

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

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

Белоусова Е.Д.

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава РФ

Резюме: исследовалась эффективность и переносимость нового антиэпилептического препарата (АЭП) перампанела в качестве дополнительной терапии в лечении резистентной парциальной эпилепсии у подростков. Представленные данные являются частью международного (мирового) рандомизированного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с длительной фазой открытого наблюдения. Материалы и методы. В исследование было включено 26 подростков в возрасте от 12 до 18 лет, которые до этого безуспешно получали другие АЭП (от 1 до 3) с разными типами парциальных приступов, включая вторично-генерализованные. Пациенты были рандомизированы либо в группу плацебо ($n=9$), либо в группу перампанела (дозы 2, 4, 8 и 12 мг в сутки однократно). После завершения двойной слепой фазы пациенты переводились в открытую фазу и доза препарата при необходимости титровалась до 12 мг в сутки. Результаты. Перампанел в суточных дозах 4, 8 и 12 мг оказался эффективнее плацебо в сокращении числа приступов ($-17,24$, $4,51$ и $-24,89\%$ соответственно). Эффективность стала более очевидной в открытой фазе исследования – к 78-й неделе исследования все 23 (100%) пациента, участвующие в открытой фазе, дали снижение частоты приступов на 50% и более. Перампанел был эффективен при всех типах приступов, максимальная эффективность отмечалась при вторично-генерализованных приступах. Побочные эффекты отмечались у 8 из 26 (47,1%) пациентов (на плацебо – у 4 из 9 (44,4%)). В открытой фазе частота побочных эффектов составила 69,6% (у 16 из 23 пациентов). Наиболее частыми ($\leq 11,8\%$) побочными эффектами были

сонливость, головокружение и агрессия. Большинство побочных эффектов были легкими или средней степени тяжести. Не было замечено значимых изменений со стороны внутренних органов, биохимических и гематологических параметров, а также показателей ЭКГ. Заключение. Перампанел (новый АЭП с уникальным механизмом действия и благоприятным фармакологическим профилем) у подростков с резистентной фокальной эпилепсией является эффективным и хорошо переносимым.

Ключевые слова: перампанел, эффективность, переносимость, подростки, парциальная эпилепсия.

В течение последних 10 лет значительно увеличилось число антиэпилептических препаратов (АЭП), многие из которых с успехом применяются в лечении эпилепсии у детей и взрослых. Тем не менее, несмотря на увеличение числа АЭП, процент фармакорезистентных пациентов (тех, у кого не удается добиться прекращения эпилептических приступов) практически не изменяется и колеблется в пределах от 20 до 40% [2]. Поэтому постоянно создаются и апробируются новые АЭП. Новые антиэпилептические препараты должны обладать более простым режимом применения, меньшим влиянием на концентрацию в крови других препаратов, лучшей переносимостью. Особенно важным является появление препаратов с новым механизмом действия [2]. Если новый АЭП обладает уникальным механизмом действия, это является его большим преимуществом по сравнению с уже применяющимися препаратами. Дело в том, что патогенез эпилепсии сложен и насчитывает достаточно много разных механизмов развития эпилептических приступов [1]. А число механиз-

мов действия уже известных антиэпилептических препаратов довольно ограничено и сводится к нескольким группам механизмов: модификации функционирования вольтажзависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов, воздействие на внутрисинаптическую передачу гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и связывание пресинаптического протеина SV2 [4]. Появление каждого нового АЭП с уникальным механизмом действия вызывает большой интерес у эпилептологов, так как с его помощью можно добиться прекращения приступов или существенно уменьшения их числа даже у тех пациентов, которые до этого безуспешно применили от 2 до 5 АЭП [8]. Особенно важно, если этот новый АЭП регистрируется по педиатрическим показаниям, так как многие «новые» АЭП этих показаний не имеют.

