти таких исследований перампанела. Три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) III фазы (в них включен 1491 пациент) [1-3], и 2 открытых исследования, одно из которых является продолжением вышеописанных трех РКИ (включено 1218 пациентов) [4], а другое представляет собой открытое продолжение исследования II фазы (138 пациентов) [5]. Наиболее распространенные, наблюдавшиеся более чем у 10% пациентов, возникшие в ходе лечения, побочные эффекты в РКИ, включали: головокружение, сонливость, усталость и головную боль, при этом для всех явлений, кроме головной боли, отмечен дозозависимый эффект. Два исследования аналогичны по дизайну и в них сравнивались дозы перампанела 8, 12 мг и плацебо в различных популяциях [1,2]; в третьем исследовании сравнивались три режима терапии перампанелом: 2, 4 и 8 мг [3]. В последнем исследовании снижение дозы препарата или прекращение терапии вследствие возникших во время лечения побочных эффектов отмечено значительно чаще при использовании более высоких доз (на 8 мг – у 17,2% пациентов) по сравнению с низкими дозами (на 2 мг – только у 1,7%), что подтверждает вероятную зависимость от дозы [3]. В исследовании 304 серьезные побочные эффекты со стороны психической сферы встречались с более высокой частотой в группе больных, принимающих 12 мг перампанела (3,7%) по сравнению с группой пациентов, принимающих 8 мг (<1%) или плацебо (1,7%). В исследовании 305, в котором также сравнивались дозы 8, 12 мг и плацебо, психиатрические побочные явления чаще регистрировались в группе пациентов, получающих перампанел в дозе 12 мг (17,4%) по сравнению с группой пациентов, принимающих 8 мг (14,0%) или плацебо (14,0%) [2]. Совокупный анализ сводных результатов исследований по рандомизированным дозам показал, что побочные эффекты, связанные с лечением, потребовавшие отмены перампанела, были зафиксированы у 99 паци-

ентов: у 6,7% – на дозе 2 мг, у 2,9% пациентов – на 4 мг, у 7,7% – на 8 мг и у 19,2% – на 12 мг по сравнению с 4,8% пациентов в группе плацебо [6].

В исследование 307 (открытая фаза) было включено 1218 пациентов, из них 1186 были включены в анализ безопасности. 580 (48,9%) пациентов продолжали лечение более одного года, 19 (1,6%) пациентов – более двух лет [4]. При промежуточном анализе 840 (70,8%) пациентов продолжали терапию перампанелом. Большинство пациентов (n=1084, 91%) получали высокие дозы перампанела (10 или 12 мг в сут.). Связанные с лечением побочные эффекты были отмечены у 87,4% пациентов, при этом наиболее распространенными явлениями были: головокружение (43,9%), сонливость (20,2%), головная боль (16,7%) и усталость (12,1%). Серьезные побочные явления были зафиксированы лишь у 13,2% пациентов. Тревога и спутанность сознания отмечались у 46 (3,9%) и у 20 (1,7%) пациентов соответственно; депрессия – у 59 (5,0%) пациентов. В небольшом по объему открытом исследовании, являющимся продолжением II фазы исследования, 138 из 180 участников были включены в оценку открытой терапии [5]. При промежуточном анализе 41,3% пациентов получали лечение свыше трех лет [4]. По результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ), наиболее распространенные побочные явления включали головокружение, сонливость и головную боль, при этом головокружение послужило причиной отмены терапии только у трех пациентов. Тревога была единственным побочным эффектом со стороны психической сферы, наблюдавшимся более чем у 5% участников (7,2%).

Несмотря на относительно долгий период полувыведения (105 ч), максимальный уровень перампанела в плазме достигается через 0,25-2 ч после приема препарата [9], в связи с чем пациентам, у которых возникли вышеперечисленные побочные эффекты (головокружение, сонливость, усталость, головная боль), следует рекомендовать прием препарата непосредственно перед сном, что позволит их избежать.

У взрослых и детей с фармакорезистентными формами фокальных эпилепсий наблюдается высокая частота поведенческих/психических расстройств [8,9], что может быть обусловлено как непосредственным влиянием самого заболевания (тяжесть и частота приступов, левосторонняя локализация эпилептического очага и т.д.), так и побочным действием ПЭП, особенно при длительном применении политерапии. Врач должен быть осторожен при назначении ПЭП с потенциальными поведенческими побочными эффектами пациентам, уже изначально имеющим соответствующие проблемы (тревога, депрессия, агрессивное поведение и др.). Результаты клинических исследований показали, что перампанел значительно (более чем на 50%) снижал частоту вторично-генерализованных судорожных приступов (у 60,5% больных), что, в свою очередь, приводило к улучшению настроения и нормализации поведения.

Под нашим наблюдением в рамках клинического исследования № 305 (главный исследователь д.м.н., профессор В.А. Карлов), в дальнейшем перешедшем в открытую фазу (№ 307) находилось три пациента (двое мужчин и одна женщина в возрасте 27, 37 и 40 лет соответственно) с симптоматической фокальной эпилепсией, фармакорезистентной формой. Частота фокальных и вторично-генерализованных судорожных приступов до назначения перампанела была от 5 до 20 в мес. на фоне политерапии двумя противоэпилептическими препаратами в адекватных дозах. В открытой фазе исследования все пациенты получали перампанел в максимальной дозе 12 мг/сут. (однократно на ночь) дополнительно к базисной терапии. На фоне лечения у двух пациентов мужского пола отмечено сокращение количества приступов более чем на 50%, причем в обоих случаях полностью прекратились вторично-генерализованные судорожные приступы; у женщины частота приступов не изменилась. Во всех случаях отмечена хорошая переносимость препарата: побочные эффекты не зарегистрированы.

