

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Фокальный эпилептический
миоклонус: клиника, диагностика
и прогноз*

*Инъекционные формы вальпроатов
в лечении эпилептического статуса*

*Юношеская миоклоническая
эпилепсия: клинико-
энцефалографические изменения*

*Перампанел (Файкомпа) в лечении
эпилепсии*

Эпилепсия еды

*Материалы Балтийского конгресса
по детской неврологии, 10–11 июня
2014 года, Санкт-Петербург*



ТОМ IX

№

3

2 0 1 4

Применение нового антиэпилептического препарата перампанел (Файкомпа) в лечении эпилепсии (обзор зарубежной литературы)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП). Авторы представляют обзор, посвященный новому АЭП – перампанелу (Файкомпе). Рассматривается механизм действия препарата, особенности фармакокинетики, клинические и постмаркетинговые исследования эффективности, переносимости и безопасности. На основании представленных в литературе данных можно сделать вывод, что перампанел является перспективным препаратом для лечения парциальных и вторично-генерализованных приступов с высокой эффективностью и благоприятными показателями переносимости.

Ключевые слова: эпилепсия, антиэпилептические препараты, перампанел (Файкомпа), эффективность, переносимость

USE OF THE NEW ANTIEPILEPTIC DRUG PERAMPANEL (FYCOMPA) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: A REVIEW OF FOREIGN LITERATURE

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Despite a considerable advance made in epileptology, resistant epilepsies are about 30% among all epilepsy types particularly in patients with focal seizures. In these cases, there is hope for the success of neurosurgical treatment and the synthesis of new antiepileptic drugs (AEDs). The authors provide a review of the literature dealing the new AED perampanel (Fycompa) and consider its mechanism of action, pharmacokinetics, clinical and postmarketing trials of its efficacy, tolerability, and safety. Based on the data available in the literature, it may be concluded that parampanel is a promising highly effective and well tolerated AED to treat partial and secondary generalized seizures.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, perampanel (Fycompa), efficacy, tolerability

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. По данным P. Kwan, M.J. Brodie (2000, 2006), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [13, 14]. Еще один подход – рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами [14]. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [1].

Перампанел (Файкомпа, ООО «Эйсай») – новейший АЭП, зарегистрированный для применения в дополнительной терапии у пациентов 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. Перампанел был лицензирован

в США и странах Европы в 2012 г. [24], а в 2013 г. зарегистрирован в РФ.

Механизм действия

Фармакологические исследования позволяют предполагать, что перампанел имеет принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличный от других АЭП, – посредством неконкурентного ингибирования ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата – основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС). Препарат представляет собой мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов постсинаптических мембран нейронов на уровне коры. Подобный ингибирующий эффект на рецепторы глутамата приводит к уменьшению нейрональной возбудимости [2, 5]. В исследованиях на животных, а также в исследованиях мозга человека *in vitro* [28] было показано, что перампанел оказывает ингибирующий эффект на AMPA-рецепторы и связанные с ними ионные каналы

на уровне неокортекса и гиппокампа. По мнению многих авторов, перампанел — первый АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (опосредованное глутаматом возбуждение в ЦНС), эффективность и переносимость которого при резистентных фокальных приступах были доказаны в клинических исследованиях III фазы [5, 8, 18, 19, 21].

Фармакокинетика

Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем окисления с последующей глюкуронизацией. Основные метаболиты — глюкозилированный перампанел и различные глюкуронид-конъюгаты. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, также может участвовать CYP3A5. В терапевтической концентрации перампанел не оказывает ингибирующего или индуцирующего влияния на основные изоэнзимы CYP или UGT, однако оказывает слабый ингибирующий эффект на CYP2C8, UGT1A9 и слабый индуцирующий эффект на CYP2B6 и CYP3A4/5. Примерно 2 % перампанела выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения составляет около 52–129 ч (в среднем — 105 ч) после однократного приема и 66–90 ч после многократного приема, это позволяет принимать препарат 1 раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии). Пиковая концентрация в плазме достигается через 0,25–2 ч после приема препарата [2, 15, 16].

Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 2, 4, 6, 8, 10 или 12 мг действующего вещества. Рекомендуется прием 1 раз в сутки, на ночь. Прием перампанела следует начинать с дозы 2 мг/сут. Доза может быть увеличена до 4–8 мг/сут в зависимости от клинического ответа и переносимости. Титрация перампанела должна осуществляться с шагом 2 мг в неделю у пациентов, одновременно принимающих индукторы ферментов печени, и с шагом 2 мг в 2 нед у пациентов, не принимающих АЭП-индукторы ферментов.

