

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

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Спецвыпуск



Лечение пациентов
с неконтролируемой эпилепсией.
Мы можем сделать больше?

Перампанел: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия



Филип Н. Патсалос

Профессор

Руководитель отдела клинической фармакологии и терапии Университетского колледжа Лондонского Института неврологии

Терапевтические свойства лекарства прямо зависят от его фармакокинетических показателей и свойств, в т.ч. скорости и степени всасывания, распределения, связывания с белками крови, метаболизма и выведения. Также следует учитывать способность препарата вызывать лекарственные взаимодействия или подвергаться им. В данном разделе рассматриваются фармакокинетика и лекарственные взаимодействия перампанела.

Фармакокинетика перампанела

Всасывание и распределение. После перорального приема перампанел быстро всасывается (T_{max} 0,25-2,0 часа), биодоступность составляет ~100%. Пресистемный метаболизм препарата является незначительным и объем распределения у взрослых равен 1,1 л/кг. Связывание с белками плазмы крови, в основном с альбумином, составляет ~95%. Одновременный прием пищи не влияет на степень всасывания, но влияет на скорость всасывания так, что C_{max} снижается

на 40%, а T_{max} удлиняется на 2 ч. После приема здоровыми добровольцами в дозах 2-12 мг перампанел имеет линейную фармакокинетiku, и равновесная концентрация в крови достигается в течение 14 дней [1,2,3,6].

Метаболизм. Перампанел в значительной степени (на 98%) метаболизируется в печени, в основном путем окисления изоферментом 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4) с последующей глюкуронизацией; в этот процесс также может вносить вклад CYP3A5. Выявлены различные метаболиты, из которых основными являются гидроксированный перампанел и различные глюкуроновые конъюгаты [1,2,3,6].

Выведение. Период полувыведения перампанела в плазме крови взрослых здоровых добровольцев после однократного приема колеблется в пределах 53-123 ч, а после многократного приема – в пределах 72-130 ч, соответственно расчетный средний период полувыведения в плазме крови равен 105 ч. Противозепилептические препараты, являющиеся индукторами ферментов печени (например, карбамазепин), могут усиливать метаболизм перампанела так, что период его полувыведения может уменьшиться до ~25 часов. Только ~2% принятой дозы выводится в виде неизмененного перампанела с мочой, а ~70% выводится с калом в виде различных метаболитов [1,2,3,6].

Лекарственные взаимодействия перампанела

Для новых регистрируемых противозепилептических препаратов важно знать их способность взаимодействовать с другими препаратами этой группы, так как все новые противозепилептические препараты, по крайней мере, сначала регистрируются как средства дополнительной терапии. Кроме того, важно знать, будет ли новый противозепилептический препарат взаимодействовать с лекарствами, применяемыми для лечения других заболеваний [4,5].

Данные *in vitro* позволяют предположить, что в клинически значимых концентрациях перампанел вряд ли будет вызывать фармакокинетическое взаимодействие, поскольку он не является ни активным ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома или уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераз (УГТ). Однако, поскольку перампанел метаболизируется, главным образом, легко активируемым и легко ингибируемым изоферментом CYP3A4, то на его метаболизм могут воздействовать препараты, влияющие на активность этого фермента [1,2,3,6]. Извест-