Интерпретация вышеописанных побочных эффектов на перампанел может быть преждевременна и затруднительна вследствие ограниченного объема наблюдений и короткого временного периода. Для редких, но значимых побочных эффектов может быть не достигнут порог регистрации. Поэтому продолжение регистрации индивидуальных побочных эффектов после лицензирования препарата, их систематизация, выявление зависимости от дозы и индивидуальных особенностей пациента позволит разработать превентивные мероприятия для их минимизации и оптимизировать лечение фокальных эпилепсий с использованием перампанела.

## Литература:

1. French J.A. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79: 589-96.
2. 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.
3. Krauss G.L. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for partial onset seizures. *Neurology*. 2012; 78: 1408-15.
4. Krauss G.L. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -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: 126-34.
5. Rektor I. et al. Perampanel Study 207: long term open label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 263-9.
6. 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.
7. Franco V. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res*. 2013; 70: 35-40.
8. Davies S., Heyman I., Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45: 292-5.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа РУ ЛП 002200 от 23.08.2013.

## Клинический случай 4. Применение перампана у ребенка с резистентной эпилепсией при синдроме Ангельмана

*Институт детской неврологии и эпилепсии  
имени Святителя Луки, Москва*

*Мухин Константин Юрьевич*

*Доктор медицинских наук, профессор*

*Пылаева О.А.*

*Мионов Михаил Борисович*

*Кандидат медицинских наук*

*Заведующий лабораторией  
видео-ЭЭГ-мониторинга Института детской  
неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки,  
Москва*

Пациентка У., 13 лет. Вес – 30 кг. Диагноз: «синдром Ангельмана. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия».

Ребенок от 1-й физиологической беременности, срочных родов. Единственный ребенок в семье; наследственность неотягощена. Начала ходить самостоятельно с 11 мес., но походка до настоящего времени неустойчивая. С рождения значительно отстает в умственном развитии. Отдельные слова начала говорить с 2,5 лет.

Дебют эпилептических приступов – с возраста 5 мес. Отмечались версивные приступы вправо и гемиклонические правосторонние приступы, эпизодически со вторичной генерализацией (ВГСП). Частота – до 1-2 приступов в неделю. Был назначен карбамазепин. Частота приступов значительно уменьшилась, но появились пароксизмы «замирания», длительностью до 30 сек. Был добавлен вальпроат с начальным 50% эффектом; затем через 1 год с потерей эффективности. С 1,5 лет появились приступы с альтернирующими гемиконвульсиями; участились ВГСП. В дальнейшем получала вальпроат в комбинации с топираматом – временный положительный эффект; комбинацию вальпроата с левитирацетамом (резкая аггравация всех типов приступов) и ламотриджином (аггравация ВГСП). С 7 лет участились «замирания», преимущественно в утреннее время: остановка деятельности, гипомимия, легкий наклон туловища и головы, слюнотечение; отсутствие реакции на внешние стимулы (атипичные абсансы). В дальнейшем в течение ряда лет полу-

чала комбинацию депакина хроно 47 мг/кг/сут. и этосуксимида 33 мг/кг/сут. Частота ВГСП установилась 1-2 раза в нед., абсансов – каждое утро и днем после сна.

В неврологическом статусе: парезы отсутствуют. Диффузная мышечная гипотония. Походка атактическая. Словарный запас – около 20 слов; инструкции понимает и выполняет частично, с большим трудом после многократного повтора. Характерное «счастливое», «улыбающееся» выражение лица. МРТ исследование – умеренная кортикальная гипотрофия.

ЭЭГ-мониторинг со сном: замедление основной активности фона, частые длительные пробеги высокоамплитудной дельта-активности с включением спайков, биокципитально, с преобладанием слева, с нарастанием во сне; интериктально: изолированно в левой лобной области регистрируется редкая пикволовая активность в фоне.

В связи с характерным фенотипом, резистентными эпилептическими приступами и специфическими изменениями на ЭЭГ пациентка была направлена на молекулярно-генетическую диагностику. Обнаружена мутация *de novo* в локусе 15q11 – верифицирован синдром Ангельмана.

В возрасте 12 лет было принято решение к вальпроату и этосуксимиду добавить перампанел. Перампанел назначался начиная с дозы 2 мг на ночь и увеличением на 2 мг каждые 2 нед. Конечная доза – 8 мг однократно на ночь. Добавление перампана, после выхода на полную дозу, оказало немедленный эффект на частоту эпилептических приступов и результаты видео-ЭЭГ-мониторинга. В течение четырех последующих месяцев констатировалось полное отсутствие фокальных моторных и вторично-генерализованных судорожных приступов; при этом частота атипичных абсансов уменьшилась более, чем на 75%. Следует отметить, что практически в течение всей жизни пациентки не было периода отсутствия фокальных приступов на период четырех месяцев. Видео-ЭЭГ-мониторинг со сном продемонстрировал полное блокирование левостороннего лобного фокуса эпилептиформной активности и значительное уменьшение индекса патологической биокципитальной активности.

Спустя четыре месяца терапии перампанелом фокальные моторные приступы возобновились. В настоящее время продолжает получать перампанел. Продолжительность терапии – 14 мес. Частота фокальных моторных приступов 1-2 раза в мес.; вторично-генерализованные судорожные приступы стойко отсутствуют; уменьшилась частота атипичных абсансов. Побочные эффекты терапии отсутствуют.