

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №4

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. 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.

Перампанел в дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолью головного мозга: данные реальной клинической практики

Самсонова Г.Г.¹, Жидкова И.А.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница Калининградской области» (ул. Клиническая, д. 74, Калининград 236016, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, д. 20/1, Москва 127473, Россия)

Для контактов: Жидкова Ирина Александровна, e-mail: Irina.zhidkova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Эпилепсия, ассоциированная с опухолями головного мозга (ОГМ), является важной и недостаточно изученной междисциплинарной проблемой. У значительной части пациентов с ОГМ заболевание дебютирует с эпилептическими приступами (ЭП). Течение опухоль-ассоциированной эпилепсии часто носит фармакорезистентный характер и требует назначения рациональной политерапии. На сегодняшний день не существует единых рекомендаций по выбору антиэпилептического препарата (АЭП) для стартовой терапии эпилепсии, ассоциированной с ОГМ.

Цель: ретроспективный анализ эффективности/переносимости дополнительной терапии перампанелом в отношении ЭП у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с глиальными ОГМ и метастазами.

Материал и методы. В анализ включен 51 пациент с глиальными опухолями и метастазами в головной мозг, которому в составе дополнительной терапии был назначен перампанел. На сроках >1<3 мес, ≥3<6 мес и ≥6 мес оценивали его эффективность в отношении фокальных приступов (ФП) и билатеральных тонико-клонических приступов (БТКП). Анализировали снижение частоты приступов на 50% и более (респондеры) или на 100% (освобождение от приступов). Провели анализ влияния вмешивающихся факторов в многофакторной модели, оценку эффективности применения перампанела в целом и стратифицированную оценку по вмешивающимся факторам. Также оценивали частоту и профиль нежелательных явлений (НЯ), включая их возможную ассоциацию с использованием других АЭП.

Результаты. В многофакторной модели независимым предиктором клинического эффекта на сроках >1<3 мес и ≥3<6 мес был дебют заболевания в виде ФП, на сроке ≥6 мес – химиотерапия. Ни один из применяемых в первой линии терапии АЭП не продемонстрировал влияния на клинический эффект. У пациентов с БТКП за весь период наблюдения оказывающих влияние предикторов клинического эффекта выявлено не было. Из 51 пациента респондерами явились 48 (94,1%), причем у 36 из них (70,6%) зафиксировано прекращение приступов. Среди больных с ФП доля респондеров составила на разных сроках наблюдения 83,3–90,9%, в т.ч. 31,2–50,0% демонстрировали освобождение от приступов. Среди пациентов с БТКП респондерами стали 86,7–92,3%, в т.ч. 56,1–88,5% достигли освобождения от приступов. НЯ отмечены у 7 (13,7%) больных, самым распространенным была агрессия – 4 пациента (7,8%). Ни в одном случае не потребовалось снижения дозы или прекращения приема препарата. У большинства пациентов на сроках >1<3 мес и ≥3<6 мес перампанел применялся в дозе 4 мг/сут, на сроке ≥6 мес медиана составила 6 мг/сут.

Заключение. Выполненное в условиях реальной клинической практики наблюдение подтвердило высокую эффективность и безопасность применения перампанела в дополнительной терапии ЭП, ассоциированных с глиальными ОГМ и метастазами, что в совокупности с низким потенциалом межлекарственных взаимодействий позволяет рекомендовать препарат данному контингенту пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, опухоли головного мозга, ОГМ, перампанел, эффективность, безопасность, реальная клиническая практика.

Статья поступила: 15.11.2022 г.; **в доработанном виде:** 12.12.2022 г.; **принята к печати:** 16.12.2022

Конфликт интересов

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Самсонова Г.Г., Жидкова И.А. Перампанел в дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга: данные реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (4): 321–333. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.139>.

Perampanel in adjunctive therapy of patients with brain tumor-related epilepsy: real-world data

Samsonova G.G.¹, Zhidkova I.A.²

¹ Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region (74 Klinicheskaya Str., Kaliningrad 23016, Russia)

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia).

Corresponding author: Irina A. Zhidkova, e-mail: Irina.zhidkova@gmail.com

SUMMARY

Background. Brain tumor-related epilepsy (BTRE) is an important and insufficiently studied interdisciplinary problem. In a significant part of brain tumor patients, the disease onsets with epileptic seizures. The course of tumor-associated epilepsy is often pharmacoresistant and requires rational polytherapy. To date, there are no uniform recommendations on the choice of an antiepileptic drug (AED) for the initial therapy of BTRE.

Objective: retrospective analysis of the efficacy/tolerability of adjunctive therapy with perampanel in relation to epileptic seizures in patients with epilepsy associated with glial brain tumors and metastases.

Material and methods. The analysis included 51 patients with glial tumors and brain metastases who were prescribed perampanel as part of adjunctive therapy. Its effectiveness against focal seizures (FS) and bilateral tonic-clonic seizures (BTCS) was evaluated at follow-up periods of >1<3 months, ≥3<6 months, and ≥6 months. A decrease in the frequency of seizures by 50% or more (responders) or by 100% (seizure freedom) was analyzed. An analysis of the influence of intervening factors in a multifactorial model, an assessment of the effectiveness of perampanel as a whole and a stratified assessment of intervening factors were carried out. The frequency and profile of adverse events (AEs) were also evaluated, including their possible association with the use of other AED.

Results. In the multifactorial model, independent predictors of the clinical effect were the onset of the disease in the form of FS at >1<3 months and ≥3<6 months follow-ups, and chemotherapy at ≥6 months follow-up. None of AEDs used in the first line of therapy demonstrated an impact on the clinical effect. There were no predictors of clinical effect in patients with BTCS during the entire follow-up period. Out of 51 patients, 48 (94.1%) were responders, and in 36 of them (70.6%) the seizure freedom was registered. Among patients with FS, the proportion of responders was 83.3–90.9% at different follow-up periods, including 31.2–50.0% who showed seizure freedom. Among patients with BTCS, 86.7–92.3% became responders, including 56.1–88.5% who achieved seizure freedom. AEs were noted in 7 (13.7%) patients, the most common was aggression – 4 patients (7.8%). There were no cases required reduction the dose or discontinuation the treatment with perampanel due to AEs. In most patients at >1<3 months and ≥3<6 months follow-ups, the dose of perampanel was 4 mg/day; at ≥6 months follow-up, the median was 6 mg/day.

Conclusion. The study performed in real-world practice confirmed the high efficiency and safety of perampanel in the adjunctive therapy of epileptic seizures associated with glial brain tumors and metastases, which together with the low potential of drug interactions allow us recommend the drug to this contingent of patients.

KEYWORDS

Epilepsy, brain tumors, perampanel, efficacy, safety, real-world data, RWD.

Received: 15.11.2022; **in the revised form:** 12.12.2022; **accepted:** 16.12.2022

Conflict of interests

The publication was prepared with the financial support of Eisai LLC. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Samsonova G.G., Zhidkova I.A. Perampanel in adjunctive therapy of patients with brain tumor-related epilepsy: real-world data. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (4): 321–333 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.139>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия, ассоциированная с опухолями головного мозга (ОГМ), является важной и недостаточно изученной междисциплинарной проблемой, требующей взаимодействия невролога-эпилептолога, онконейрохирурга и онколога для выработки единой тактики лечения и ведения таких пациентов. У значительной части больных с ОГМ (как злокачественными, так и доброкачественными) заболевание дебютирует с эпилептических приступов (ЭП): они являются начальными симптомами у 20–40% пациентов, а у 30–50% из них развиваются при прогрессировании опухоли [1–4].