Именно поэтому с большим интересом были встречены результаты двойных слепых исследований по эффективности и переносимости нового АЭП – перампанела (торговое название – Файкомпа, компания Эйсай Лтд, Великобритания) в качестве дополнительного препарата в лечении фармакорезистентной парциальной эпилепсии у подростков и взрослых. Перампанел является избирательным (селективным) неконкурентным антагонистом AMPA-рецепторов, мишень его действия – постсинаптическая передача глутамата. Хорошо известно, что глутамат является ключевым звеном в развитии и распространении гиперсинхронного эпилептического разряда нейронов [5]. Исследования эффективности и переносимости перампанела носили международный (мировой) характер и Российская Федерация принимала в них активное участие [5,7,9]. Ниже мы останавливаемся только на той части исследований, которая посвящена российским подросткам с фармакорезистентной эпилепсией.

Целью исследования являлось изучение эффективности и переносимости перампанела в качестве дополнительного АЭП у подростков с фармакорезистентной парциальной эпилепсией, страдающими парциальными приступами с вторичной генерализацией и без нее.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 12 до 18 лет с диагнозом эпилепсии с парциальными приступами с вторичной генерализацией или без нее (приступы классифицировались в соответствии с Международной классификацией эпилептических приступов 1981 г.). Эпилепсия не носила прогрессирующего характера. Контроль над эпилептическими приступами отсутствовал, несмотря на применение по меньшей мере двух антиэпилептических препаратов в течение последних двух лет болезни. У пациентов отмечалось пять и более эпилептических приступов в пре-рандомизационную фазу (шесть недель), документированных в дневнике приступов. Регистрировались простые пар-

циальные приступы с двигательными симптомами, сложные парциальные приступы и сложные парциальные приступы с вторичной генерализацией. Наличие простых парциальных приступов без моторных проявлений было критерием исключения из исследования. Пациенты получали стабильные дозы одного, двух, максимум трех других АЭП, их доза не изменялась, по крайней мере, за 1 месяц до первого визита и во время всего исследования. Пациенты ранее не участвовали в других исследованиях перампанела, у них не было синдрома Леннокса-Гасто и психогенных приступов в анамнезе, отсутствовала серьезная соматическая патология, которая могла повлиять на результаты исследования, клинически значимые изменения ЭКГ, включая пролонгированный интервал QT, и активно текущие заболевания печени.

Дизайн исследования. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Минздрава Российской Федерации и локальными этическими комитетами центров, участвовавших в исследовании. Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследование носило проспективный рандомизированный двойной слепой, плацебо-контролируемый характер и состояло из трех фаз: пре-рандомизации, фазы двойного слепого испытания и фазы изучения отдаленных результатов. В течение шести недель фазы пре-рандомизации родителей пациентов просили делать записи о частоте и характере эпилептических приступов и фиксировать их в дневнике. Пациентов, которые имели требуемый минимум количества приступов, несмотря на принимаемые антиэпилептические препараты, включали в фазу двойного слепого испытания и рандомизировали в четыре группы режимов лечения (плацебо, 2, 4, и 8 мг перампанела в сутки). Двойная слепая фаза испытания включала 6-недельный период корректировки (титрования) дозы, за которым следовал 13-недельный период приема стабильной поддерживающей дозы, в течение которого пациенты продолжали получать те дозы препарата, которых они достигли в конце периода титрования дозы перампанела. Пациенты получали перампанел (в 1 таблетке 2 мг) один раз в сутки за 30 минут до сна, доза наращивалась на 2 мг 1 раз в неделю. Далее пациенты переходили в открытую фазу, которая состояла из двух частей – 16-недельного конверсионного периода (в который осуществлялся переход с плацебо на препарат) и 256-недельного периода приема поддерживающих доз. В последнем периоде определялась хроническая эффективность и переносимость препарата.

Критерии эффективности. Первичным критерием оценки эффективности являлось уменьшение частоты приступов на препарате по сравнению с плацебо в первые 28 дней поддерживающей дозы по сравнению с частотой приступов в фазы пре-рандомизации. Вторичным критерием оценки эффективности являлся процент пациентов, ответивших на препарат

