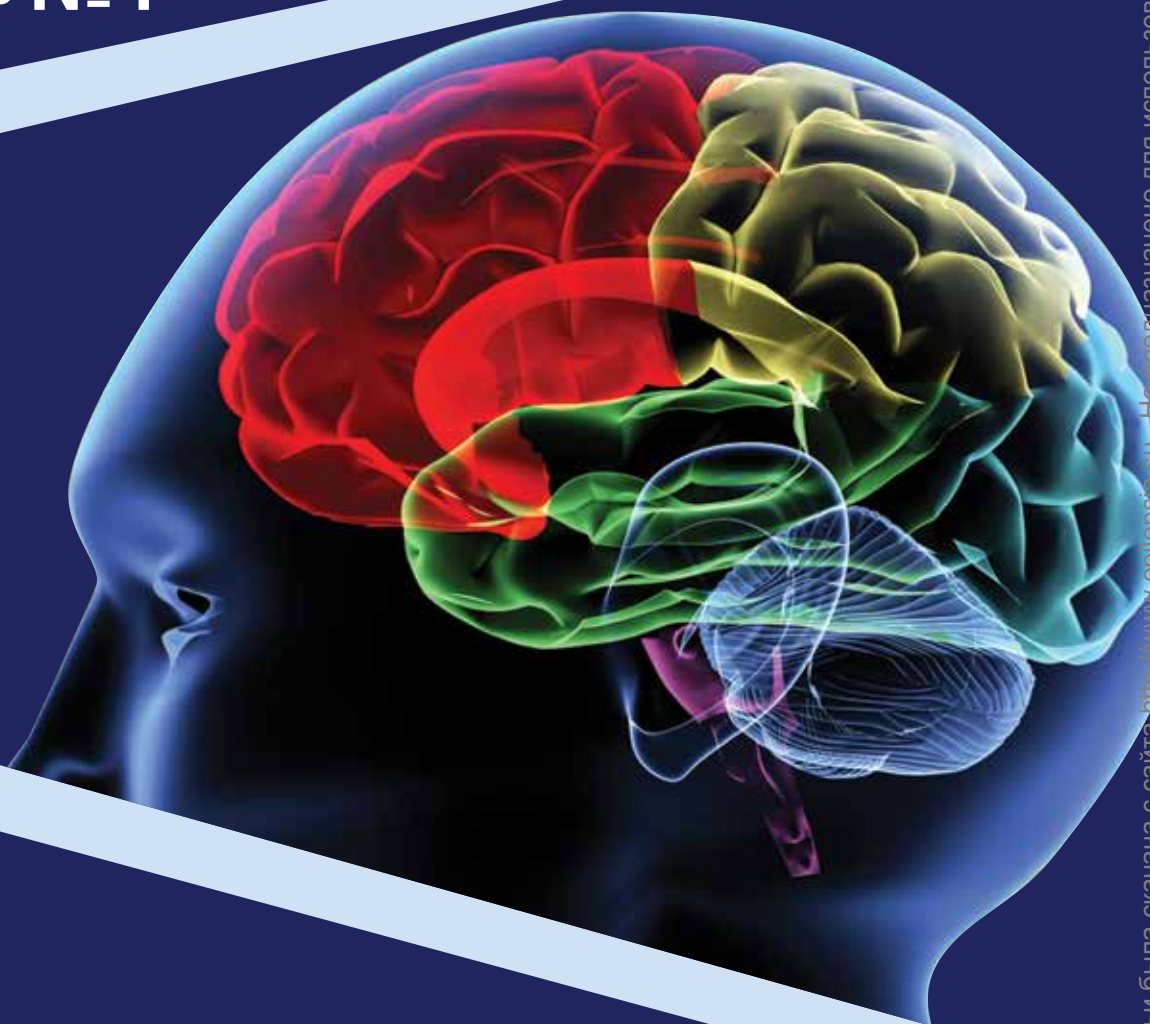


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №4

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Власов П. Н.

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Резюме

Цель работы – изучение эффективности и переносимости препарата перампанел у 52 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. **Материалы и методы.** Средний возраст пациентов составил $28,92 \pm 14,02$ лет; мужчин – 56%; длительность заболевания более 10 лет – 69,2%; симптоматическая эпилепсия – 76,9%; с лобной – 46,2% и височной – 44,2% локализацией эпилептического очага. Большинству пациентов (71,2%) перампанел назначался после трех предшествующих линий терапии. Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в мес.; вторично-генерализованных – $6,72 \pm 1,90$ в мес. **Результаты.** После добавления перампанела, уже в течение первого месяца, произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в мес. (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов – до $3,71 \pm 1,71$ (Sign test, $p=0,00001$). В подавляющем числе наблюдений длительность приема перампанела составила более 6 мес. У 58% пациентов частота приступов снизилась более чем на 50% (респондеры). Отсутствие всех типов приступов отмечено у 8%, у 31% – только вторично-генерализованных. Нежелательные явления отмечены у 30,1% пациентов: агрессия – 11,5% и сонливость – 9,6%, остальные наблюдались с более редкой частотой. Доза перампанела была снижена в связи с развитием побочных эффектов у семи пациентов (13,5%), у четырех пациентов (7,7%) перампанел был отменен. Средняя доза перампанела для взрослых пациентов составила всего 6 мг.