Глиомы высокой степени злокачественности (III–IV) являются наиболее распространенными и злокачественными первичными ОГМ с выживаемостью в среднем 15–24 мес. Частота развития эпилепсии при них составляет 30–50% [5], при глиомах низкой степени злокачественности – до 90% [6–8].

ЭП у пациентов с ОГМ усугубляют бремя основного заболевания, внося существенный вклад в снижение качества жизни [9]. Также у пациентов с опухоль-ассоциированными эпилепсиями регистрируется более высокая частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения, что обусловлено взаимодействием антиэпилептических препаратов (АЭП) с противоопухолевой терапией. После первого ЭП у таких больных высок риск рецидива повторного приступа, что требует незамедлительного назначения антиэпилептической терапии, а изменение клинического ответа на лечение в связи с прогрессированием опухоли приводит к фармако-резистентности [2, 10, 11].

Пациентам данной когорты кроме комплексного противоопухолевого лечения, включающего по показаниям своевременное оперативное вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, необходим контроль ЭП. На сегодняшний день не существует единых рекомендаций по выбору АЭП для стартовой терапии эпилепсии, ассоциированной с ОГМ.

Итальянские эксперты рекомендуют в качестве первого выбора рассматривать АЭП нового поколения, такие как леветирацетам (ЛЕВ), ламотриджин (ЛТД), топирамат (ТПМ), а также вальпроевую кислоту (ВК) [12]. Американская академия неврологии предлагает отдавать предпочтение следующим АЭП нового поколения: ЛЕВ, лаксамид (ЛКМ), зонисамид (ЗНС), – а в комбинированной терапии использовать АЭП новейшего поколения: перампанел (ПЕР), бриварацетам. Индукторы микросомальных ферментов печени (цитохрома P450)

могут изменять метаболизм и эффективность используемых химиотерапевтических средств и дексаметазона, поэтому их следует избегать [13].

Течение эпилепсии, ассоциированной с ОГМ, часто носит фармакорезистентный характер и требует назначения дуо- и политерапии [8, 9]. При выборе АЭП при опухоль-ассоциированной эпилепсии следует учитывать не только его эффективность, но и переносимость/безопасность, а также потенциал лекарственных взаимодействий [10]. Поэтому существует реальная потребность в поиске эффективных АЭП с благоприятным профилем безопасности, позволяющим сочетать их применение как с другими АЭП, так и с противоопухолевой терапией [14]. В этой ситуации предпочтительно назначение новых и новейших АЭП [9]. Одним из таких препаратов является ПЕР, обладающий уникальным механизмом действия: высокоселективной неконкурентной блокадой мест связывания глутамата на рецепторах α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) постсинаптической мембраны возбуждательного нейрона, что блокирует основной путь генерации и распространения возбуждения [11, 15].

Как известно, один из основных возбуждающих медиаторов в центральной нервной системе – глутамат. Нарушение регуляции глутаматергической нейротрансмиссии является составной частью патогенеза развития ЭП. У пациентов с глиомами повышен уровень глутамата во внеклеточной жидкости головного мозга [16, 17]. Клетки глиомы экспрессируют AMPA-рецепторы, которые стимулируются глутаматом и посредством активации онкогенных сигнальных путей и участия в ремоделировании цитоскелета способствуют росту и инвазии опухоли [18, 19]. Таким образом, высокий уровень внеклеточного глутамата в синаптическом пространстве способствует развитию эпилептического фенотипа, стимулирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток [20, 21]. Соответственно, АЭП, механизм действия которых связан с контролем глутаматергической передачи, являются многообещающими кандидатами для контроля ЭП у пациентов с глиомами. ПЕР действует как антагонист AMPA-рецепторов и снижает уровень внеклеточного глутамата в культурах опухолевых клеток, но не оказывает влияния на профиль экспрессии генов, связанных с его высвобождением и обратным поглощением. Так, в одном из экспериментальных исследований *in vitro* продемонстрировано, что инкубация клеточных линий глиобластомы и метастазов с ПЕР значительно снижала уровни внеклеточного глутамата в данных культурах [8].

В настоящее время все больше признается необходимость дополнения проспективных регистрационных исследований новых препаратов данными реальной клинической практики (англ. real-world data, RWD) с тем, чтобы получить более широкое представление об эффективности и безопасности их терапевтического воздействия. Это помогает формировать доказательную базу, необходимую для вхождения методик ведения больного в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств [22–24].

Цель – ретроспективный анализ эффективности/переносимости дополнительной терапии перампанелом в отношении ЭП у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с глиальными ОГМ и метастазами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Для анализа использовались обезличенные данные из медицинских документов пациентов с эпилепсией, ассоциированной с глиальными ОГМ и метастазами, которые проходили обследование и лечение на базе ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» и которым в составе дополнительной терапии был назначен ПЕР.

В рамках анализа оценивали эффект терапии ПЕР в отношении ЭП, а также частоту НЯ, связанных с применением ПЕР, и мероприятия по их коррекции.

Результаты оценивали на временных интервалах $>1<3$ мес, $\geq 3<6$ мес и ≥ 6 мес, сравнивая их с показателями до начала терапии ПЕР, т.е. использовали дизайн с отсутствием контрольной группы и контролем параметров до и после лечения. Указанные временные интервалы были выбраны с учетом отсутствия возможности оценки в фиксированные дни в условиях реальной клинической практики.

Оценка эффективности / Efficiency evaluation

Положительный эффект подвергался бинарной оценке:

- снижение частоты фокальных приступов (ФП) на 50% и более (респондеры) или на 100% (освобождение от ФП по сравнению с базовым значением);
- снижение частоты билатеральных тонико-клонических приступов (БТКП) на 50% и более (респондеры) или на 100% (освобождение от БТКП по сравнению с базовым значением).

Этапы анализа / Stages of the analysis

На первом этапе провели клинико-неврологическую оценку пациентов, включая анамнез, возраст, пол, дебют и продолжительность заболевания, распределение по типу опухоли, типу ЭП, их частоте, проводимому лечению. Типы ЭП определяли согласно действующей классификации Международной Противопилептической Лиги (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) 2017 г. [25–27].

На следующем этапе был выполнен анализ влияния вмешивающихся факторов в многофакторной модели.

В качестве зависимой переменной было выбрано достижение положительного эффекта на сроках $>1<3$ мес, $\geq 3<6$ мес и ≥ 6 мес. Независимые переменные разделили на две группы:

- предикторы положительного эффекта (параметры, зарегистрированные до начала лечения, – пол, дебют заболевания с ЭП, длительность заболевания, химиотерапия);
- лекарственная терапия, которая могла повлиять на положительный эффект (применение АЭП: ВК, карбамазепин (КБЗ), ЛЕВ, бензобарбитал (БЗБ), окскарбазепин (ОКС), ТПМ, ЛТД, ЛКМ).

Далее выполняли оценку эффективности применения ПЕР в целом и стратифицированную оценку по вмешивающимся факторам.

На каждом временном интервале наблюдения оценивали частоту НЯ на фоне применения ПЕР и их возможную ассоциацию с использованием других АЭП.