Параметры	Плацебо (N=9) n %	Перампанел				Объединенные данные (N=26) n (%)
		2 мг (N=5) n (%)	4 мг (N=4) n (%)	8 мг (N=5) n (%)	12 мг (N=3) n (%)	
Средний возраст	14,1 (1,24)	15,0 (1,58)	15,5 (1,73)	15,4 (1,95)	15,7 (1,15)	15,0 (1,48)
Мужчины	8 (88,9)	3 (60,0)	3 (75,0)	4 (80)	2 (66,7)	20 (76,9)
Женщины	1 (11,1)	2 (40,0)	1 (25,0)	1 (20,0)	1 (33,3)	6 (23,1)
Раса европеоидная	9 (100)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	3 (100)	26 (100)
Средняя масса тела	56,63 (14,203)	66,38 (25,904)	44,33 (16,647)	56,80 (14,412)	53,33 (13,013)	56,27 (17,218)

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов и дозы перампанела (мг в сутки) у российских подростков в двойной слепой фазе исследования.

(так называемых «респондеров»). Под пациентом, ответившим на препарат, подразумевался пациент, у которого наблюдалось сокращение числа приступов на 50% и более в период поддерживающей дозы. Дополнительно определялся процент пациентов, у которых полностью прекратились приступы.

Безопасность препарата оценивалась на основании активных жалоб самого пациента и его родителей, а также на основании исследования соматического и неврологического статуса пациентов, динамических ЭКГ, отклонений в лабораторных анализах (клиническом анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови). Побочные реакции в дальнейшем анализировались по органам и системам, степени их серьезности. Особое внимание уделялось тем случаям, когда побочная реакция (реакции) приводила к прерыванию лечения, последние случаи выделялись и анализировались отдельно.

Результаты исследования

В исследование по эффективности и переносимости перампанела было включено 26 пациентов подросткового возраста с фармакорезистентной парци-

альной эпилепсией; 9 из них получали плацебо, 17 пациентов получали перампанел. Демографические данные пациентов и суточные дозы перампанела приведены в таблице 1. Из таблицы следует, что в популяции исследования преобладали юноши, но группы пациентов, принимавших плацебо и препарат, были сопоставимы по основным демографическим показателям.

Эффективность перампанела. Средние показатели снижения частоты приступов в течение 28-дневной двойной слепой фазы исследования в сравнении с уровнем до рандомизации при анализе российских пациентов подросткового возраста проявлялись более выражено лишь в группе больных, которые принимали дозу 4 мг перампанела по сравнению с контролем. Различия по сравнению с использованием плацебо составляли в среднем 13,36%, -17,24%, 4,51%, и -24,89% в группах, где применялись дозы 2, 4, 8 и 12 мг соответственно. Кроме того, следует отметить, что средняя частота приступов при использовании поддерживающей дозы в течение 28 дней при анализе полной выборки всей обследованной популяции достоверно снижалась лишь в группе, где