Ключевые слова

Фармакорезистентная фокальная, парциальная эпилепсия, перампанел, эффективность, переносимость, безопасность, нежелательные явления, побочные эффекты.

Статья поступила: 14.10.2016 г.; **в доработанном виде:** 16.11.2016 г.; **принята к печати:** 12.12.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Власов П. Н. Новые возможности фармакотерапии пациента с рефрактерной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 49-57.

NEW OPPORTUNITIES PHARMACOTHERAPY PATIENTS WITH REFRACTORY EPILEPSY

Vlasov P. N.

FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia

Summary

Objective: to generalize the Russian experience with perampanel (PER) in routine clinical practice; to do this, the results of its use as an adjuvant partial epilepsy medication were retrospectively assessed. The study is still in progress now; therefore, the paper gives its preliminary results. **Materials and methods.** The investigation included 52 patients with drug-resistant partial epilepsy. Their mean age was 28.92 ± 14.02 years (a small number of the patients had not attained the age of 12 years); the proportion of men was 56%; the disease duration was over 10 years (69.2%); symptomatic epilepsy was in 76.9% with an epileptic focus being in the frontal (46.2%) and temporal (44.2%) regions. PER was prescribed to the majority (71.2%) of patients after three previous therapy lines. The baseline monthly rates of all types of seizures were 127.29 ± 82.29 ; those of generalized seizures were 6.72 ± 1.90 . **Results.** After addition of PER to therapy just within the first month, there was a significant reduction in the frequency of all types of seizures to 52.06 ± 29.26 per month (Sign test; $p=0.00001$) and in that of secondary generalized seizures to 3.71 ± 1.71 (Sign test; $p=0.00001$). The duration of PER administration was more than 6 months in the overwhelming majority of cases. In 58% of the patients, the frequency of seizures decreased by more than 50% (respondents). The lack of all types of seizures was noted in 8%; that of only secondary generalized seizures was in 31%. Adverse events were observed in 30.1% of the patients (aggression in 11.5% and somnolence in 9.6%; others were seen more rarely). The dose of PER was decreased because of side effects in 7 (13.5%) patients; the drug was discontinued in 4 (7.7%). The mean dose of PER for adults was as high as 6 mg.

Key words

Drug-resistant focal, partial epilepsy, perampanel, efficacy, tolerability, safety, adverse events, side effects.

Received: 14.10.2016; **in the revised form:** 16.11.2016; **accepted:** 12.12.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Vlasov P. N. New opportunities pharmacotherapy patients with refractory epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 49-57 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya, d. 20-1, Moscow, Russia, 127473.

E-mail address: vpn_neuro@mail.ru (Vlasov P. N.).

Введение

Можно смело утверждать, что эпилептология в настоящее время – очень динамичная наука, свидетельством этому являются достижения последних лет: очередное предложение к классификации эпилепсий (обновляется с регулярностью в 5-10 лет); формулировка положения об эпилептической энцефалопатии – прорыв в понимании эпилептического процесса; описание новых клинических синдромов; изучение эпидемиологии и генетики эпилепсии; проведение фармакогенетических исследований; создание новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) путем направленного синтеза (ламотриджин, топирамат, леветирацетам, прегабалин, окскарбазепин,

лакосамид, перемпанел, зонисамид, эсликарбазепин, руфинамид); внедрение в широкую практику вагус-стимуляторов и др. [1,3,4,5,6,11,13]. Усложнило это или облегчило лечение эпилепсии? Безусловно, появление целого ряда новых ПЭП за последние 10 лет (прегабалин, окскарбазепин, лакосамид, перемпанел, зонисамид, эсликарбазепин, руфинамид) существенно расширило наши возможности рациональной фармакотерапии эпилепсии, однако появляется другая проблема – проблема выбора ПЭП. Соответственно, врач должен хорошо ориентироваться в основных свойствах ПЭП, знать механизм действия препарата, показания/противопоказания, фармакокинетические показатели и др. В ближайшем буду-

щем возможно возникновение ситуации, при которой потребуются рабочие схемы применения ПЭП из-за большого информационного объема [24].