Этические аспекты / Ethical aspects

Анализ был выполнен в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г. (Форталеа, Бразилия). В связи с ретроспективным характером работы информированного согласия пациентов не требовалось.

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистического программного обеспечения «R» версии 4.1.3 [28]. Рассчитывали экстенсивные показатели и их доверительные интервалы (ДИ). Тестирование типа распределения выполняли с помощью теста Шапиро–Уилка. Для показателей, распределенных параметрически, вычисляли средние значения и их 95-процентные ДИ. При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрическую статистику. Также рассчитывали ДИ для биномиально распределенных данных методом Уилсона. Определяли скорректированное отношение шансов (англ. adjusted odds ratio, aOR). Для изучения влияния на результаты анализа предикторов и сопутствующей лекарственной терапии проводили многофакторный анализ с использованием логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Клинико-анамнестические данные / Clinical and anamnestic data

В анализ включены данные 51 пациента с опухолью ассоциированной эпилепсией, которому в процессе наблюдения в качестве дополнительной терапии был назначен ПЕР (табл. 1). Мужчин было достоверно больше, чем женщин: 35 (67,3%) и 17 (32,7%) соответственно ($p=0,01$). Средний возраст пациентов составил 48,3 года (95% ДИ 44,7–51,9). У 31 пациента отме-

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные пациентов (n=51)

Table 1. Clinical and anamnesic data of patients (n=51)

Параметр / Parameter	Значение / Value	95% ДИ / 95% CI
Средний возраст, лет / Mean age, years	48,3	44,7–51,9
Пол, n (%) / Gender, n (%)		
мужской / male	35 (68,6)	54,9–79,7
женский / female	16 (31,4)	20,3–45,0
Длительность заболевания, n (%) / Duration of the disease, n (%)		
0–4 года / 0–4 years	26 (50,1)	37,7–64,1
5–9 лет / 5–9 years	16 (31,4)	8,2–28,0
10–14 лет / 10–14 years	5 (9,8)	2,0–15,9
15–19 лет / 15–19 years	2 (3,9)	1,1–13,2
20–25 лет / 20–25 years	2 (3,9)	1,1–13,2
Дебют заболевания с ЭП, n (%) / Disease onset with ES, n (%)	32 (60,8)	47,1–73,0
Тип опухоли, n (%) / Tumor type, n (%)		
глиобластома / glioblastoma	15 (29,4)	18,7–43,0
анapластическая астроцитомы / anaplastic astrocytoma	9 (17,7)	9,6–30,73
диффузная астроцитомы / diffuse astrocytoma	3 (5,9)	2,0–15,9
другие астроцитомы / other astrocytomas	9 (17,7)	9,6–30,3
олигодендроглиомы / oligodendroglioma	2 (3,9)	1,1–13,2
нейроцитомы / neurocytoma	1 (2,0)	0,4–10,3
метастазы / metastases	9 (17,7)	9,6–30,3
глиомы / glioma	3 (5,9)	2,0–15,9
Оперативное лечение опухоли, n (%) / Tumor surgery, n (%)	46 (90,2)	79,0–95,17
Продолжающийся рост опухоли, n (%) / Continuing tumor growth, n (%)	28 (54,9)	41,4–67,7
Химиотерапия, n (%) / Chemotherapy, n (%)	37 (72,5)	59,1–82,9
Лучевая терапия, n (%) / Radiation therapy, n (%)	37 (72,5)	59,1–82,9
Тип приступов, n (%)* / Type of seizures, n (%)*		
фокальные без нарушения сознания (сенсорные, моторные, сенсомоторные) / focal aware (sensory, motor, sensory-motor)	28 (54,9)	41,4–67,7
фокальные с нарушением сознания / focal impaired awareness	9 (17,6)	9,6–30,3
билатеральные тонико-клонические / bilateral tonic-clonic	41 (80,4)	67,5–89,0
эпилептический статус / status epilepticus	2 (3,9)	1,1–13,2
Продолжительность терапии перампанелом, n (%)** / Duration of perampanel therapy, n (%)**		
>1<3 мес / >1<3 months	51 (100,0)	
≥3<6 мес / ≥3<6 months	36 (70,6)	57,0–81,3
≥6 мес / ≥6 months	30 (58,8)	45,2–71,3

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ЭП – эпилептический приступ. * Пациенты могли иметь различные типы приступов одновременно. ** Пациенты могли быть отнесены к нескольким группам одновременно.

Note. CI – confidence interval; ES – epileptic seizure. * Patients could have different types of seizures at the same time. ** Patients could be assigned to several groups at the same time.

чался дебют заболевания в виде ЭП (60,8%; 95% ДИ 47,1–73,0).

Наиболее распространенными типами ОГМ были астроцитомы (21) и глиобластомы (15). Девять пациентов имели метастатическое поражение головного мозга. В единичных случаях встречались другие типы ОГМ.

Большинству больных (46) было выполнено хирургическое вмешательство (90,2%; 95% ДИ 79,0–95,7). Хи-

миотерапия проводилась в 37 случаях (72,5%; 95% ДИ 59,1–82,9), лучевая терапия – в 37 (75,2%; 95% ДИ 59,1–82,9). У 28 пациентов в процессе наблюдения был зафиксирован продолженный рост опухоли (54,9%; 95% ДИ 41,4–67,7).

У одного и того же пациента могли регистрироваться несколько типов приступов. ФП без нарушения сознания (сенсорные, моторные, сенсомоторные) имели 28 боль-

ных (54,9%; 95% ДИ 41,4–67,7). ФП с нарушением сознания отмечены у 9 пациентов (17,6%; 95% ДИ 9,6–30,3). У 41 больного регистрировались БТКП (80,4%; 95% ДИ 67,5–89,0). В 2 случаях (3,9%; 95% ДИ 1,1–13,2) наблюдался эпилептический статус: у 1 пациента – статус БТКП, у другого – статус ФП. АЭП, применяемые для контроля ЭП, представлены в **таблице 2**.

Большинство пациентов на момент включения в анализ принимали КБЗ и ВК, в дальнейшем проводилась коррекция антиэпилептической терапии. После начала использования ПЕР в качестве дополнительного АЭП (начиная со срока >1<3 мес) увеличилась доля больных, которым был назначен ЛЕВ. В то же время в процессе наблюдения отменены ЗСМ и ЛТД.