Лекарственные взаимодействия

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела с другими АЭП и препаратами других групп. Фармакокинетические взаимодействия перампанела подробно описаны в обзоре P.N. Patsalos (2013) [15, 16].

Мощные индукторы CYP3A4 способны ускорять метаболизм перампанела: фенитоин и окскарбазепин могут увеличивать клиренс препарата приблизительно в 2 раза, что приводит к снижению среднего показателя площади под кривой (AUC) на 50 %; карбамазепин — приблизительно в 3 раза, что приводит к снижению средних показателей C_{max} и AUC на 26 % и 67 %

соответственно, средний период полувыведения уменьшается до 25 ч, возможно снижение плазменной концентрации перампанела на 2/3 (в исследованиях на здоровых добровольцах); топирамат — приблизительно на 20 %, что приводит к снижению среднего показателя AUC на 20 %.

Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина и вальпроевой кислоты на 10 %, мидазолама — на 13 %. Клиренс окскарбазепина может уменьшаться на 26 %, при этом средняя плазменная концентрация увеличилась на 35 % при совместном применении с перампанелом. Вместе с тем анализ плазменной концентрации фармакокинетически активного метаболита окскарбазепина не проводился, поэтому клиническое значение данных взаимодействий остается неизвестным [15, 16].

Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [15, 16].

Отмечены фармакокинетические взаимодействия с препаратами других групп: с кетоконазолом и оральными контрацептивами. Одновременный прием с кетоконазолом в течение 10 дней приводил у здоровых добровольцев к изменению фармакокинетических параметров перампанела: показатель AUC увеличился на 20 %, средний период полувыведения — на 15 % (67,8 против 58,4 ч). При исследовании взаимодействия с оральными контрацептивами у здоровых женщин-добровольцев (перампанел применяли в сочетании с оральными контрацептивами в течение 21 дня) доза перампанела 4 или 8 мг/сут не оказывала эффекта на фармакокинетику оральных контрацептивов, доза 12 мг/сут влияла на фармакокинетику левоноргестрела (увеличение среднего значения C_{max} и AUC на 40 %) и этинилэстрадиола (снижение значения C_{max} на 18 %) [15, 16].

Влияние на когнитивные функции

При оценке с помощью стандартных тестов какого-либо влияния перампанела на скорость реакции на внешнее воздействие и память у здоровых добровольцев как при однократном, так и при многократном приеме препарата в дозах до 12 мг/сут не отмечено (из инструкции по применению).

Эффективность

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата 1 раз в день в дозе 4–12 мг/сут достоверно уменьшает частоту фокальных приступов у пациентов с фармако-резистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости [2–4, 6, 7, 9, 12, 17, 18, 23].

Перампанел изучался в 3 клинических исследованиях III фазы, в которых участвовали пациенты с фокальными приступами, резистентными к терапии, несмотря на прием 1–3 АЭП (исследования 304, 305 и 306).

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы (исследование 304) представлены в статье J.A. French et al. (2012). Оценивалась эффективность и безопасность перампанела в дозе 8 или 12 мг. Пациенты ($n = 388$) в возрасте 12 лет и старше с резистентными к терапии парциальными приступами (несмотря на прием 1–3 АЭП) были рандомизированы (1:1:1) для однократного в день приема перампанела в дозе 8 и 12 мг или плацебо. После базового периода (6 нед) пациенты участвовали в 19-недельной двойной слепой фазе: 6-недельный период титрования (увеличение дозы по 2 мг в неделю) с последующим 13-недельным периодом поддерживающей терапии. Эффективность оценивали по доле респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) и процентному изменению частоты приступов.

Из 388 пациентов, принимавших исследуемый препарат, данные по эффективности получены в 387 случаях. Изменение частоты приступов в ИТТ-популяции (intent-to-treatment – популяция пациентов в зависимости от назначенного лечения) составило в среднем 21,0; 26,3 и 34,5 % для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно ($p = 0,0261$; и $p = 0,0158$ для сравнения перампанела в дозе 8 и 12 мг и плацебо соответственно). Доля респондеров в период поддерживающей терапии составила 26,4; 37,6 и 36,1 % соответственно для плацебо и перампанела в дозе 8 ($p = 0,0760$) и 12 мг ($p = 0,0914$). Преждевременно выбыли из исследования 68 (17,5 %) пациентов, из них 40 (10,3 %) – в связи с нежелательными явлениями. Наиболее частыми связанными с лечением побочными действиями были головокружение, сонливость, раздражительность, головная боль, падения и атаксия.