Знание принципов терапии эпилепсии [1,3,6,8,9,11,15,20], организация лечебного процесса на современном уровне позволяют добиться существенного эффекта: процент ремиссий достигает 65-75. Однако уровень фармакорезистентных случаев снижается незначительно, а постоянное обращение данной группы пациентов на прием к epileптологу может создать ложное впечатление о слабой эффективности терапии заболевания. Вместе с тем, в настоящее время хорошо известно, что частота фармакорезистентных случаев эпилепсии не превышает 25-30%. Среди причин фармакорезистентности значимыми являются структурные аномалии строения мозга (гиппокампальный склероз, фокальные кортикальные дисплазии и т.д.), патологическая нейропластичность, аутоиммунное поражение головного мозга, фармакодинамическая вариабельность генов рецепторов к ПЭП, ионных каналов нейронов, лекарственных транспортеров и др. Для объяснения фармакорезистентности привлечена теория мишени, мультилекарственной резистентности, нервной сети и синтетическая, объединяющая все предыдущие [6]. Диагностика фармакорезистентной эпилепсии крайне важна, так как больные фармакорезистентной эпилепсией являются кандидатами для проведения немедикаментозных методов коррекции (в т.ч. хирургии эпилепсии, стимуляции блуждающего нерва), а сама по себе фармакорезистентная эпилепсия существенно снижает адаптацию и социализацию пациентов. Формулировка диагноза фармакорезистентной эпилепсии предполагает иные тактические подходы лечения заболевания:

- применение ПЭП с различными механизмами действия (так называемый фармакодинамический синергизм);
- использование ПЭП с множественными механизмами действия;
- назначение так называемых неметаболизирующихся ПЭП;
- возврат к ранее эффективной схеме терапии;
- применение периодической смены ПЭП (в случае их эффективности в прошлом, однако с последующим развитием толерантности);
- проверка эффективности новых ПЭП;
- применение препаратов других групп.

При постановке диагноза фармакорезистентной эпилепсии следует исключить ятрогенные факторы: неправильная постановка диагноза; нерациональная терапия (препарат противопоказан), нерациональные дозы, нерациональные комбинации ПЭП, необоснованная замена ПЭП; фармакодинамическая аггравация (парадоксальный эффект). Большое значение в эффективной терапии эпилепсии играет взаимодействие «врач – пациент». Неэффективность терапии может быть обусловлена также несоблюдением

рекомендаций врача пациентом: нарушение приверженности терапии, несоблюдение лечебно-охранительного режима и др.

Удостоверившись в том, что мы имеем дело с истинной фармакорезистентностью, согласно различным критериям [5,6,12], далее, совместно с пациентом, можно приступать к разработке стратегии терапии. При этом следует еще раз отметить важность взаимодействия «врач – пациент», как основы эффективной терапии. На практике обычно в фармакорезистентном случае назначается тот или иной новый ПЭП, который обладает иными свойствами, нежели исходная терапия (эксклюзивный механизм действия, отсутствие побочных эффектов, отсутствие лекарственных взаимодействий).

Опыт применения нового препарата Перампанел в РФ

Перампанел (ПЕР) – 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он – относится к новейшим противоэпилептическим препаратам и является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона – в этом состоит уникальность механизма его действия [16,22]. Препарат показал свою эффективность в терапии как первично, так и вторично-генерализованных и парциальных припадков [2,10,14,23]. К дополнительным положительным свойствам ПЕР относится однократный прием, что существенно упрощает его применение и повышает комплаентность. Качественно новый механизм ПЕР, не похожий ни на один из ранее существующих, позволяет рассчитывать на клинический эффект при добавлении его к любой исходной терапии.

Целью исследования явилось обобщение Российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике, для чего ретроспективно оценены результаты его применения в качестве препарата дополнительной терапии фокальных эпилепсий. Программа продолжается в настоящее время, поэтому в статье представлены предварительные результаты.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с фармакорезистентной фокальной эпилепсией по факту применения ПЕР в качестве дополнительного противоэпилептического препарата (ПЭП). Дизайн исследования носил формат мультицентрового ретроспективного исследования. Эпилептологами из различных городов РФ (Москва, Волгоград, Казань, Красноярск, Новосибирск, Саратов, Томск, Чебоксары, Челябинск), многие из которых участвовали в международных клинических исследованиях 304, 306, 307 [7], заполнялась специально разработанная анкета, включавшая данные по типам эпилептических припадков; их частоте; форме эпилепсии; длительности заболевания; предшествующей

Демографические характеристики пациентов	
Показатель	n=52
Средний возраст (годы, min-max)	29,0 (5-63)
<12 лет, n (%)	9 (13%)
>12 лет, n (%)	43 (87%)
Девочки, женщины, n (%)	23 (44,2%)
Мальчики, мужчины n (%)	29 (55,8%)
Характеристики заболевания	
Длительность заболевания	n=52
<5 лет, n (%)	10 (19,3%)
5-10 лет, n (%)	6 (11,5%)
>10 лет, n (%)	36 (69,2%)
Симптоматическая эпилепсия	40 (76,9%)
Криптогенная эпилепсия	12 (23,1%)
Локализация эпилептического очага*	
Лобная	24 (46,2%)
Височная	23 (44,2%)
Теменная	3 (5,8%)
Затылочная	1 (1,9%)
Не установлена	3 (5,8%)

Таблица 1. Основные показатели наблюдаемой группы пациентов.

* Имело место сочетание локализаций очага.

Тип приступов	n*	Исходная частота приступов
Простые парциальные, без вторичной генерализации	12	11 (4-240)
Сложные парциальные, без вторичной генерализации	26	11 (1-250)
Вторично генерализованные	28	3,5 (1-50)
Сочетание парциальных и генерализованных	8	13,3 (1-300)

Таблица 2. Медиана частоты приступов до назначения перампана в течении 28 сут.