Таблица 2. Применяемые в исследовании антиэпилептические препараты (АЭП)

Table 2. Antiepileptic drugs (AEDs) used in the study

МНН / INN	Число пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)	95% ДИ / 95% CI
<i>До начала использования перампанела в качестве дополнительного АЭП / Before the start of using perampanel as an adjunctive AED</i>		
Карбамазепин / Carbamazepine	35 (68,6)	55,0–79,7
Вальпроевая кислота / Valproic acid	18 (35,3)	23,6–49,0
Зонисамид / Zonisamide	3 (5,9)	2,0–15,9
Окскарбазепин / Oxcarbazepine	3 (5,9)	2,0–15,9
Топирамат / Topiramate	3 (5,9)	2,0–15,9
Леветирацетам / Levetiracetam	2 (3,9)	1,1–13,2
Бензобарбитал / Benzobarbital	2 (3,9)	1,1–13,2
Ламотриджин / Lamotrigine	2 (3,9)	1,1–13,2
Лакосамид / Lacosamide	2 (3,9)	1,1–13,2
<i>Срок >1<3 мес после начала использования перампанела в качестве дополнительного АЭП / >1<3 months follow-up after the start of using perampanel as an adjunctive AED</i>		
Карбамазепин / Carbamazepine	24 (47,1)	34,1–60,5
Вальпроевая кислота / Valproic acid	18 (35,3)	23,6–49,0
Леветирацетам / Levetiracetam	11 (21,6)	12,5–34,6
Топирамат / Topiramate	3 (5,9)	2,0–15,9
Бензобарбитал / Benzobarbital	2 (3,9)	1,1–13,2
Окскарбазепин / Oxcarbazepine	2 (3,9)	1,1–13,2
Ламотриджин / Lamotrigine	1 (2,0)	0,3–10,3
Лакосамид / Lacosamide	1 (2,0)	0,3–10,3
<i>Срок ≥3<6 мес после начала использования перампанела в качестве дополнительного АЭП / ≥3<6 months follow-up after the start of using perampanel as an adjunctive AED</i>		
Карбамазепин / Carbamazepine	14 (38,9)	24,8–55,1
Вальпроевая кислота / Valproic acid	13 (36,1)	22,5–52,4
Леветирацетам / Levetiracetam	10 (27,8)	15,8–44,0
Топирамат / Topiramate	3 (8,3)	2,9–21,8
Бензобарбитал / Benzobarbital	2 (5,6)	1,5–18,1
Окскарбазепин / Oxcarbazepine	1 (2,8)	0,5–14,2
Лакосамид / Lacosamide	1 (2,8)	0,5–14,2
<i>Срок ≥6 мес после начала использования перампанела в качестве дополнительного АЭП / ≥6 months follow-up after the start of using perampanel as an adjunctive AED</i>		
Вальпроевая кислота / Valproic acid	10 (33,3)	19,2–51,2
Леветирацетам / Levetiracetam	10 (33,3)	19,2–51,2
Карбамазепин / Carbamazepine	9 (30,0)	16,7–47,9
Топирамат / Topiramate	3 (10,0)	3,5–25,6
Бензобарбитал / Benzobarbital	2 (6,7)	1,8–21,3
Окскарбазепин / Oxcarbazepine	2 (6,7)	1,8–21,3
Лакосамид / Lacosamide	1 (3,3)	0,6–16,7

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ДИ – доверительный интервал.

Note. INN – international nonproprietary name; CI – confidence interval.

На сроке наблюдения $>1<3$ мес 42 пациента принимали два АЭП (включая ПЕР), три АЭП (включая ПЕР) получали 7 больных, только 2 пациентам ПЕР был назначен четвертым препаратом. На сроке $\geq 3<6$ мес два АЭП использовали 30 пациентов, три АЭП – 4 пациента, четыре АЭП – 2 пациента. На сроке ≥ 6 мес комбинированную терапию из двух АЭП получали 24 больных, три АЭП – 5 пациентов, четыре АЭП принимал только 1 пациент (табл. 3).

Наиболее часто использовались комбинации ПЕР с КБЗ, ВК, ЛЕВ. Большинству пациентов ПЕР был назначен в ранней дополнительной терапии, т.е. вторым препаратом.

Медиана дозы ПЕР на сроке $>1<3$ мес составляла 4 мг/сут (1–3-й квартили 4 мг/сут), на сроке $\geq 3<6$ мес – 4 мг/сут (1–3-й квартили 4–6 мг/сут), на сроке ≥ 6 мес – 6 мг/сут (1–3-й квартили 4–6 мг/сут). Минимальная дозировка – 4 мг/сут, максимальная – 10 мг/сут.

Таблица 3. Применяемые в исследовании антиэпилептические препараты (АЭП) и их комбинации с перампанелом

Table 3. Antiepileptic drugs (AEDs) used in the study and their combinations with perampanel

Срок наблюдения, мес / Follow-up, months	Комбинации АЭП / AEDs combinations	Число пациентов, n / Number of patients, n
$>1<3$	КБЗ + ПЕР / CBZ + PER	18
	ВК + ПЕР / VA + PER	13
	ЛЕВ + ПЕР / LEV + PER	8
	ОКС + ПЕР / OXC + PER	2
	ТПМ + ПЕР / TPM + PER	1
	ВК + КБЗ + ПЕР / VA + CBZ + PER	2
	ВК + ЛТД + ПЕР / VA + LTG + PER	1
	ВК + ЛЕВ + ПЕР / VA + LEV + PER	1
	КБЗ + ЛЕВ + ПЕР / CBZ + LEV + PER	1
	КБЗ + ТПМ + ПЕР / CBZ + TPM + PER	1
	КБЗ + БЗБ + ПЕР / CBZ + BZB + PER	1
	КБЗ + БЗБ + ТПМ + ПЕР / CBZ + BZB + TPM + PER	1
	ВК + ЛЕВ + ЛСМ + ПЕР / VA + LEV + LSM + PER	1
$\geq 3<6$	КБЗ + ПЕР / CBZ + PER	11
	ВК + ПЕР / VA + PER	10
	ЛЕВ + ПЕР / LEV + PER	7
	ОКС + ПЕР / OXC + PER	1
	ТПМ + ПЕР / TPM + PER	1
	ВК + ЛЕВ + ПЕР / VA + LEV + PER	2
	КБЗ + БЗБ + ПЕР / CBZ + BZB + PER	1
	КБЗ + ТПМ + ПЕР / CBZ + TPM + PER	1
	КБЗ + БЗБ + ТПМ + ПЕР / CBZ + BZB + TPM + PER	1
	ВК + ЛЕВ + ЛСМ + ПЕР / VA + LEV + LSM + PER	1
≥ 6	КБЗ + ПЕР / CBZ + PER	8
	ВК + ПЕР / VA + PER	7
	ЛЕВ + ПЕР / LEV + PER	7
	ОКС + ПЕР / OXC + PER	1
	ТПМ + ПЕР / TPM + PER	1
	ВК + ЛЕВ + ПЕР / VA + LEV + PER	2
	КБЗ + ТПМ + ПЕР / CBZ + TPM + PER	1
	БЗБ + ТПМ + ПЕР / BZB + TPM + PER	1
	БЗБ + ОКС + ПЕР / BZB + OXC + PER	1
	ВК + ЛЕВ + ЛСМ + ПЕР / VA + LEV + LSM + PER	1

Примечание. КБЗ – карбамазепин; ПЕР – перампанел; ВК – вальпроовая кислота; ЛЕВ – левитирацетам; ОКС – окскарбазепин; ТПМ – топирамат; ЛТД – ламотриджин; БЗБ – бензобарбитал; ЛСМ – лакосамид.

Note. CBZ – carbamazepine; PER – perampanel; VA – valproic acid; LEV – levetiracetam; OXC – oxcarbazepine; TPM – topiramate; LTG – lamotrigine; BZB – benzobarbital; LSM – lacosamide.

Анализ влияния вмешивающихся факторов / Analysis of the effect of intervening factors

Также анализировали факторы, которые потенциально могли повлиять на результаты лечения (вмешивающиеся факторы). К потенциальным вмешивающимся факторам относили: пол, дебют заболевания с ЭП, длительность заболевания, проводимое лечение.