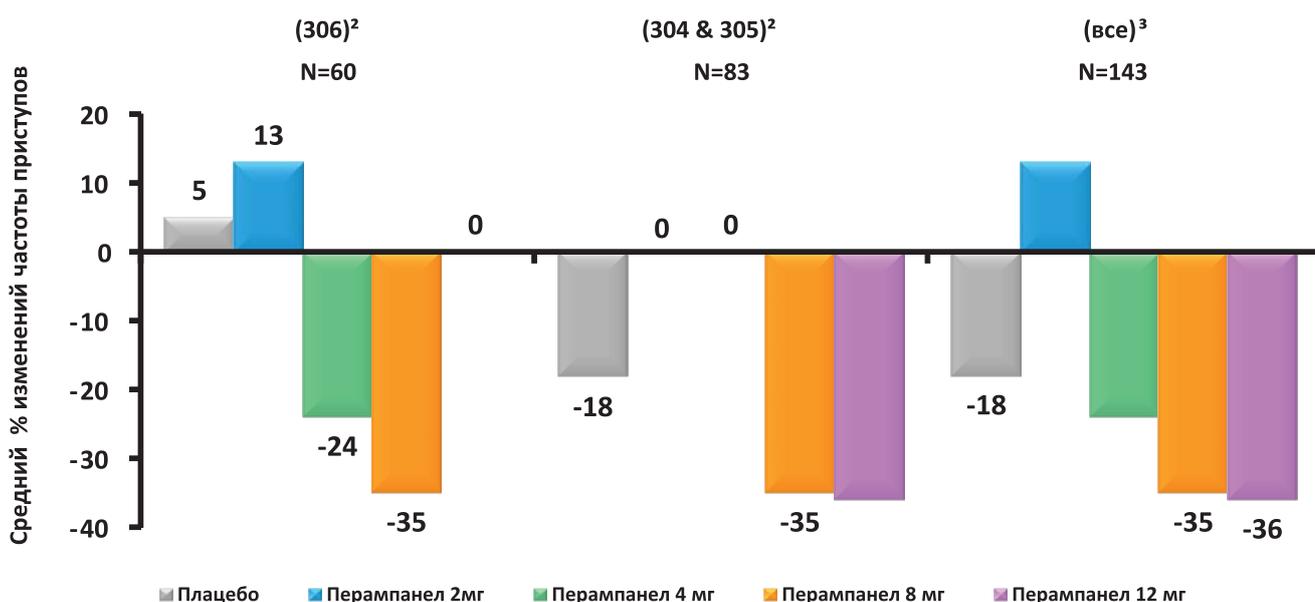


Рисунок 1. Изменения частоты приступов по сравнению с основной фазой (средний процент изменений частоты приступов по сравнению с 28 днями наблюдения) в общей популяции подростков с рефрактерной эпилепсией, по данным исследований 304,305 и 306 (n=143).

принималась доза 4 мг по сравнению с исходными показателями (-22,87%). Важно отметить, что объемы выборки в этом исследовании были небольшими, поэтому не было получено статистической достоверности в анализе снижения частоты приступов на других дозах перампанела (8 и 12 мг). Тем не менее, выявленная тенденция подтверждается данными по подростковой популяции в целом (не только российской), которая насчитывала большее количество пациентов (N=143) (см. рис. 1).

Эффективность перампанела стала более очевидной в открытой фазе – все пациенты (получавшие плацебо и переведенные на перампанел и получавшие перампанел с самого начала) дали значительное сокращение числа приступов (на 50% и больше), то есть считались ответившими на терапию. На рисунке 2 приведено сокращение числа приступов (медианное процентное изменение) и процент пациентов, ответивших на терапию на разных сроках исследования. Средний процентный уровень сокращения частоты всех типов приступов (как сложных парциальных без генерализации, так и с вторичной генерализацией) сохранялся до истечения 91 недели. Максимальное снижение частоты приступов наблюдалось у пациентов с вторичной генерализацией приступов.

Анализ фармакокинетических данных в российской подростковой популяции (n=13) показал примерно одинаковые уровни экспозиции к перампанелу у российских пациентов по сравнению с остальной подростковой популяцией (n=61). Статистически значимый фактор, влиявший на концентрацию перампанела (снижая ее), – прием сопутствующих АЭП – индукторов ферментов печени (карбамазепин,

окскарбазепин, и фенитоин). Влияние этих факторов прослеживалось примерно одинаково среди российских пациентов и в остальной популяции подростков.

Безопасность перампанела. В двойной слепой фазе У 47,1% (8 пациентов), получавших перампанел, наблюдались побочные эффекты (на плацебо побочные эффекты отмечались у 44,4% пациентов) (см. табл 2). Побочные эффекты, приведшие к приостановке лечения или потребовавшие коррекции дозы, наблюдались у одного пациента; побочные эффекты, приведшие к снижению дозы, отмечались у двух пациентов. Ни одному пациенту не пришлось прекратить терапию из-за развития побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами, наблюдавшимися при приеме перампанела, были сонливость и агрессия (они отмечались у 11,8% пациентов).

Открытая фаза продемонстрировала четкий дозозависимый характер развития побочных эффектов. Побочные эффекты отсутствовали до достижения дозы 8 мг. На дозах от 8 до 12 мг у 16 из 23 пациентов (69,6%) развивались побочные эффекты. Их характер и частота приведены в таблице 3. Наиболее распространенными побочными реакциями, зарегистрированными не менее чем у 10% пациентов, были головокружение (21,7%), агрессия (17,4%) и конвульсии (13,0%). К побочным эффектам, вызывавшим перерыв в приеме препарата или снижение дозы, относились головокружение (у трех пациентов) и сонливость (у двух пациентов). Большинство побочных эффектов имели легкую и среднюю степень тяжести, проходили спонтанно или при снижении дозы препарата.