* У 22 пациентов наблюдалось сочетание простых и сложных парциальных приступов, соответственно они попадали в первую и вторую строку, поэтому общее число наблюдений оказалось n>52.

терапии; причинам, по которым терапия сменялась; текущей схеме приема ПЭП с дозировками; схеме индивидуальной титрации ПЕР; эффективности; дозе ПЕР; переносимости комбинированной терапии; оценке общего состояния здоровья и комментариев специалиста, заполнившего опросник. В анализ был включен весь представленный соавторами материал, невзирая на возрастные ограничения (препарат разрешен к применению, начиная с возраста старше 12 лет). Всего в исследование было включено 52 пациента.

Основные характеристики заболевания, предшествующей, сопутствующей терапии, ее эффективности и переносимости представлены в таблицах 1-3.

Число предшествующих терапий	n=52, n (%)
1	6 (11,5%)
2	9 (17,3%)
3-5	27 (52%)
>5	10 (19,2%)
Число сопутствующих ПЭП	n (%)
1	4 (7,7%)
2	23 (44,2%)
3	20 (38,5%)
4	5 (9,6%)
Сопутствующие ПЭП*	n (%)
Вальпроаты (ВК)	30 (57,7%)
Ламотриджин (ЛТД)	13 (25%)
Левитирацетам (ЛЕВ)	13 (25%)
Топирамат (ТПМ)	10 (19%)
Карбамазепин (КБЗ)	8 (15%)
Окскарбазепин (ОКС)	8 (15%)
Лакосамид (ЛСМ)	4 (7,7%)

Таблица 3. Проводимая терапия.

* Имело место одновременное применение перечисленных противоэпилептических препаратов (ПЭП).

Представленный материал свидетельствует о тяжелом течении заболевания, при котором оказались безуспешными предыдущие попытки лекарственной терапии. Средний возраст составил $28,92 \pm 14,02$ лет, с абсолютным преобладанием числа пациентов в возрасте старше 12 лет – 87% (n=43). Лиц женского пола было 44,2% (n=23), мужского – 55,8% (n=29). Преобладающая длительность заболевания – свыше 10 лет 69,2% (n=36), по форме наиболее часто встречалась симптоматическая эпилепсия 76,9% (n=40) с височной 44,2% (n=23) и лобной 46,2% (n=24) локализациями эпилептического очага. Медиана частоты отражала высокую активность заболевания, в частности медиана частоты для вторично-генерализованных приступов составила 3,5 за исходные 4 нед. до назначения ПЕР. В большинстве случаев исходная терапия проводилась 3-5 ПЭП (52%), максимальное число сопутствующих (кроме ПЕР) было 2 (44,2%) или 3 (38,5%) ПЭП. У 50% пациентов предшествующая терапия была неэффективна, у 44,2% имело место сочетание неэффективности терапии и появление побочных эффектов, приводящих к отмене ПЭП. Основными сопутствующими препаратами были: вальпроат (57,7%), ламотриджин (25%) и левитирацетам (25%). Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в мес.; вторично-генерализованных – $6,72 \pm 1,90$ приступов в мес. Показатели медианы исходной частоты отражены в таблице 2.

Крайне тяжелое течение заболевания отмечено у каждого десятого пациента в проанализированной группе 11,5% (n=6). Из них три пациента прошли обследование для проведения оперативного лечения,