Фокальные приступы

В многофакторной модели независимым предиктором клинического эффекта на сроке $>1<3$ мес после начала использования ПЕР в качестве дополнительного АЭП был дебют заболевания в виде ЭП (aOR 5,18; 95% ДИ 1,44–21,41). При анализе АЭП, ассоциированных с положительным эффектом, ни один из них не продемонстрировал статистической достоверности. Таким образом, в отношении прекращения ФП на сроке $>1<3$ мес статистически значимое влияние оказывал дебют заболевания в виде ЭП.

На сроке $\geq 3<6$ мес после начала использования ПЕР в качестве дополнительного АЭП независимым предиктором эффекта терапии оставался дебют заболевания в виде ЭП (aOR 4,17; 95% ДИ 1,13–18,51). АЭП, ассоциированных с положительным эффектом, выявлено не было. Таким образом, в отношении прекращения ФП на сроке $\geq 3<6$ мес статистически значимое влияние продолжал оказывать дебют заболевания в виде ЭП.

На сроке ≥ 6 мес и более после начала использования ПЕР в качестве дополнительного АЭП значимым предик-

тором выступала химиотерапия (aOR 0,20; 95% ДИ 0,04–0,93) – она снижала вероятность эффекта, однако вероятность того, что это влияние было случайным, приближается к 5% ($p=0,048$). АЭП, ассоциированных с положительным эффектом, выявлено не было.

Билатеральные тонико-клонические приступы

В отношении БТКП оказывающих влияние предикторов клинического эффекта на сроках $>1<3$ мес, $\geq 3<6$ мес и ≥ 6 мес обнаружено не было. Ассоциированных с положительным эффектом АЭП также не выявлено.

Оценка эффективности / Efficiency assessment

Фокальные приступы

На сроке наблюдения $>1<3$ мес у 32 пациентов на момент включения в анализ имели место ФП. У 24 из них отмечался дебют заболевания в виде ЭП, т.е. имелся определенный выше значимый предиктор клинического эффекта терапии. 100-процентное отсутствие ФП было зафиксировано у 10 из 32 больных (31,2%; 95% ДИ 18,0–48,6) (рис. 1). Среди пациентов, имеющих дебют заболевания в виде ЭП, их отсутствие было зафиксировано у 9 из 24 больных (37,5%; 95% ДИ 21,2–57,3), в то время как у пациентов с дебютом заболевания без ЭП их прекращение наблюдалось только в 1 из 8 случаев (12,5%; 95% ДИ 2,2–47,1).

В целом отсутствие или 50-процентное снижение частоты ФП на сроке наблюдения $>1<3$ мес имело место у 29 из 32 пациентов (90,6%; 95% ДИ 75,8–96,8) (рис. 2).

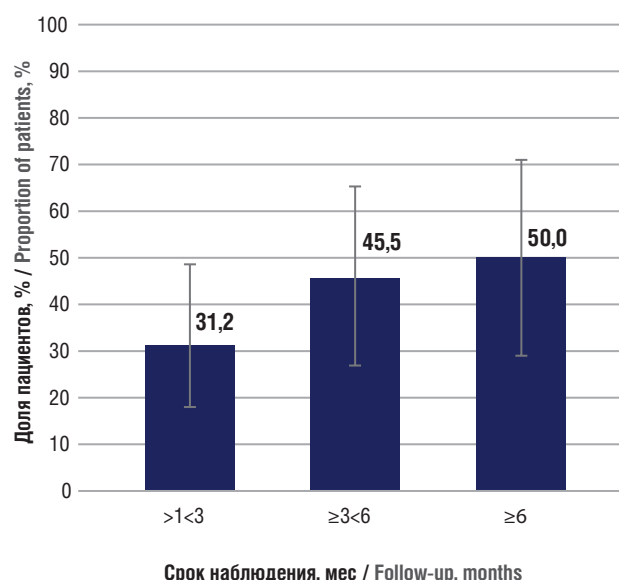


Рисунок 1. Доли пациентов, у которых в процессе наблюдения достигнуто освобождение от фокальных приступов на фоне лечения перампанелом

Figure 1. The proportions of patients taking perampanel in whom the relief from focal seizures (seizure freedom) was achieved during follow-up

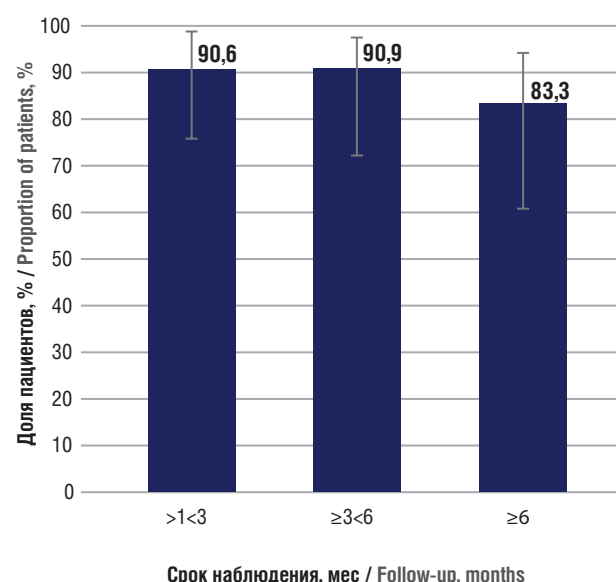


Рисунок 2. Доли пациентов, у которых в процессе наблюдения достигнуто снижение частоты фокальных приступов на 50% и более (респондеры) на фоне лечения перампанелом

Figure 2. The proportions of patients taking perampanel in whom the decrease in the frequency of focal seizures by 50% or more (responders) was achieved during follow-up

При дебюте заболевания в виде ЭП данный эффект отмечался у 22 из 24 больных (91,7%; 95% ДИ 74,2–97,7). Также 7 из 8 пациентов без дебюта с ЭП (87,5%; 95% ДИ 52,9–97,8) продемонстрировали отсутствие или снижение частоты ФП на 50% и более на данном сроке наблюдения.

На сроке наблюдения $\geq 3 < 6$ мес ФП на момент включения в анализ были диагностированы у 22 пациентов. Дебют заболевания в виде ФП отмечался у 18 больных. Прекращение ФП было зафиксировано у 10 из 22 пациентов (45,5%; 95% ДИ 26,9–65,3) (см. рис. 1), при дебюте с приступов – у 9 из 18 (50,0%; 95% ДИ 29,0–71,0), в то время как при манифестации с других проявлений – только у 1 из 4 (25,0%; 95% ДИ 4,6–69,9).

В целом на данном сроке наблюдения отсутствие или 50-процентное снижение частоты ФП зафиксировано у 20 из 22 пациентов (90,9%; 95% ДИ 72,2–97,5) (см. рис. 2), в т.ч. при дебюте с приступов – у 16 из 18 (88,9%; 95% ДИ 67,2–96,9), а также у остальных 4 пациентов без дебюта с ЭП.

На сроке наблюдения ≥ 6 мес ФП на момент включения в исследование имели место у 18 пациентов, химиотерапия была назначена 10 больным. Прекращение ФП наблюдалось у 9 из 18 пациентов (50,0%; 95% ДИ 29,0–71,0) (см. рис. 1). Среди получавших химиотерапию 100-процентное отсутствие ФП на данном сроке наблюдения отмечено у 6 из 10 пациентов (60,0%; 95% ДИ 31,3–83,2), а среди тех, кому химиотерапия не проводилась, – только у 3 из 8 больных (37,5%; 95% ДИ 13,7–69,4).