Таким образом, исследование обеспечивало доказательный уровень класса I, подтверждая, что перампанел в дозах 8 и 12 мг/сут в дополнительной терапии эффективен у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами [3].

В статье J.A. French et al. (2013) представлены результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы (исследование 305). Плацебо и перампанел в дозе 8 или 12 мг (в соответствии с рандомизацией пациентов в соотношении 1:1:1) применяли 1 раз в день в дополнительной терапии (с 1–3 другими АЭП) у пациентов в возрасте 12 лет и старше с резистентными к лечению парциальными приступами (приступы

были резистентны как минимум к 2 ранее применяемым АЭП). Исследование состояло из 19-недельной двойной слепой фазы терапии, включавшей 6-недельный период титрации с еженедельным повышением дозы на 2 мг с последующей 13-недельной фазой поддерживающей терапии. Эффективность оценивали по доле респондеров и процентному изменению частоты приступов за 28 дней в период лечения перампанелом по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения). Дополнительный исследуемый показатель эффективности – процент изменения частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов.

Были рандомизированы и получали лечение 386 пациентов, из них 321 больной завершил исследование. Доля респондеров (ИТТ-популяция) составила 14,7; 33,3 и 33,9 % соответственно для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг. Значительное улучшение получено при применении перампанела в каждой из 2 доз по сравнению с плацебо: 8 мг ($p = 0,002$) и 12 мг ($p < 0,001$).

Медиана изменения частоты приступов за 28 дней по сравнению с исходной частотой (ИТТ-популяция) составил 9,7; 30,5 и 17,6 % соответственно для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг. Статистически значимая редукция частоты приступов по сравнению с плацебо наблюдалась при приеме как 8 мг ($p < 0,001$), так и 12 мг ($p = 0,011$). В отношении частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов среднее изменение составило 8,1; 32,7 и 21,9 % для плацебо, перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно со статистически значимой редукцией приступов при применении 2 доз перампанела: 8 мг ($p < 0,001$) и 12 мг ($p = 0,005$).

Наиболее распространенные (встречались у ≥ 10 % пациентов в каждой из лечебных групп) связанные с лечением нежелательные явления включали головокружение, сонливость, усталость и головную боль. Принципиально важно, что для всех побочных действий, кроме головной боли, получена зависимость от дозы препарата [4].

G.L. Krauss et al. (2012) представили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы (исследование 306). В отличие от 2 предыдущих исследований были рассмотрены не 2, а 3 дозы перампанела: 2, 4 и 8 мг/сут по сравнению с плацебо. Были рандомизированы и получали лечение 706 пациентов, из них 623 больных завершили исследование. Среднее изменение частоты приступов составило 10,7; 13,6; 23,3 и 30,8 % для плацебо и перампанела в дозах 2, 4 и 8 мг соответственно. Различия по сравнению с плацебо были статистически значимыми для перампанела в дозе 4 мг/сут ($p = 0,0026$) и 8 мг/сут ($p < 0,0001$). Доля респондеров составила 17,9; 20,6; 28,5 и 34,9 %. Различия по срав-

нению с плацебо были статистически значимыми для перампанела в дозе 4 мг/сут ($p = 0,0132$) и 8 мг/сут ($p = 0,0003$). Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением, связанным с лечением, было головокружение, при этом предполагалась зависимость от дозы [12].

Исследование показало, что минимальная эффективная доза перампанела для пациентов старше 12 лет с резистентными к терапии парциальными и/или вторично-генерализованными приступами составляет 4 мг/сут. Исследование обеспечивало доказательный уровень класса I, подтверждая, что перампанел в дозах 8 и 12 мг/сут в дополнительной терапии эффективен и хорошо переносится у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами [12].