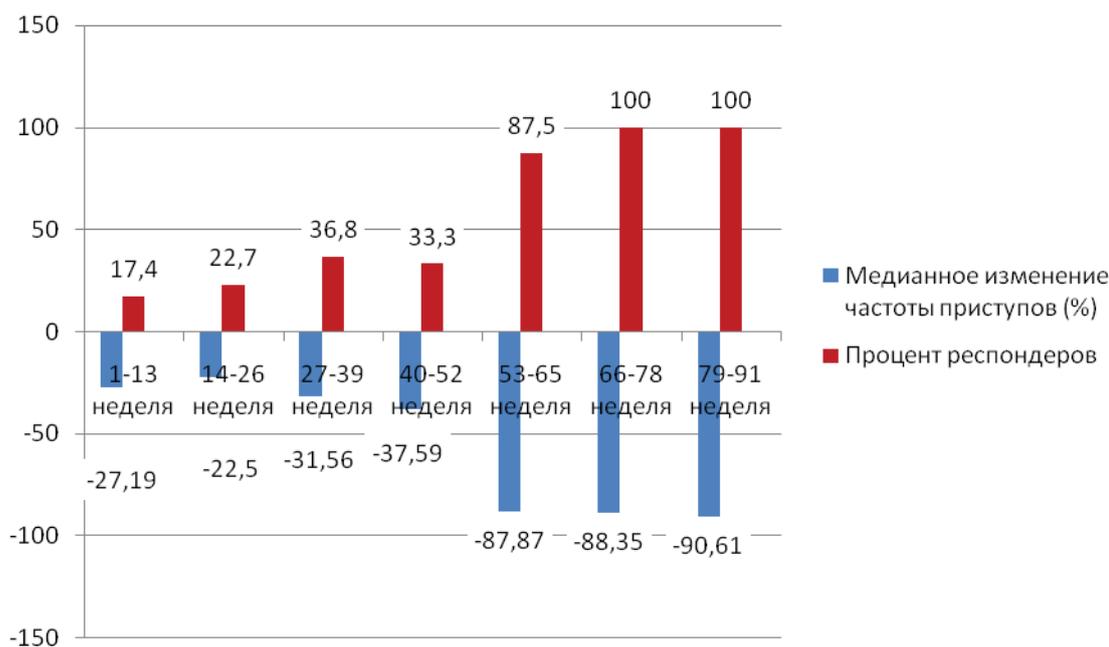


Рисунок 2. Медианное процентное изменение частоты эпилептических приступов и процент пациентов, ответивших на терапию («респондеров») на разных сроках исследования (подростки, российская популяция; N=26).

Побочные эффекты	Плацебо (N=9) n (%)	Перампанел				Общее число (N=17) n (%)
		2 мг (N=5) n (%)	4 мг (N=4) n (%)	8 мг (N=5) n (%)	12 мг (N=3) n (%)	
Любые	4 (44,4)	4 (80,0)	2 (50,0)	1 (20,0)	1 (33,3)	8 (47,1)
Сонливость	0	0	0	1 (20,0)	1 (33,4)	2 (11,8)
Агрессия	0	1 (20,0)	1 (25,0)	0	0	2 (11,8)
Возбуждение	0	1 (20,0)	0	0	0	1 (5,9)
Судороги	1 (11,1)	0	0	0	0	0
Головокружение	0	0	0	1 (20,0)	0	1 (5,9)
Диспепсия	1 (11,1)	0	0	0	0	0
Головная боль	2 (22,2)	0	0	1 (20,0)	0	1 (5,9)
Инфекции ВДП	1 (11,1)	0	1 (25,0)	0	0	1 (5,9)
Увеличение массы тела	0	1 (20,0)	0	0	0	1 (5,9)
Ринит	0	1 (20,0)	0	0	0	1 (5,9)

Таблица 2. Частота и характер побочных эффектов при приеме перампанела в двойной слепой фазе у подростков (n=26).

Примечание. Здесь и в таблице 3: ВДП – верхние дыхательные пути.