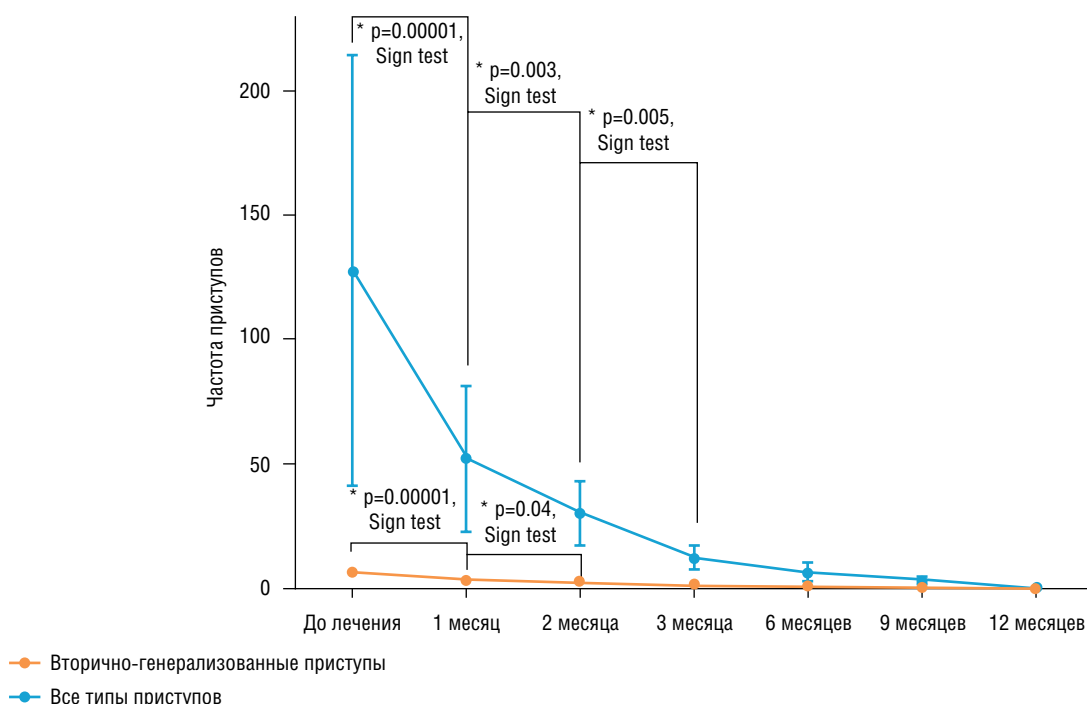


Рисунок 1. Динамика частоты приступов.

в результате двум пациентам в оперативном лечении отказано из-за полифокальности, а одному – запланировано оперативное лечение. В эту подгруппу пациентов с крайне тяжелым течением заболевания также вошли три пациента с тяжелой формой детского церебрального паралича, ранее получавшие 4-7 схем ПЭП.

Результаты

После введения ПЕР в схему терапии, уже в течение первого месяца произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов – до $3,71 \pm 1,71$ (Sign test, $p=0,00001$) в месяц. После второго месяца приема препарата частота приступов снизилась еще: до $30,43 \pm 12,35$ приступов в месяц без дифференциации по типам приступов (Sign test, $p=0,003$); до $2,64 \pm 1,18$ вторично-генерализованных приступов (Sign test, $p=0,04$). В дальнейшем, вплоть до 12 мес. после начала лечения, отмечалось снижение частот приступов, но оно было недостоверным (см. рис. 1). При анализе эффективности применения ПЕР за 6 мес. наблюдения удалось добиться полного прекращения всех типов приступов в 8% из выборки $n=52$ и прекращения вторично-генерализованных приступов в 31% из выборки $n=36$ (см. рис. 2).

Среди нежелательных явлений (НЯ), наряду с описанными ранее, выявлен достаточно высокий процент агрессивности (11,5%), которая была преходящей и во всех случаях потребовала снижения суточной дозировки перампанела, однако ни в одном случае не была произведена отмена ПЕР. Другие НЯ

Характер нежелательного явления	n (%)
Всего пациентов с нежелательными явлениями*	16 (30,1%)
Агрессивность	6 (11,5%)
Сонливость	5 (9,6%)
Шаткость походки	3 (5,8%)
Плаксивость	3 (5,8%)
Снижение аппетита	2 (3,8%)
Раздражительность	2 (3,8%)
Заторможенность	2 (3,8%)
Головокружение	2 (3,8%)
Нервозность	1 (1,9%)
Чувство жара	1 (1,9%)
Страхи	1 (1,9%)
Головная боль	1 (1,9%)

Таблица 4. Нежелательные явления при приеме перампанела.

* У одного пациента могло быть несколько нежелательных явлений, развившихся последовательно или одновременно.

встречались с незначительной частотой (сонливость – 9,6%, шаткость походки – 5,8%, плаксивость – 5,8%; все остальные: головокружение, снижение аппетита, раздражительность, заторможенность отмечены с частотой менее 5% (см. табл. 4). Медиана последней эффективной дозы ПЕР из общей выборки $n=52$ составила 6 мг/сут. Понижение суточной дозировки в связи с развитием НЯ было проведено в 13,5% ($n=7$). У 4 пациентов (7,7%) ПЕР