В целом отсутствие или 50-процентная редукция ФП на сроке наблюдения ≥ 6 мес имела место у 15 из 18 больных (83,3%; 95% ДИ 60,8–94,2) (см. рис. 2). Среди пациентов, подвергшихся химиотерапии, отсутствие или редукция ФП на 50% на данном сроке отмечались у 8 из 10 больных (80,0%; 95% ДИ 49,0–94,3), что было сопоставимо с показателями у пациентов без химиотерапии – 7 из 8 больных (87,5%; 95% ДИ 52,9–97,8).

Билатеральные тонико-клонические приступы

Поскольку у пациентов с БТКП не было выявлено предикторов клинической эффективности со стороны вмешивающихся факторов, анализ выполняли в общей группе.

На сроке наблюдения $>1 < 3$ мес БТКП имел 41 пациент. Прекращение БТКП было зафиксировано у 23 из них (56,1%; 95% ДИ 41,0–70,1) (рис. 3).

В целом на данном сроке наблюдения прекращение или снижение частоты БТКП на 50% и более имели место у 36 пациентов (87,8%; 95% ДИ 74,5–94,7) (рис. 4).

На сроке наблюдения $\geq 3 < 6$ мес БТКП имели 30 пациентов. Свобода от приступов зарегистрирована у 24 из них (80,0%; 95% ДИ 62,7–90,5) (см. рис. 3). Отсутствие или 50-процентная редукция БТКП отмечены на данном сроке наблюдения у 26 больных (86,7%; 95% ДИ 70,3–94,7) (см. рис. 4).

На сроке наблюдения ≥ 6 мес осталось 26 больных с БТКП. Свобода от приступов была достигнута у 23 из них (88,5%; 95% ДИ 71,0–96,0) (см. рис. 3). Отсутствие или редукция БТКП на 50% и более зарегистри-

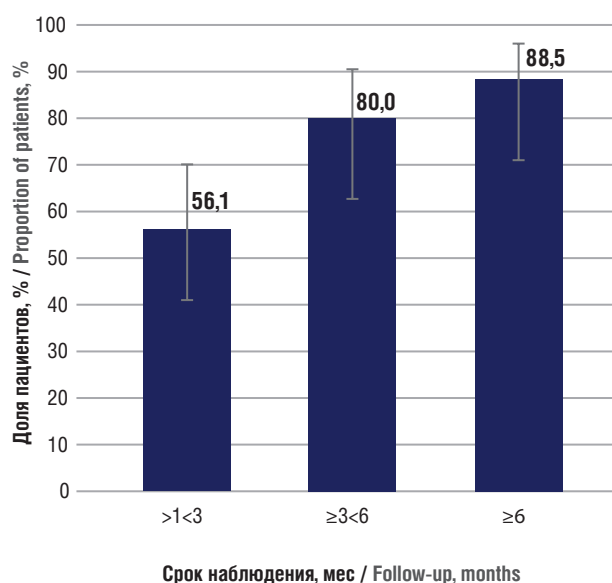


Рисунок 3. Доли пациентов, у которых в процессе наблюдения достигнуто освобождение от билатеральных тонико-клонических приступов на фоне лечения перампанелом

Figure 3. The proportions of patients taking perampanel in whom the relief from bilateral tonic-clonic seizures (seizure freedom) was achieved during follow-up

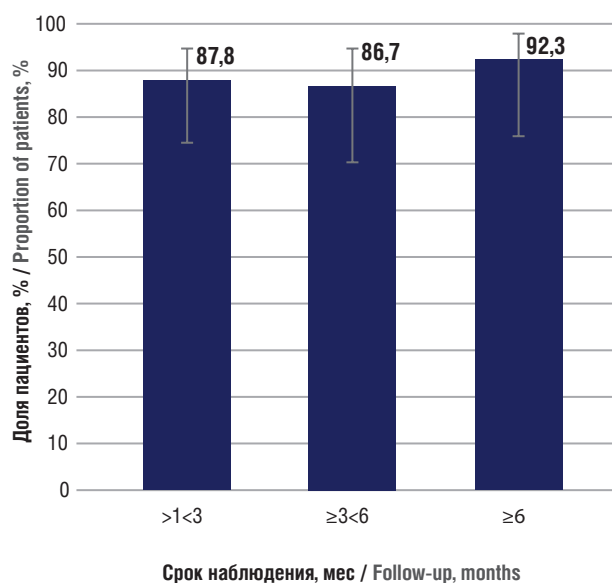


Рисунок 4. Доли пациентов, у которых в процессе наблюдения достигнуто снижение частоты билатеральных тонико-клонических приступов на 50% и более (респондеры) на фоне лечения перампанелом

Figure 4. The proportions of patients taking perampanel in whom the decrease in the frequency of bilateral tonic-clonic seizures by 50% or more (responders) was achieved during follow-up

рованы у 24 пациентов (92,3%; 95% ДИ 75,9–97,9) (см. рис. 4).

Оценка безопасности / Safety assessment

За все время наблюдения НЯ зафиксированы у 7 (13,7%) пациентов. Из 51 больного на сроке $>1<3$ мес у 2 отмечалась агрессия (3,9%; 95% ДИ 1,1–13,2). Один из 2 пациентов с агрессией также принимал ВК, другой – КБЗ. Анализ показал отсутствие ассоциации агрессии с параллельным приемом ВК (aOR 1,9; 95% ДИ 0,02–152,14; $p=1$) и КБЗ (aOR 1,1; 95% ДИ 0,01–91,0; $p=1$). Еще у 1 пациента отмечалась сонливость (2,0%; 95% ДИ 0,3–10,3). Ни в одном случае не было зарегистрировано аггравации приступов.

На сроке наблюдения $\geq 3<6$ мес из 36 пациентов, получавших ПЕР, у 1 (2,8%; 95% ДИ 0,5–14,2) имела место сонливость, не потребовавшая коррекции дозы или отмены препарата. Других НЯ не зафиксировано.

На сроке наблюдения ≥ 6 мес 30 пациентов продолжали получать ПЕР. У 1 пациента отмечено одно не уточненное НЯ, у 2 больных (6,7%; 95% ДИ 1,8–21,3) – агрессия. В одном случае пациент с агрессией параллельно принимал ВК (использовал ее и ранее; aOR 2,1; 95% ДИ 0,02–174,0; $p=0,5$), а также ЛЕВ (aOR 2,1; 95% ДИ 0,02–174,0; $p=0,5$). Во втором случае больной принимал КБЗ (aOR 2,4; 95% ДИ 0,03–205,5; $p=0,5$). Ассоциации агрессии с приемом этих препаратов не выявлено.

Анализ ассоциации данных НЯ с дозой ПЕР продемонстрировал отсутствие таковой. Ни одному пациенту не потребовалась коррекция дозы или отмена ПЕР из-за НЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В нашей работе продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость дополнительной терапии ПЕР для такой тяжелой категории больных, как пациенты с эпилепсией, ассоциированной с глиальными ОГМ и метастазами. Количество респондеров среди пациентов с ФП на разных сроках наблюдения составило 83,3–90,9%, в т.ч. 31,2–50,0% демонстрировали освобождение от ФП в процессе лечения. Среди больных с БТКП доля респондеров на разных сроках наблюдения достигала 86,7–92,3%. При этом доля пациентов, достигших освобождения от БТКП, на сроке $>1<3$ мес составила 56,1%, а в процессе наблюдения существенно возросла: до 80,0% на сроке $\geq 3<6$ мес и до 88,5% на сроке ≥ 6 мес. У 13,7% больных зарегистрированы НЯ легкой или средней степени тяжести, не требующие коррекции дозы или отмены ПЕР.