Высокий терапевтический эффект и хорошую переносимость перампанела в качестве дополнительного АЭП в лечении фокальной эпилепсии демонстрирует нижеприведенный клинический случай.

Пациент, юноша 15 лет, наблюдался в Отделе психоневрологии и эпилептологии ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии в течение нескольких лет с диагнозом фармакорезистентной парциальной эпилепсии. Из анамнеза жизни известно, что он родился от нормально протекавшей беременности и родов, его психомоторное и речевое развитие всегда было нормальным. В возрасте 1,5 лет развились фебрильные судороги, за которыми в возрасте трех лет последовали афебрильные сложные фокальные приступы, некоторые из них с вторичной генерализацией. Пациент получал вальпроат, была достигнута стойкая ремиссия в течение трех лет, терапия была отменена. Приступы возобновились в возрасте 10 лет, большая их часть отмечалась во время сна, иногда у пациента было несколько приступов за ночь. Приступы носили вторично-генерализованный характер, частота – от 1 до 3 в неделю. Интеллект и неврологический статус пациента нормальны. МРТ головного мозга не выявило структурных дефектов (проводилась трижды – в 1997, 2006 и 2008 гг.). На ЭЭГ регистрировалась спайк-волновая активность в правой лобно-височной области с вторичной билатеральной синхронизацией. Пациент наблюдался с диагнозом: Криптогенная лобно-долевая эпилепсия. Получал пролонгированный вальпроат 1500 мг/сут. (30 мг/кг/сут.) и топирамат 200 мг/сут. (7 мг/кг/сут.). Попытка увеличения дозы топирамата не удалась из-за развития побочных эффектов. Топирамат был заменен на леветирацетам в суточной дозе 2500 мг/сут. (40 мг/кг/сут.) без получения дополнительной эффективности. Нейрохирургическое лечение не было показано. Было констатировано наличие фармакорезистентной парциальной эпилепсии, и пациент был включен в исследование эффективно-

сти и переносимости перампанела. В двойной-слепой фазе число приступов не изменялось. В открытой фазе приступы постепенно стали реже и отсутствуют с января 2010 г. Доза перампанела составляет 12 мг в сутки. Отмечались транзиторная ажитация и раздражительность в первые месяцы приема препарата, не требовавшие изменения дозы. Клинически значимые изменения в лабораторных анализах отсутствовали.

Обсуждение результатов

Данное исследование представляет собой фрагмент большого международного (мирового) рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и переносимости перампанела в качестве дополнительного АЭП у пациентов с фарма-

Побочные эффекты	Частота (N=23) n (%)
Любые	16 (69,6)
Головокружение	5 (21,7)
Агрессия	4 (17,4)
Судороги	3 (13,0)
Перемены настроения	2 (8,7)
Гиперактивность	2 (8,7)
Инфекции ВДП	2 (8,7)
Сонливость	2 (8,7)
Ажитация	1 (4,3)
Алопеция	1 (4,3)
Анемия	1 (4,3)
Тревога	1 (4,3)
Астения	1 (4,3)
Контактный дерматит	1 (4,3)
Головная боль	1 (4,3)
Чрезмерная сонливость	1 (4,3)
Снижение веса	1 (4,3)
Увеличение веса	1 (4,3)

Таблица 3. Частота и характер побочных эффектов при приеме перампанела в открытой фазе исследования у подростков (n=23).