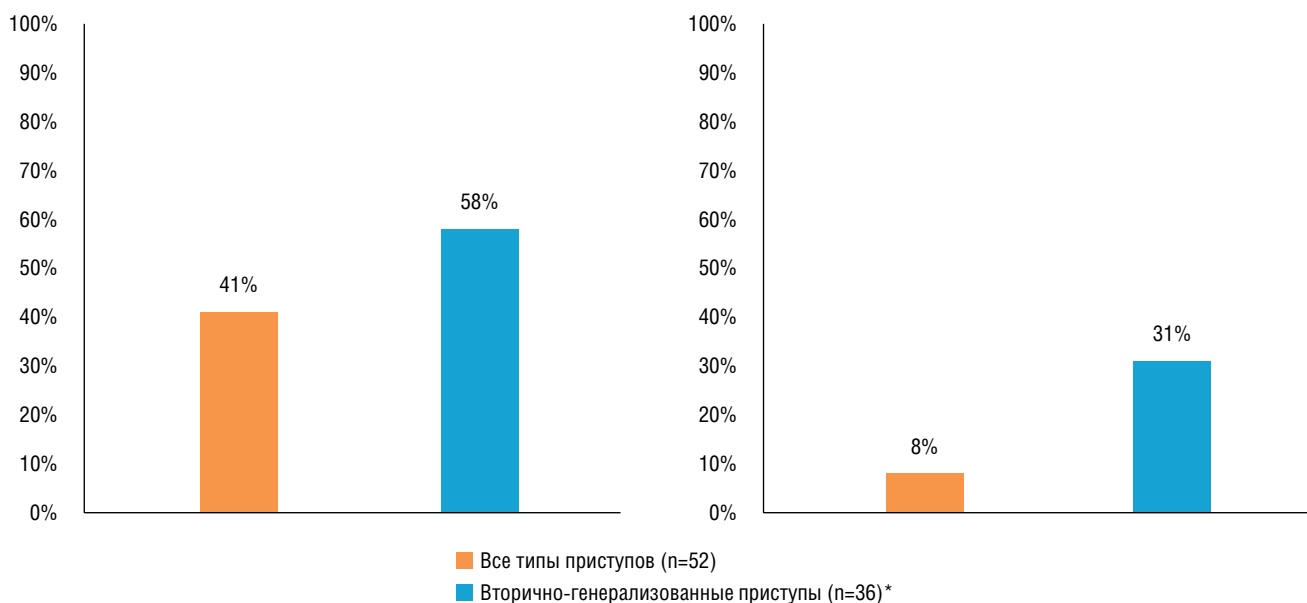


Рисунок 2. Доля пациентов, ответивших на терапию перампанелом в комбинации с 1-4 ПЭП.

* группа с вторично генерализованными приступами включала пациентов с изолированными ВГСП (n=8) и сочетание ВГСП с парциальными (n=28) – см. таблицу 2.



Рисунок 3. Динамика показателей общего состояния здоровья. 73% пациентов отмечали улучшение качества жизни. У 15,4% пациентов качество жизни оставалось без изменений (n=52).

был отменен в связи с развитием заторможенности (n=2), снижением аппетита (n=1) и сонливостью (n=1). На фоне проводимой терапии качество жизни у 73% пациентов улучшилось, в 15,4% наблюдений оста-

лось без изменений. По опроснику о состоянии здоровья пациентов наивысший эффект был достигнут по показателям: благополучие, настроение, энергичность (см. рис. 3).

Диагноз	Возраст	Пол	Терапия (мг/сут.)
Симптоматическая лобная эпилепсия	13	М	ВК 1050, ЛЕВ 4500, ЛСМ 300, ПЕР 6 – не менялась
Симптоматическая лобная эпилепсия	20	Ж	ЛЕВ 2000, ЛТД 200, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая лобная эпилепсия	36	М	ВК 1500, ЛТД 200, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая лобно-височная эпилепсия	27	М	ВК 1500, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая височная эпилепсия	50	Ж	ВК 1500, ТПМ 100, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая височная эпилепсия	31	М	ВК 600, ЛСМ 200, ФБ 100, ПЕР 8-2=6

Таблица 5. Характеристика группы пациентов, у которых во время лечения перампанелом наблюдалась агрессия: ВК – вальпроат, ЛЕВ – левитирацетам, ЛСМ – лаксамид, ЛТД – ламотриджин, ТПМ – топирамат, ФБ – фенобарбитал.

Как видно из таблицы 5, агрессивность регистрировалась только при симптоматической эпилепсии, в подавляющем большинстве случаев на суточной дозе ПЕР 8 мг, понижение ее до 6 мг позволило контролировать данное НЯ. Зависимости развития агрессии от возраста и приема сопутствующих ПЭП выявлено не было.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании промежуточные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения ПЕР при эпилепсии. В группе с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на период 6 мес. удалось добиться полного отсутствия припадков в 8% (n=4), вторично-генерализованных судорожных припадков (ВГСП) – в 31% (у 11 из 36 пациентов с ВГСП). В настоящем исследовании показатели свободы от приступов практически идентичны опубликованным ранее: ремиссия всех типов приступов на период 1 год получена в 5,3% [17], а по результатам исследования B. J. Steinhoff с соавт. (2014) приступы не регистрировались в 14% [23], также подтвержден максимальный эффект при применении ПЕР в отношении ВГСП. В открытой фазе исследования G. L. Krauss с соавт. (2014) при фокальной эпилепсии к концу второго года применения перампанела в качестве дополнительной терапии было достигнуто снижение частоты ВГСП более чем на 90% [17]. Перампанел оказался эффективным в терапии первично-генерализованных тонико-клонических припадков: за период поддерживающей терапии (в сроки с 23-ю по 159-ю нед. исследования) удалось достигнуть свободы от генерализованных судорожных приступов в 30% наблюдений [14]. Медиана эффективной суточной дозы ПЕР в данном исследовании составила 6 мг, которая близка к опубликованным ранее 7,7 мг (4-15 мг) [23]. Специально проведенный анализ не позволил выделить максимально эффективную комбинацию с ПЕР, так как препарат проявил свои лечебные свойства независимо от сопутствующего ПЭП.