V.J. Steinhoff et al. (2013, 2014) представили *post hoc* анализ объединенных данных всех 3 исследований перампанела III фазы в дополнительной терапии фокальных приступов, резистентных к лечению. Во всех 3 исследованиях участвовали пациенты с фокальными приступами, резистентными к терапии, несмотря на прием 1–3 АЭП. Пациенты были рандомизированы для однократного приема в сутки плацебо или перампанела в дозе 8 или 12 мг (исследования 304, 305), плацебо или перампанела в дозе 2, 4 или 8 мг (исследование 306). Исследования включали 6-недельный базовый период и фазу двойной слепой терапии (6-недельный период титрования; 13-недельную поддерживающую фазу). Первичными конечными точками были средняя частота редукции приступов (в двойной слепой фазе по сравнению с исходным уровнем) и доля респондеров [24, 26].

В целом 1478 пациентов были включены в ИТТ-анализ. Среднее изменение частоты фокальных приступов было достоверно выше в популяции пациентов, получавших перампанел, по сравнению с плацебо (перампанел в дозе 4 мг – 23,3 %; 8 мг – 28,8 %; 12 мг – 27,2 %; плацебо – 12,8 %; $p < 0,01$), так же как и доля респондеров (перампанел 4 мг – 28,5 %; 8 мг – 35,3 %; 12 мг – 35,0 %; плацебо – 19,3 %; $p < 0,05$). Кроме того, среднее изменение частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов также было выше в популяции пациентов, получавших перампанел, по сравнению с плацебо (перампанел 4 мг – 31,2 %; 8 мг – 35,6 %; 12 мг – 28,6 %; плацебо – 13,9 %) [24, 26].

Открытые и наблюдательные исследования

К настоящему времени проведен целый ряд наблюдательных исследований, в которых изучалось применение перампанела в клинической практике в качестве дополнительного препарата для лечения пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией. Полученные данные свидетельствуют о том, что перампанел эффективен и хорошо переносится, в том

числе пациентами с резистентной эпилепсией и сопутствующими заболеваниями.

V.J. Steinhoff et al. (2014) провели наблюдательное исследование, суммирующее клинический опыт применения перампанела в дополнительной терапии в 9 центрах Германии и Австрии. В исследование были включены пациенты ($n = 281$) с минимальным периодом наблюдения (терапия перампанелом) 6 мес; из них 129 (46 %) мужчин и 152 (54 %) женщины. Средний возраст составил 39 лет (от 12 до 84 лет). Средняя суточная доза перампанела составила 7,7 мг. До добавления перампанела 44 (16 %) пациента получали 1 АЭП; 124 (44 %) – 2; 62 (22 %) – 3; оставшийся 51 (18 %) пациент – 4 базовых АЭП. Через 6 мес 169 пациентов продолжали принимать перампанел. Таким образом, показатель удержания на терапии составил 60 %. У 48 % пациентов частота сложных парциальных приступов снизилась на 50 % и более, у 14,5 % больных данные типы приступов перестали регистрироваться. Близкие показатели получены и в отношении приступов с вторичной генерализацией: доля респондеров составила 57 %; у 32 % пациентов вторично-генерализованные приступы не регистрировались. Если рассматривать все типы парциальных приступов, то доля респондеров составила 50 %, доля пациентов с ремиссией приступов – 15 %. У пациентов с ремиссией приступов средняя доза перампанела составила 8,7 мг (дозы варьировали в интервале от 2 до 15 мг). У большинства пациентов (45 %) суточная доза перампанела составила 8 мг. Добавление перампанела к антиэпилептической терапии оказало статистически значимое влияние на снижение частоты приступов всех типов.

Авторы сделали вывод, что дополнительная терапия перампанелом может вызвать улучшение контроля приступов вплоть до достижения ремиссии даже в наиболее резистентной популяции пациентов [27].

Исследования длительной терапии

Терапевтический эффект перампанела сохранялся при длительном лечении, что подтверждается результатами открытых продолженных исследований [2].

Более 90 % ($n = 1218$) пациентов, участвовавших в исследованиях 304, 305 и 306, в дальнейшем наблюдались в продолженном открытом исследовании (307) по безопасности, переносимости и эффективности перампанела в дозе 12 мг/сут или максимально переносимой. Данное исследование включало 2 фазы: фазу открытого лечения (в том числе 16-недельный слепой переходный период и период поддерживающей терапии продолжительностью 256 нед) и 4-недельную фазу катamnестического наблюдения. Во время переходного периода с применением слепого метода проводили титрование до индивидуально переносимой максимальной дозы (не более 12 мг/сут). В процессе исследования проводили мо-

нитинг побочных эффектов и регистрировали частоту приступов.