корезистентной парциальной эпилепсией (приступы с вторичной генерализацией и без нее). Дизайн исследования позволил оценить как быструю, так и хроническую эффективность и переносимость перампанела, а большое количество пациентов, включенных в исследование (в три протокола было включено 1478 пациентов), позволило оценить эти показатели в отдельной группе пациентов – у подростков [10]. В российской части в исследование было включено всего 26 подростков с эпилепсией, что затрудняет статистическую обработку полученных данных. Тем не менее, полученные результаты соответствуют международным данным как подростковой, так и общей популяции пациентов с фармакорезистентной парциальной эпилепсией [10]. Средний возраст подростков в российской популяции составил 14,1 год, среди них преобладали мальчики (см. табл. 1). Дополнительная терапия перампанелом в суточных дозах от 4 до 8 мг в двойной слепой фазе вызвала более значительное уменьшение числа приступов, чем плацебо. Эффективность перампанела носила дозозависимый характер. Различия по сравнению с использованием плацебо составляли в среднем 14,65, –23,60 и –19,91% в группах, где применялись дозы 4, 8 и 12 мг, соответственно. Суточная доза перампанела, равная 2 мг, не вызвала уменьшения частоты приступов. Процент пациентов, ответивших на препарат (у которых число приступов снизилось на 50% и больше), в двойной слепой фазе был невысоким. По всей видимости, этот факт объясняется тем, что 9 из 17 пациентов получали дозы перампанела 2 и 4 мг в сутки. Эффективность перампанела стала более очевидной в открытой фазе исследования. 23 пациента-подростка достигли суточных доз перампанела от 8 до 12 мг и все они имели сокращение числа приступов на 50% и более. Медианное процентное сокращение числа приступов плавно нарастало в открытой фазе и к 91-й неделе исследования составило 90,61%. Перампанел оказался эффективным при всех типах парциальных приступов – простых, сложных и с вторичной генерализацией (при последнем варианте эффективность его была максимальной).

Кроме хорошей эффективности перампанел продемонстрировал приемлемый и предсказуемый профиль безопасности, в т.ч. хронической. Большинство побочных эффектов имели легкую и среднюю степень тяжести, они носили дозозависимый характер, проходили спонтанно или при снижении дозы препарата. Частыми побочными эффектами (возникающими с частотой более 5%) являлись головокружение, агрессия, сонливость и гиперактивность. Следует отметить, что под термином «головокружение» в данном случае подразумевалось не системное головокружение, а некая дурнота и ощущения «хождения по вате» (в англоязычной версии – dizziness). Кроме того, следует отметить, что мно-

гие пациенты наряду с перампанелом применяли и другие АЭП (от 1 до 3), для большинства которых также характерны такие побочные эффекты, как головокружение и сонливость. Серьезные побочные эффекты у российских подростков отсутствовали, в общей популяции пациентов, применявших перампанел в мировом исследовании, были редки и не наблюдались на невысоких дозах препаратов [3]. Обнадешивающим является тот факт, что ни у наших пациентов-подростков, ни в общей популяции мирового исследования не было отмечено значимых гематологических, биохимических или электрокардиографических изменений при приеме перампанела [3]. Для пациентов-подростков, принимавших перампанел, также не была характерна прибавка веса. Возможно, что у пациентов с гиперактивностью или другими особенностями поведения, при применении перампанела необходимо наблюдать за вероятным развитием или утяжелением психиатрических симптомов (особенно раздражительностью), и в этой ситуации уменьшать дозу препарата или отменять его [3,7].

Результаты исследования эффективности и переносимости лечения перампанелом у подростков в России и во всей подростковой категории (в мире) примерно одинаковы и соответствуют показателям, наблюдавшимся в общей популяции [5,10].

В соответствии с результатами международных исследований и результатами, полученными в российской популяции пациентов, перампанел был зарегистрирован в Российской Федерации в качестве дополнительной терапии парциальных эпилептических приступов (с вторичной генерализацией или без нее) у пациентов старше 12 лет. Преимуществом перампанела является тот факт, что фармакокинетика препарата позволяет принимать его один раз в день (перед сном). Препарат может приниматься как с едой, так и без нее и имеет простой режим увеличения дозы (доза наращивается на 2 мг 1 раз в 2 недели).

Заключение

Несмотря на доступность большого количества АЭП, у более четверти пациентов эпилепсия остается резистентной к медикаментозному лечению. Разработка АЭП с новыми механизмами действия открывает возможности для уменьшения этой «бреши» в лечении эпилепсии. Одним из примеров успешного решения этой проблемы является новый АЭП – перампанел. Перампанел является избирательным неконкурентным антагонистом AMPA-рецепторов, действие которого направлено на постсинаптическую передачу глутамата. Терапия перампанелом обеспечивает значительное уменьшение числа эпилептических приступов у подростков с резистентной парциальной эпилепсией и позволяет врачу сделать правильный альтернативный выбор для достижения хорошей эффективности и переносимости.