Полученные результаты оказались сопоставимыми с результатами ранее опубликованных исследований, посвященных эффективности и безопасности ПЕР в дополнительной терапии ЭП у больных со злокачественными новообразованиями головного мозга. В исследовании PERADET с участием 36 пациентов с неконтролируемыми ФП, получающих от одного до трех АЭП, включая ПЕР, через 12 мес свобода от приступов была достигнута

у 33,3%, а снижение частоты приступов на 50% и более – у 90,4% [9]. В данной работе была показана более высокая эффективность ПЕР у пациентов с нарушением экспрессии изоцитратдегидрогеназы 1 (англ. isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) и O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (англ. O-6 methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT).

Недавнее исследование в реальной клинической практике, которое провели M. Maschio et al. (2019 г.), с участием 11 пациентов с глиомой, имеющих ЭП и получающих ПЕР в дополнительной терапии по поводу неадекватного контроля ЭП или развившихся НЯ на фоне применения предшествующих АЭП, продемонстрировало ответ на терапию у 81,8% больных [29]. При этом авторы не выявили взаимосвязи с гистологией, наличием/отсутствием химиотерапии, лучевой терапии, прогрессированием заболевания, оценкой по шкале Карновского (англ. Karnofsky Performance Score, KPS), IDH1, MGMT. В нашем наблюдении выявлена взаимосвязь клинического эффекта в отношении ФП с дебютом заболевания в виде ЭП и химиотерапией, что может быть обусловлено большим, нежели в исследовании M. Maschio et al., количеством включенных пациентов.

В отечественном исследовании, выполненном А.С. Шершевером и др. в реальной клинической практике, ПЕР продемонстрировал высокую эффективность в отношении ЭП у 87 больных с метастазами в головной мозг: у всех пациентов через 6–10 сут на фоне проводимой терапии ПЕР в комбинации с другими АЭП и в монотерапии отмечено статистически значимое уменьшение частоты ЭП: сокращение приступов на 30–75% отмечено у 70% больных, у остальных – на 10–17%. В дальнейшем за весь период наблюдения при медиане выживаемости 8–13 мес частота приступов сокращалась и далее оставалась постоянной. Также авторы отметили положительную динамику в отношении тревожных расстройств в течение 30 сут приема ПЕР [30]. Данные результаты в целом сопоставимы с результатами нашего анализа, но прямое сравнение не представляется возможным вследствие различий в критериях включения (в нашем наблюдении метастазы – только один из типов опухолей) и методологии оценки эффективности. Также следует отметить, что ПЕР не зарегистрирован для применения в режиме монотерапии в Российской Федерации [31].

В нашем анализе наиболее частым НЯ была агрессия, которая в разные сроки в течение периода наблюдения отмечалась у 4 (7,8%) пациентов. Только в 1 случае зарегистрирована сонливость, не повлиявшая на дальнейшее лечение. Зависимости частоты НЯ от дозы ПЕР, а также от его комбинации с другими препаратами, выявлено не было. В ряде других работ сообщается о более высокой частоте НЯ. Так, в исследовании M. Maschio et al. (2020 г.) из 26 пациентов с опухолью-ассоциированной эпилепсией, получающих ПЕР в дополнительной терапии, НЯ развились у 4 (15,4%), при этом у 2 из них потребовалась коррекция дозы [10]. В более ранней работе тех же авторов НЯ были зарегистрированы у 2 из 11 больных, у 1 потребовалось снижение дозы [29]. В исследовании PERADET НЯ наблюдались у 30,6% пациен-

тов и, хотя ни одно из них не было тяжелым, 3 больным потребовалось прерывание лечения [9]. Возможно, это связано со скоростью титрации, поскольку ранее была продемонстрирована связь более быстрой титрации (1 нед) с развитием повышенной утомляемости и головокружения у пациентов с глиомой, получающих ПЕР в качестве дополнительного АЭП, что потребовало изменения дизайна исследования в пользу 2-недельного шага титрации [14]. Рекомендованная скорость титрации у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения ПЕР, – не чаще чем 1 раз в 2 нед. У пациентов, одновременно принимающих препараты, уменьшающие период полувыведения ПЕР (например, мощные индукторы CYP3A), следует титровать (увеличивать) дозу ПЕР не чаще чем 1 раз в 1 нед [31].

Благодарность / Acknowledgement

Авторы выражают признательность группе биостатистиков и медицинских писателей Института Превентивной и Социальной Медицины за оказанную помощь в анализе и интерпретации данных, полученных в ходе работы.

ЛИТЕРАТУРА:

- Glantz M.J., Cole B.F., Forsyth P.A., et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. 2000; 54 (10): 1886–93. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.10.1886>.
- Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl. 9): 97–104. <https://doi.org/10.1111/epi.12452>.
- Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2012; 10 (2): 124–33. <https://doi.org/10.2174/157015912800604470>.
- Maschio M., Sperati F., Dinapoli L., et al. Weight of epilepsy in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2014; 118 (2): 385–93. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1449-7>.
- Bromfield E.B. Epilepsy in patients with brain tumors and other cancers. *Rev Neurol Dis*. 2004; 1 (Suppl. 1): S27–33.
- Chaichana K.L., Parker S.L., Olivi A., Quiñones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009; 111 (2): 282–92. <https://doi.org/10.3171/2009.2.JNS081132>.
- Sizoo E.M., Braam L., Postma T.J., et al. Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro Oncol*. 2010; 12 (11): 1162–6. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop045>.
- Lange F., Weßlau K., Porath K., et al. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*. 2019; 14 (2): e0211644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211644>.
- Coppola A., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel confirms to be effective and well-tolerated as an add-on treatment in patients with brain tumor-related epilepsy (PERADET Study). *Front Neurol*. 2020; 11: 592. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00592>.
- Maschio M., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: observational pilot study. *Brain Behav*. 2020; 10 (6): e01612. <https://doi.org/10.1002/brb3.1612>.
- Лебедева А.В., Бурд С.Г., Власов П.Н. и др. Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (3): 286–304. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099>.
- Maschio M., Aguglia U., Avanzini G., et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci*. 2019; 40 (10): 2217–34. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04025-9>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Выполненное в условиях реальной клинической практики наблюдение подтвердило высокую эффективность и безопасность применения ПЕР в качестве дополнительной терапии ЭП, ассоциированных с глиальными ОГМ и метастазами. В целом за период наблюдения ≥ 6 мес из 51 пациента респондерами явились 48 (94,1%), при этом у 36 из них (70,6%) зафиксирован полный клинический ответ (прекращение ЭП). НЯ возникли у 7 (13,7%) больных, но ни в одном случае не потребовалось корректировать дозу или прекращать терапию ПЕР.

Полученные результаты можно объяснить уникальным механизмом действия ПЕР, благоприятным профилем безопасности и низким потенциалом лекарственных взаимодействий, в т.ч. с противоопухолевыми препаратами. В многофакторной модели продемонстрировано, что предикторами клинического эффекта выступают дебют заболевания в виде ЭП, а также проведение химиотерапии у пациентов с ФП. Необходимы более масштабные исследования, которые позволят расширить понимание механизма действия ПЕР в отношении ЭП, ассоциированных с ОГМ, и возможной синергии с другими АЭП.