Отмена ПЕР проведена всего в четырех случаях (7,7%) в связи с развитием НЯ (заторможенность (n=2), снижение аппетита (n=1), сонливость (n=1)). Как видно по характеру НЯ – они не были жизнеугрожающими, поэтому можно предположить, что истин-

ными факторами, приведшими к отмене ПЕР, являлись высокая стоимость препарата, неуверенность пациента в его эффективности либо нежелание дальнейшего подбора терапии.

Настоящее исследование подтвердило хорошую переносимость ПЕР: НЯ были зарегистрированы всего в 30,1% наблюдений (n=16). Единственное НЯ, такое как агрессия, наблюдалось в 11,5% (n=6), все остальные НЯ выявлялись с частотой менее 10%, среди которых наиболее частыми были сонливость (9,6%), шаткость походки (5,8%), плаксивость (5,8%). В целом процент НЯ в данном исследовании был меньший, чем в опубликованных ранее, вероятно в связи с тем, что не было жесткого протокола, а при появлении минимальных признаков НЯ врач сразу же предпринимал необходимые действия: объяснял пациенту о необходимости приема препарата на ночь, в некоторых случаях временно снижалась доза ПЕР, либо даже на несколько дней назначалась схема приема ПЕР через день. Агрессивность, наблюдаемая у каждого десятого пациента, была преходящей, возникала на суточной дозировке 8 мг и для ее коррекции ни в одном наблюдении не потребовалась отмена ПЕР. В подавляющем большинстве случаев она регрессировала при снижении суточной дозы до 6 мг. Проведенные ранее исследования зафиксировали агрессивность в качестве НЯ при применении ПЕР преимущественно у подростков [21], в отличие от результатов, полученных в РФ – только один пациент из шести был подростком (возможно, это было обусловлено немногочисленностью общего количества подростков в выборке). Данная подгруппа характеризовалась наличием симптоматической эпилепсии с лобно- или височно-долевой локализацией эпилептического очага и отсутствием связи с приемом определенного ПЭП. Пятеро из шести пациентов с агрессией принимали ВК в составе политерапии, однако такие психиатрические побочные эффекты как депрессия, психоз, раздражительность/эмоциональная лабильность для пациентов, принимающих ВК, не характерны [19]. Учитывая высокий процент данного НЯ, рекомендуется целенаправленно собирать анамнез о наличии психических/поведенческих проблем у пациента в прошлом и обращать на них повышенное внимание: активно мониторировать возможные проявления агрессии.

В целом, пациенты очень положительно оценивали применение ПЕР в составе комплексной терапии: у 73% качество жизни улучшилось, а у 15,4% — осталось без изменений. В заполненных анкетах больные эпилепсией отметили улучшение настроения, чувство благополучия, прилив энергии. Пациенты не отметили влияния ПЕР на когнитивные функции, что согласуется с результатами исследования К. J. Meador и соавт. (2016), показавшего минимальное влияние ПЕР на когнитивные функции по сравнению с плацебо [18].

Заключение

Таким образом, ПЕР оказался эффективным при лечении резистентных форм фокальной эпилепсии, снижая частоту приступов в среднем на 76% ко второму месяцу лечения. Препарат оказывал свое терапевтическое действие при всех типах парциальных приступов, с максимальной эффективностью при ВГСП. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЕР продемонстрировал вполне удовлетворительный и предсказуемый профиль безопасности. Известно, что при фармакорезистентности обычно применяется комби-

нированная терапия, соответственно потенциально повышается риск развития НЯ, особенно нейротоксичность при сходном механизме действия ПЭП. Применение в этой ситуации новейших ПЭП, механизмы которых качественно отличаются от применявшихся ранее, позволяет индивидуализировать фармакотерапию и имеет высокие перспективы применения в особых группах пациентов (по возрасту, полу, сопутствующей соматической патологии и др.). Применение ПЕР в реальной клинической практике показало, что после дозы 4 мг следует оценить его эффективность, а дальнейшая титрация может осуществляться медленнее в два и более раз. Настоящее исследование показало, что в ситуации, когда врач волен в выборе дозы и скорости титрования, эффективность ПЕР была сопоставимой с опубликованными ранее результатами исследований, а переносимость — существенно лучше. Средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила всего 6 мг. Резюмируя, можно смело утверждать, что перампанел является препаратом дополнительной терапии для лечения фармакорезистентной эпилепсии с высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Литература:

1. Авакян Г. Н. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. СПб. 2015. 4-5.
2. Белоусова Е. Д. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 1: 27-33.
3. Власов П. Н. Фокальные эпилепсии: выбор противосудорожных препаратов у взрослых в поликлинических условиях. Неврология нейropsychиатрия психосоматика. 2016; Спецвыпуск 1: 4-10.
4. Гусев Е. И., Гехт А. Б., Хаузер В. А., Мильчакова Л. Е., Чурилин Ю. Ю. Эпидемиология эпилепсии в России. В кн. Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 77-84.
5. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2016; 277 с.
6. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
7. Карлов В. А., Беляев О. В., Власов П. Н., Жидкова И. А., Волков И. В. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология нейropsychиатрия психосоматика. 2016; спецвыпуск 1: 11-17.
8. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2009; 252 с.
9. Лебедева А. В., Каймовский И. Л., Павлов Н. А., Гудкова А. А. Организация медицинской помощи больным эпилепсией в г. Москве и возможности терапии. В кн. Болезни мозга — медицинские и социальные аспекты. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2016; 481-489.
10. Мкртчян В. Р., Сергеев А. М., Почигаева К. И., Шлак И. А. Влияние на бюджет добавления перампанела к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 28-37. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037
11. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Петрухин А. С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 3-е изд. М. 2014; 375 с.
12. Berg A. T. Defining intractable epilepsy. Adv. Neurol. 2006; 97: 5-10.
13. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Engel J. Jr., Forsgren L., French J. A., Glynn M., Hesdorffer D. C., Lee B. I., Mathern G. W., Moshé S. L., Perucca E., Scheffer I. E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014, 55 (4): 475-82.
14. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T., et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. Neurology. 2015; 85: 1-8.
15. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54 (3): 551-563.
16. 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.
17. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. Epilepsia. 2014; 55: 1058-1068.
18. Meador K. J., Yang H., Piña-Garza J. E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. Epilepsia. 2016; 57 (2): 243-251.
19. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia. 2013; 54 (1): 199-203.
20. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer. 2010; 654 p.
21. Renroe B., Yang H., Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child

Neurology Society; 30 Oct 2 Nov 2013; Austin., TX, USA, 2013.

22. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11: 56-63.

References:

1. Avakyan G. N. Domestic Epileptology: problems and possible ways of development. Epileptology in neurosciences system. Collection of materials [Otechestvennaya epileptologiya: problemy i vozmozhnye puti razvitiya. Epileptologiya v sisteme neyronauk. Sbornik materialov (in Russian)]. SPb. 2015. 4-5.
2. Belousova E. D. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 1: 27-33.
3. Vlasov P. N. *Nevrologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika*. 2016; 1: 4-10.
4. Gusev E. I., Gekht A. B., Khauzer V. A., Mil'chakova L. E., Churilin Yu. Yu. Epidemiology of epilepsy in Russia. Proc. Modern Epileptology. Ed. El Gusev, AB Hecht [Epidemiologiya epilepsii v Rossii. V kn. Sovremennaya epileptologiya. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 77-84.
5. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [Neparoksizmal'nye epilepticheskie rasstroistva (in Russian)]. Moscow. 2016; 277 s.
6. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men [Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
7. Karlov V. A., Belyaev O. V., Vlasov P. N., Zhidkova I. A., Volkov I. V. et al. *Nevrologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika*. 2016; 1: 11-17.
8. Kissin M. Ya. Clinical Epileptology [Klinicheskaya epileptologiya (in Russian)]. Moscow. 2009; 252 s.
9. Lebedeva A. V., Kaimovskii I. L., Pavlov N. A., Gudkova A. A. Organization of medical care for patients with epilepsy in Moscow and treatment options. Proc. Diseases of the brain – the medical and social aspects. Ed. El Gusev, AB Hecht [Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi bol'nyh epilepsiei v g. Moskve i vozmozhnosti terapii. V kn. Bolezni mozga –

23. Steinhoff B. J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014; 108: 986-988.

10. Mkrtchyan V. R., Sergeev A. M., Pochigaeva K. I., Shpak I. A. Budget Impact Analysis Of Perampanel for Adjunctive Treatment in Epilepsy Patients 12 Years of Age and Older for Partial Onset Seizures with or without Secondary Generalization and Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in the Russian Federation. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (2): 28-37 (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037.
11. Mukhin K. Yu., Mironov M. B., Petrukhin A. S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Guidelines for doctors. 3rd ed. [Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izd. (in Russian)]. Moscow. 2014; 375 s.
12. Berg A. T. Defining intractable epilepsy. *Adv. Neurol*. 2006; 97: 5-10.
13. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Engel J. Jr., Forsgren L., French J. A., Glynn M., Hesdorffer D. C., Lee B. I., Mathern G. W., Moshé S. L., Perucca E., Scheffer I. E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014, 55 (4): 475-82.
14. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T., et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology*. 2015; 85: 1-8.
15. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54 (3): 551-563.
16. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N. et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-

24. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137.

- receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1331-1340.
17. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014; 55: 1058-1068.
18. Meador K. J., Yang H., Piña-Garza J. E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016; 57 (2): 243-251.
19. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 199-203.
20. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer. 2010; 654 p.
21. Renroe B., Yang H., Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child Neurology Society; 30 Oct 2 Nov 2013; Austin., TX, USA, 2013.
22. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11: 56-63.
23. Steinhoff B. J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014; 108: 986-988.
24. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137.

Сведения об авторе:

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. Тел.: +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

About the author:

Vlasov Pavel Nikolaevich – MD, Professor of Neurology of General Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: Delegatskaya str., b. 20-1, Moscow, Russia, 127473. Tel.: +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.