Литература:

1. Карлов В.А. Патопфизиология эпилепсии. В кн. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 64-105.
2. Chu-Shore C.J., Thiele E.A. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2010; 17:214-23.
3. Fergus Rugg-Gunn. Adverse effects and safety profile of perampanel: A review of pooled data. *Epilepsia*. 2014; 55(1):13-15.
4. Johannessen Landmark C., Johannessen S.I. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs*. 2008; 68(14):1925-39.
5. Kerling F., Kasper B.S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol. Scand*. 2013; 127 (197): 25-29.
6. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11:56-63.
7. Satlin A., Kramer L.D., Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol. Scand*. 2013; 127 (197): 3-8.
8. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70:54-65.
9. Serratosa J.M., Villanueva V., Kerling F., Kasper B.S. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127 (197): 30-35.
10. Steinhoff B.I. Efficacy of perampanel: A review of pooled data. *Epilepsia*. 2014; 55(1):9-12.

References:

1. Karlov V.A. Patofiziologija jepilepsii. V kn. Jepilepsija u detej i vzroslyh zhenshhin i muzhchin. Rukovodstvo dlja vrachej. M. 2010; 64-105. Chu-Shore C.J., Thiele E.A. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2010; 17: 214-23.
2. Fergus Rugg-Gunn. Adverse effects and safety profile of perampanel: A review of pooled data. *Epilepsia*. 2014; 55 (1): 13-15.
3. Johannessen Landmark C., Johannessen S.I. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs*. 2008; 68 (14): 1925-39.
4. Kerling F., Kasper B.S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol. Scand*. 2013; 127 (197): 25-29.
5. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11: 56-63.
6. Satlin A., Kramer L.D., Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol. Scand*. 2013; 127 (197): 3-8.
7. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70: 54-65.
8. Serratosa J.M., Villanueva V., Kerling F., Kasper B.S. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127 (197): 30-35.
9. Steinhoff B.I. Efficacy of perampanel: A review of pooled data. *Epilepsia*. 2014; 55 (1): 9-12.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF PERAMPANEL AS ADDITIONAL DRUG OF TEENAGERS WITH DRUG-RESISTANT PARTIAL EPILEPSY: RESULTS OF A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY CONDUCTED IN THE RUSSIAN FEDERATION

Belousova E.D.

Moscow research Institute of Pediatrics and children's surgery of the Ministry of health of the Russian Federation

Abstract: the efficacy and tolerability of adjunctive perampanel (PER) in refractory partial epilepsy in Russian adolescents has been investigated. It was the part of three international (global) randomized placebo-controlled prospective phase III trials with prolonged open follow-up phase. **Materials and methods:** 26 patients with refractory partial seizures (both secondarily generalized and without generalization) aged from 12 to 18 years were included. All of them were unsuccessfully pretreated with 1-3 antiepileptic drugs. They were randomized either to placebo or to 2, 4, 8, 12 mg of PER daily respectively. After completing the double blind phase they were transferred to open extension phase with titration of daily dose of PER up to 12 mg. **Results:** PER in doses of 4, 8, and 12 mg/day provided reductions in the frequency of partial-onset seizures compared with placebo – 17.24%, 4.51%, и – 24.89% respectively. Efficacy became more evident in open phase of the trial – at 78th week of the trial all patients – 23/23 (100%) responded to the treatment with PER (had reduction in seizure frequency 50% and more), proving that efficacy outcomes may be maintained with long-term treatment. PER was effective in all types of partial seizures, especially in secondarily generalized ones. Adverse events (AEs) were seen in 8/26 (47.1%) of patients receiving PER versus 4/9 (44.4%). The incidence of AEs in open phase was 16/23 (69.6%). The most common AEs ($\leq 11,8\%$) were dizziness, somnolence, aggression. The majority of them were mild or moderate in intensity. There were no clinically important changes in vital signs, ECG measures, or biochemical or hematologic parameters. **Conclusion:** in adolescents with refractory partial epilepsy PER appeared to be a promising new antiepileptic drug with a new mode of action and unique pharmacological profile.

Key words: perampanel, efficacy, tolerability, adolescents, partial epilepsy.