В 2014 г. были опубликованы промежуточные результаты данного исследования, оценивающего эффективность и переносимость длительной терапии перампанелом [10, 11]. У 1216 участвовавших в исследовании пациентов медиана продолжительности лечения перампанелом в дополнительной терапии составила 1,5 года (от 1 нед до 3,3 года), при этом более 300 пациентов получали перампанел более 2 лет. Показатель удержания на терапии составил 58,5 %. После периода титрации доля респондеров и средний показатель редукции частоты приступов по сравнению с исходным уровнем были стабильными: 46 % (для обоих показателей) через 9 мес лечения (у 980 пациентов, принимавших перампанел \geq 9 мес), 58 и 60 % соответственно через 2 года (у 337 пациентов, принимавших перампанел на протяжении 2 лет). Средний показатель редукции частоты вторично-генерализованных судорожных приступов варьировал от 77 % через 9 мес ($n = 422$) до 90 % через 2 года ($n = 141$). Среди 694 пациентов, у которых были получены данные фазы поддерживающей терапии длительностью \geq 1 года, у 5,3 % сохранялась ремиссия приступов на протяжении года.

Таким образом, терапевтический ответ оставался достаточно стабильным на протяжении 3-летнего применения препарата с выраженной редукцией частоты приступов, особенно вторично-генерализованных [10].

Безопасность и переносимость

Клинические исследования

G.L. Krauss et al. (2012) представили результаты 2 последовательных рандомизированных двойных слепых исследований безопасности и переносимости перампанела в режиме наращивания дозы препарата (исследования 206 и 208). В данных исследованиях участвовали пациенты в возрасте 18–70 лет с неконтролируемыми парциальными приступами, резистентными к 1–3 сопутствующим АЭП. В исследовании 206 пациенты получали перампанел (в дозе до 4 мг, 1 или 2 раза в день) или плацебо в течение 12 нед (8-недельная фаза титрации, 4-недельная поддерживающая фаза). В исследовании 208 пациенты получали плацебо или перампанел (в дозе до 12 мг) в течение 16 нед (12-недельный период титрования, 4-недельная поддерживающая фаза). В исследовании 206 пациенты ($n = 153$) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 (51 пациент принимал перампанел 1 раз в день; 51 – 2 раза в день и 51 – плацебо). В исследовании 208 были включены 48 пациентов (38 больных принимали перампанел 1 раз в день, 10 – плацебо). Наиболее высокая доза, применяемая в исследовании 206, – 4 мг/сут; переносилась хорошо. Доли пациентов с хорошей пе-

реносимостью перампанела в режиме 1 раз в день, 2 раза в день и плацебо не различались и составили 82,4 %. В исследовании 208 большинство пациентов хорошо переносило дозы перампанела \geq 6 мг 1 раз в день (по данным анализа методом Каплана–Майера). В обоих исследованиях нежелательные явления чаще были связаны с ЦНС, большинство из них были легкой или средней степени тяжести. Таким образом, в данных исследованиях были получены предварительные результаты, показавшие хорошую переносимость перампанела в диапазоне доз 4–12 мг/сут [9].

В опорных исследованиях перампанела наиболее часто встречающиеся (> 10 % случаев) связанные с лечением побочные эффекты включали головокружение, сонливость, усталость и головную боль [2].

В 3 клинических исследованиях III фазы наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме перампанела были сонливость, головокружение, усталость, тошнота, назофарингит и падения. В целом симптомы депрессии и агрессия встречались чаще при приеме перампанела, особенно в высоких дозах, чем при приеме плацебо. Связанные с лечением побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата (чаще встречались сонливость, учащение судорожных приступов и головокружение), зарегистрированы у 99 (9,5 %) пациентов на фоне приема перампанела и у 21 (4,8 %) больного, получавшего плацебо. Не отмечено клинически значимых изменений лабораторных параметров и данных электроэнцефалограммы. В целом перампанел характеризовался низкой частотой побочных эффектов (особенно в невысоких дозах), легкой или умеренной степенью их выраженности. Наиболее распространенные нежелательные явления (сонливость и головокружение) чаще встречаются при применении более высоких доз [20].

J.M. Serratosa et al. (2013) провели анализ объединенных результатов клинических исследований II и III фазы, который показал безопасность и хорошую переносимость перампанела в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов в дозе от 2 до 12 мг/сут. Промежуточный анализ данных открытых исследований показал, что благоприятные показатели переносимости терапии сохраняются на протяжении нескольких лет лечения. Анализ объединенных данных исследований III фазы показал, что частота побочных эффектов в целом зависит от дозы перампанела. Наиболее распространенные нежелательные явления при применении перампанела, встречающиеся в данных исследованиях, – головокружение и сонливость [22].