Взаимодействие с ПЭП: влияние на перампанел	Рекомендуемые действия
Карбамазепин, окскарбазепин, топирамат и фенитоин могут усиливать метаболизм перампанела за счет действия на CYP3A4 и могут снижать концентрацию перампанела в плазме крови	Дозу перампанела следует подбирать, исходя из клинического эффекта, независимо от сопутствующего применения других ПЭП. Если больному, находящемуся в стабильном состоянии на фоне применения перампанела, нужно одновременно назначить активатор CYP3A4, то важно увеличить дозу перампанела для поддержания его противосудорожного действия.
Вальпроевая кислота, зонисамид, клобазам, клоназепам, ламотриджин, леветирацетам, примидон и фенобарбитал не влияют на фармакокинетику перампанела	Коррекции дозы не требуется
Взаимодействие с ПЭП: влияние перампанела	Рекомендуемые действия
Перампанел может усиливать выведение вальпроевой кислоты, карбамазепина, клобазамы и ламотриджина на <10%	Эти взаимодействия наблюдаются при дозе перампанела 12 мг/сут. У большинства больных это небольшое изменение не имеет клинического значения.
Перампанел может ослаблять выведение окскарбазепина и увеличивать его концентрацию в плазме крови на 35%	Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно, так как концентрацию фармакологически активного метаболита окскарбазепина – 10-гидроксикарбазепина не измеряли
Взаимодействие с другими группами препаратов: влияние на перампанел	Рекомендуемые действия
Кетоконазол: этот противогрибковый препарат тормозит метаболизм перампанела за счет действия на CYP3A4 и увеличивает среднее значение пика плазменной концентрации (ППК) перампанела на 20%	По возможности следует избегать применения ингибиторов CYP3A4. После начала приема кетоконазола дозу перампанела следует уменьшить. Однако важно не забыть вновь увеличить дозу после завершения противогрибковой терапии
Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) не влияют на фармакокинетику перампанела	Коррекция дозы не требуется
Взаимодействие с другими группами препаратов: влияние перампанела	Рекомендуемые действия
Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК): перампанел в дозе 12 мг/сут. снижает ППК левоноргестрела на 40%. Фармакокинетика этинилэстрадиола не изменяется	В дозах 8 мг и меньше перампанел не взаимодействует с КПК. При более высоких дозах перампанела рекомендуется применять дополнительные, негормональные методы контрацепции.
Леводопа: перампанел не влияет на фармакокинетику леводопы	Коррекция дозы не требуется

Таблица 1. Резюме фармакокинетических взаимодействий перампанела и рекомендуемые действия. Адаптировано из: Patsalos P.N. 2013a и Patsalos P.N. 2013b.

ные в настоящее время фармакокинетические взаимодействия перампанела суммированы в таблице 1.

Дозировка

Перампанел выпускается в таблетках 2, 4, 6, 8, 10 и 12 мг и фармакокинетика имеет большое значение при его применении. Линейность фармакокинетики перампанела позволяет предсказать эффект при титровании и коррекции дозы. То, что равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 14 дней, означает, что при любой конкретной дозе можно ожидать относительно быстрого достижения оптимального терапевтического эффекта. Перампанел, благодаря длительному периоду полувыведения, можно принимать 1 раз в день с пищей или без нее, что упрощает применение и также может улучшать соблюдение пациентами назначенного лечения. Уменьшение периода полувыведения перампанела при его применении одновременно с противосудорожными препаратами – индукторами CYP3A4 (например, карбамазепином, окскарбазепином, фенитоином, топираматом в дозе более 200 мг/сут.) [6] может являться клиническим преимуществом, так как при любой конкретной дозе перампанела равновесная концентрация вещества в крови будет достигаться раньше, соответственно дозу можно титровать быст-

рее и можно быстрее добиться оптимального терапевтического эффекта; дозу перампанела всегда следует титровать, исходя из клинического эффекта. Если в клинических условиях пациент уже принимает перампанел, и ему нужно дополнительно назначить индуктор CYP3A4, то потребуются увеличить дозу перампанела для поддержания его противосудорожного эффекта.

Литература:

1. Fuseum E., Templeton D., Hussein Z. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Perampanel in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsy Currents*. 2011; 11 (1): Abs 1.264.
2. Hussein Z., Critchley D., Ferry J., Laurenza A. Population Pharmacokinetics of Perampanel, a Selective, Non-competitive AMPA Receptor Antagonist, in Patients with Refractory Partial Onset Seizures Participating in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study. *Epilepsia*. 2011; 52 (6): 248-9.
3. Laurenza A., Ferry J., Hussein Z. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Perampanel: APooled Analysis From Three Phase III Trials. *Epilepsy Currents*. 2012; 12 (1): 216-7.
4. Patsalos P.N. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) – Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013a; 52: 927-966.
5. Patsalos P.N. Drug Interactions with the Newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-epilepsy Disorders. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013b; 52: 1045-1061.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа РУ ЛП 002200 от 23.08.2013.