- Stec N.E., Walbert T. Neuro-oncology and supportive care: the role of the neurologist. *Neurol Sci*. 2022; 43 (2): 939–50. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05862-3>.
- Dunn-Pirio A.M., Woodring S., Lipp E., et al. Adjunctive perampanel for glioma-associated epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018; 10: 114–7. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.09.003>.
- Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., et al. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (16): 1751–64. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1392509>.
- Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol*. 2010; 97 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9990-5>.
- Armstrong T.S., Grant R., Gilbert M.R., et al. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol*. 2016; 18 (6): 779–89. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov269>.
- Wirsching H.G., Weller M. Does neuronal activity promote glioma progression? *Trends Cancer*. 2020; 6 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.11.002>.
- Tatsuoka J., Sano E., Hanashima Y., et al. Anti-tumor effects of perampanel in malignant glioma cells. *Oncol Lett*. 2022; 24 (6): 421. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13541>.
- Ishiyuchi S., Yoshida Y., Sugawara K., et al. Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *J Neurosci*. 2007; 27 (30): 7987–8001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2180-07.2007>.
- Buckingham S.C., Campbell S.L., Haas B.R., et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*. 2011; 17 (10): 1269–74. <https://doi.org/10.1038/nm.2453>.
- Омельяновский В.В., Максимкина Е.А., Ивахненко О.И. и др. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ № 871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 113–23. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032>.
- Колбин А.С., Гомон Ю.М., Касимова А.Р. и др. Реальная практика

- проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокочастотных нозологий. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (1): 87–105. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107>.
24. Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (3): 380–9. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.120>.
 25. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
 26. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 531–42. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>.
 27. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6–25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
 28. The R Project for Statistical Computing. URL: <https://www.R-project.org> (дата обращения 10.11.2022).
 29. Maschio M., Pauleto G., Zarabla A., et al. Perampanel in patients with brain tumor-related epilepsy in real-life clinical practice: a retrospective analysis. *Int J Neurosci*. 2019; 129 (6): 593–7. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1555160>.
 30. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Бенцион Д.П. и др. Противозепилептические препараты в лечении структурной эпилепсии у пациентов с метастазами в головной мозг: комбинированный подход. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (1): 15–27. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.065>.
 31. Общая характеристика лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел). ЛП-№(000644)-(PF-RU) от 24.03.2022.
 1. Glantz M.J., Cole B.F., Forsyth P.A., et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. 2000; 54 (10): 1886–93. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.10.1886>.
 2. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl. 9): 97–104. <https://doi.org/10.1111/epi.12452>.
 3. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2012; 10 (2): 124–33. <https://doi.org/10.2174/157015912800604470>.
 4. Maschio M., Sperati F., Dinapoli L., et al. Weight of epilepsy in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2014; 118 (2): 385–93. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1449-7>.
 5. Bromfield E.B. Epilepsy in patients with brain tumors and other cancers. *Rev Neurol Dis*. 2004; 1 (Suppl. 1): S27–33.
 6. Chaichana K.L., Parker S.L., Olivi A., Quiñones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009; 111 (2): 282–92. <https://doi.org/10.3171/2009.2.JNS081132>.
 7. Sizoo E.M., Braam L., Postma T.J., et al. Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro Oncol*. 2010; 12 (11): 1162–6. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop045>.
 8. Lange F., Weßlau K., Porath K., et al. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*. 2019; 14 (2): e0211644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211644>.
 9. Coppola A., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel confirms to be effective and well-tolerated as an add-on treatment in patients with brain tumor-related epilepsy (PERADET Study). *Front Neurol*. 2020; 11: 592. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00592>.
 10. Maschio M., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: observational pilot study. *Brain Behav*. 2020; 10 (6): e01612. <https://doi.org/10.1002/brb3.1612>.
 11. Lebedeva A.V., Burd S.G., Vlasov P.N., et al. Treatment of epilepsy associated with primary and metastatic brain tumors. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniia / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (3): 286–304 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099>.
 12. Maschio M., Aguglia U., Avanzini G., et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci*. 2019; 40 (10): 2217–34. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04025-9>.
 13. Stec N.E., Walbert T. Neuro-oncology and supportive care: the role of the neurologist. *Neurol Sci*. 2022; 43 (2): 939–50. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05862-3>.
 14. Dunn-Pirio A.M., Woodring S., Lipp E., et al. Adjunctive perampanel for glioma-associated epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018; 10: 114–7. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.09.003>.
 15. Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., et al. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (16): 1751–64. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1392509>.
 16. Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol*. 2010; 97 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9990-5>.
 17. Armstrong T.S., Grant R., Gilbert M.R., et al. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol*. 2016; 18 (6): 779–89. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov269>.
 18. Wirsching H.G., Weller M. Does neuronal activity promote glioma progression? *Trends Cancer*. 2020; 6 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.11.002>.
 19. Tatsuoka J., Sano E., Hanashima Y., et al. Anti-tumor effects of perampanel in malignant glioma cells. *Oncol Lett*. 2022; 24 (6): 421. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13541>.
 20. Ishiuchi S., Yoshida Y., Sugawara K., et al. Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *J Neurosci*. 2007; 27 (30): 7987–8001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2180-07.2007>.
 21. Buckingham S.C., Campbell S.L., Haas B.R., et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*. 2011; 17 (10): 1269–74. <https://doi.org/10.1038/nm.2453>.
 22. Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I., et al. Improvements to the formation of lists of drugs for medical use: analysis of changes in the Government Decree no. 871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMACOЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2020; 13 (2): 113–23 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032>.
 23. Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Kasimova A.R., et al. The real practice of clinical and economic research of drugs included in the Federal Program of High-Cost Nosologies. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMACOЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2022; 15 (1): 87–105 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.107>.
 24. Novoderezhkina E.A., Zyryanov S.K. The role of real world data and real world evidence in health technology assessment. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMACOЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2022; 15 (3): 380–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.120>.
 25. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
 26. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 531–42. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>.

27. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., et al. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (1): 6–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
28. The R Project for Statistical Computing. Available at: <https://www.R-project.org> (accessed 10.11.2022).
29. Maschio M., Pauleto G., Zarabla A., et al. Perampanel in patients with brain tumor-related epilepsy in real-life clinical practice: a retrospective analysis. *Int J Neurosci*. 2019; 129 (6): 593–7. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1555160>.
30. Shershever A.S., Lavrova S.A., Bentsion D.L., et al. Antiepileptic drugs in treating structural epilepsy of patients with metastatic brain cancer: a combination approach. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (1): 15–27 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.065>.
31. General characteristics of Fycompa® (perampanel). LP-No. (000644)-(RG-RU) from 24.03.2022.

Сведения об авторах

Самсонова Галина Геннадьевна – врач невролог-эпилептолог ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» (Калининград, Россия), главный эпилептолог МЗ Калининградской области.

Жидкова Ирина Александровна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: Irina.zhidkova@gmail.com.

About the authors:

Galina G. Samsonova – MD, Neurologist, Epileptologist, Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region (Kaliningrad, Russia), Chief Epileptologist of the Ministry of Health of the Kaliningrad Region.

Irina A. Zhidkova – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). E-mail: Irina.zhidkova@gmail.com.