V.J. Steinhoff et al. (2013) представили *post hoc* анализ объединенных данных 3 исследований перампанела III фазы в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов. Отмечена хорошая переносимость перампанела. Наиболее частые связанные с ле-

чением нежелательные явления включали головокружение, сонливость и головную боль, как правило, были легко или умеренно выражены; отмечена низкая доля пациентов с тяжелыми (плацебо – 5,4 %, перампанел – 8,9 %) или серьезными (плацебо – 5,0 %, перампанел – 5,5 %) нежелательными явлениями. В процессе 3 исследований не зарегистрировано ни одного случая смертельных исходов или клинически значимых изменений лабораторных показателей, электрокардиограммы или жизненно важных функций [26].

Постмаркетинговые исследования

По результатам вышеописанного перекрестного observationalного исследования (V.J. Steinhoff et al., 2014), суммирующего клинический опыт применения перампанела в дополнительной терапии в 9 центрах Германии и Австрии, с участием 281 пациента с минимальным периодом наблюдения (терапия перампанелом) 6 мес частота побочных эффектов составила 52,0 %. Основные нежелательные явления включали сонливость (24,6 %) и головокружение (19,6 %), реже встречались атаксия (3,9 %), агрессия (2,8 %), тошнота (2,5 %) и раздражительность (2,1 %). Переносимость была наилучшей у пациентов, получавших 1 или 2 базисных АЭП. В этой группе нежелательные явления

отмечались у 46 % пациентов. Если пациенты получали более 2 АЭП, то побочные эффекты развивались в 74 % случаев [25, 26].

Исследования длительной терапии

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования безопасности и переносимости длительной терапии перампанелом [10]. Новых данных о безопасности препарата на протяжении 3 лет его применения в 39 странах получено не было. Показатели безопасности и переносимости препарата сохранялись на стабильном уровне. Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥ 10 % пациентов, включали головокружение, сонливость, головную боль, усталость, раздражительность и повышение веса. Только головокружение и сонливость стали причиной отмены терапии у > 1 % пациентов (3,9 и 1,3 % соответственно). Отсутствовали клинически значимые изменения жизненно важных функций, показателей электрокардиографии и лабораторных параметров.

На основании представленных в литературе данных перампанел является перспективным препаратом для лечения парциальных и вторично-генерализованных приступов с высокой эффективностью и благоприятными показателями переносимости [2].

ЛИТЕРАТУРА

- Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):501–39.
- Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013;70(1):35–40.
- French J.A., Krauss G.L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79(6):589–96.
- French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54(1):117–25.
- Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(4):449–58.
- Kerling F., Kasper B.S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):25–9.
- Ko D., Ramsay R.E. Perampanel: expanding therapeutic options for patients with medically refractory secondary generalized convulsive seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):36–43.
- Krauss G.L. Perampanel: a selective AMPA antagonist for treating seizures. *Epilepsy Curr* 2013;13(6):269–72.
- Krauss G.L., Bar M., Biton V. et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012;125(1):8–15.
- Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia* 2014;55(7):1058–68.
- Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia* 2013;54(1):126–34.
- Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78(18):1408–15.
- Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8.
- Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
- Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(11):927–66.
- 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. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(12):1045–61.
- Rektor I., Krauss G.L., Bar M. et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012;126(4):263–9.
- Rheims S., Ryvlin P. Profile of perampanel and its potential in the treatment of partial onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:629–37.
- Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11(2):56–63.
- Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:13–5.
- Satlin A., Kramer L.D., Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):3–8.
- Serratosa J.M., Villanueva V., Kerling F., Kasper B.S. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):30–5.

23. Shih J.J., Tatum W.O., Rudzinski L.A. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:285–93.
24. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014; 55 Suppl 1:9–12.
25. Steinhoff B.J., Bacher M., Bast T. et al. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:16–8.
26. Steinhoff B.J., Ben-Menachem E., Ryvlin P. 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.
27. Steinhoff B.J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014;108(5):986–8.
28. Zwart R., Sher E., Ping X. et al. Perampanel, an Antagonist of α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolepropionic Acid (AMPA) Receptors for the Treatment of Epilepsy: Studies in Human Epileptic Brain, Non-Epileptic Brain, and in Rodent Models. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;351(1):124–33.