Заключение

Белоусова Елена Дмитриевна

Доктор медицинских наук, профессор

Заслуженный врач Российской Федерации

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

Перампанел был зарегистрирован в Европе и США в 2012 г., в России – в 2013 г. в качестве препарата для дополнительной терапии парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без у пациентов старше 12 лет [1]. Перампанел обладает новым механизмом действия и является единственным на сегодняшний день антиэпилептическим препаратом, селективно действующим на AMPA-рецептор. Перампанел подавляет быструю глутаматергическую передачу импульсов на постсинаптическом уровне. Это может объяснять его эффективность у пациентов без ответа на предшествующую терапию ПЭП. Перампанел имеет простую схему титрации: начальная доза – 2 мг в сут. с последующей титрацией шагом 2 мг в неделю у пациентов, одновременно принимающих фермент-индуцирующие ПЭП, и шагом 2 мг в две недели у пациентов, не принимающих фермент-индуцирующие ПЭП. Перампанел характеризуется длительным периодом полувыведения (105 ч), что позволяет принимать его

1 раз в сут., а также быть уверенным в том, что если пациент случайно пропустит прием препарата, терапевтический эффект будет поддерживаться до следующей дозы [1]. Простой прием один раз в сутки и широкий диапазон дозировок препарата упрощает титрацию, в то время как возможность приема на ночь минимизирует потенциальное влияние на головокружение, являющееся одним из частых побочных эффектов препарата.

Проведенные международные исследования, а также личный опыт автора позволяют утверждать, что перампанел в дозах от 4 до 12 мг в сутки является эффективным и хорошо переносимым противоэпилептическим препаратом, значительно уменьшающим частоту парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без у большого процента пациентов с резистентной фокальной эпилепсией. Побочные эффекты перампанела носят дозозависимый характер и редко приводят к его отмене [2]. Предполагается, что частоту и выраженность большинства побочных эффектов можно уменьшить за счет снижения скорости титрации. Удобный режим приема (один раз в сут. за 30 мин. до сна) и наращивание дозы (по 2 мг, не чаще, чем 1 раз в нед.), благоприятный фармакокинетический профиль препарата делают его незаменимым в лечении подростков старше 12 лет и взрослых с фокальной резистентной эпилепсией.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа РУ ЛП 002200 от 23.08.2013.
2. Steinhoff B.J. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 54 (8): 1481-9.

Клинический опыт применения перампанела в Германии и Австрии

Профессором Штейнхоффом из эпилептического центра Кель-Корк и его коллегами (9 медицинских центров Германии и Австрии) изучался ответ на вспомогательную терапию перампанелом у пациентов с парциальной эпилепсией старше 12 лет.

В исследование были включены данные 281 пациента, 46% из них были мужчинами (n=129) и 54% женщинами (n=152). Средний возраст составил 39 лет (от 12 до 84 лет). До добавления перампанела 44 пациента (16%) получали один препарат, 124 пациента (43%) – два ПЭП, 62 пациента (22%) – три ПЭП, оставшийся 51 пациент (18%) получал 4 базовых ПЭП. Через 6 мес. 169 из них продолжали получать перампанел, таким образом, процент удержания на перампанеле составил 60. У 48% пациентов частота сложных парциальных приступов снизилась на 50% и более, у 14,5% пациентов данные типы приступов перестали регистрироваться. Схожие цифры наблюдались и в отношении приступов с вторичной генерализацией: процент респондеров 57, у 32% пациентов вторично-генерализованные приступы не регистрировались. Если рассматривать все типы парциальных приступов, то

процент респондеров составил 50. Доля пациентов без приступов составила 15%. У пациентов, не испытывающих приступов, средняя доза перампанела равнялась 8,7 мг (в интервале от 2 до 15 мг). У большинства пациентов (45%) доза составила 8 мг. Общая частота нежелательных явлений составила 52,0%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были сонливость (24,6%) и головокружение (19,6%), за ними следовали нарушение координации (3,9%), агрессия (2,8%), тошнота (2,5%) и раздражительность (2,1%). Вероятность развития нежелательных явлений не имела четкой взаимосвязи с применяемой дозой препарата. Лучший уровень переносимости наблюдался у пациентов, получавших один или два базисных ПЭП. В этой группе нежелательные явления отмечались у 46% пациентов. Если пациенты получали более двух ПЭП, то побочные эффекты развивались в 74% случаев.

Литература:

1. Steinhoff B.J. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.* 2014 Jul; 108 (5): 986-8.