Перампанел в лечении фармакорезистентной парциальной эпилепсии у подростков и взрослых: результаты III фазы международных мультицентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований

Е.Д. БЕЛОУСОВА

Отдел психоневрологии и эпилептологии Обособленного структурного подразделения — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова», Москва

Perampanel in treatment of refractory partial epilepsy in adolescents and adults: results of international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled phase III studies

E.D. BELOUSOVA

Research Clinical Institute of Pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель исследования. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении эпилепсии, эпилептические приступы сохраняются примерно у 30% пациентов с эпилепсией. Применение нового антиэпилептического препарата (АЭП), особенно с новым, ранее не использовавшимся механизмом действия, может привести к уменьшению числа эпилептических приступов у пациентов с резистентной эпилепсией даже после отсутствия эффекта от 2—3 АЭП. Перампанел (ПЕР) является первым в своем классе неконкурентным антагонистом AMPA-рецепторов, подавляя быструю глутаматергическую передачу импульсов. **Материал и методы.** Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительной терапии у подростков и взрослых с резистентной парциальной эпилепсией (с вторично-генерализованными приступами и без них) был оценена в 3 международных (глобальных) мультицентровых рандомизированных двойных слепых проспективных исследованиях III фазы с длительной фазой открытого наблюдения. В три исследовательских протокола по всему миру было включено 1478 пациентов с парциальной резистентной эпилепсией старше 12 лет. Все они до момента включения безуспешно принимали от 1 до 3 АЭП. Пациенты рандомизировались либо на плацебо, либо на ежедневную дозу ПЕР, равную 2, 4, 8 и 12 мг. После двойной слепой фазы пациенты переводились в открытую, в которой дозу по необходимости повышали до 12 мг в сутки. **Результаты.** ПЕР в суточной дозе 4, 8 и 12 мг вызывал значимое снижение частоты приступов по сравнению с плацебо. Доля пациентов, достигших 50% и более снижения частоты приступов, составляла на дозах ПЕР, равных 4,8 и 12 мг, 29, 35 и 35% соответственно по сравнению с 19% в группе плацебо (p<0,01). Побочные эффекты наблюдались у 69—89% пациентов, получавших любую дозу ПЕР, по сравнению с 67%, получавших плацебо. Большинство побочных эффектов были легкой или средней степени тяжести и носили дозозависимый характер. Из частых побочных эффектов наблюдались головокружение, вялость и агрессия. 1218 пациентов были переведены в открытую фазу, 91% из них достигли дозы ПЕР 10—12 мг в сутки. Открытая фаза исследования продемонстрировала высокую хроническую эффективность ПЕР (на 92—104-й неделе исследования доля «респондеров» составила 62,7%), и приемлемый и предсказуемый профиль безопасности препарата. **Заключение.** Перампанел в дозах 4,8 и 12 мг в сутки эффективен и хорошо переносим как дополнительный препарат у подростков и взрослых с резистентной парциальной эпилепсией с вторично-генерализованными приступами и без них.

Ключевые слова: *перампанел, резистентная парциальная эпилепсия, подростки, взрослые.*

Introduction. Despite availability of many AEDs, failure rate of first AED used in children with newly diagnosed epilepsy remains as high as 20—40%. Although likelihood of seizure freedom declines with successive AEDs, almost 1 in 5 patients become seizure free with the addition of an alternative AED after failure of 2—5 agents. New AED — perampanel (PER) was developed as a selective, non-competitive AMPA receptor antagonist to target post-synaptic glutamate transmission. **Methods.** Efficacy and tolerability of PER in adolescents and adults with refractory partial seizures secondarily generalized and without generalization was assessed in international (global) randomized placebo-controlled prospective phase III trials with prolonged open follow—up phase. 1478 patients aged older than 12 years were included. All of them were unsuccessfully pretreated with 1—3 AEDs. Patients 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 extention 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. Percentage of patients achieving ≥50% reduction from baseline in seizure frequency/28 days on doses 4, 8 and 12 mg daily was 29%, 35% and 35% respectively vs. 19% in placebo group (p<0,01). Median% change from baseline in seizure frequency/28 days saw also more evident in PER group.

© Е.Д. Белоусова, 2014

e-mail: ebelousova@inbox.ru

Adverse events (AEs) occurred in 65—89% of patients receiving any dose of PER vs. 67% patients receiving placebo. Most AEs were of mild or moderate intensity (dose related). Most frequently reported AEs were dizziness, somnolence and aggression. 1218 pts were enrolled in the open-label extension study. 91% of patients reached 10 or 12 mg/day of PER. Efficacy was maintained with long-term treatment with responder rates of 62.7% during Weeks 92—104. Frequency and character of AEs were consistent with that in double blind phase. **Conclusion.** The presented data indicate that PER at a daily dose of 4, 8 or 12 mg is efficacious as additional treatment of adolescents and adults with refractory partial seizures secondarily generalized and without generalization with acceptable tolerability.

Key words: *partial epilepsy; refractory epilepsy, additional treatment, perampanel, adolescents, adults.*

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении эпилепсии, эпилептические приступы сохраняются примерно у 30% пациентов [1]. Так называемой «фармакорезистентной» эпилепсией страдают 30% пациентов, в подавляющем большинстве случаев эта эпилепсия будет парциальной. Существует несколько подходов к преодолению фармакорезистентности эпилепсии — это радикальное нейрохирургическое вмешательство, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета, применение гормональной терапии и иммуноглобулинов. Кроме того, всегда есть надежда на то, что применение нового антиэпилептического препарата (АЭП), особенно с новым, механизмом действия, может привести к уменьшению числа или полному прекращению эпилептических приступов у данной категории пациентов [2].

Механизм действия нового АЭП — перампанела (файкомпа, ООО «Эйсай») отличается по механизму действия от других АЭП. Перампанел является первым представителем класса селективных, неконкурентных антагонистов ионотропных, чувствительных к α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте (AMPA), глутаматных рецепторов постсинаптических нейронов [3]. Он избирательно воздействует на AMPA-рецептор, подавляя быструю глутаматергическую передачу импульсов. Глутамат — главный возбуждающий нейромедиатор центральной нервной системы при контакте со своими ионотропными рецепторами влияет непосредственно на возбудимость нейронов, активируя собственный ионный канал рецептора и позволяя ионам входить и выходить из нейрона [3]. Существует 3 типа глутаматных ионотропных рецепторов: AMPA, NMDA и каинатные рецепторы. Они названы в соответствии с синтетическими агонистами, связывающимися с этими типами рецепторов и избирательно открывающими соответствующие ионные каналы. Эти 3 типа ионотропных глутаматных рецепторов имеют разное фармакологическое значение, но все они активируются глутаматом [4]. AMPA-рецептор — основной рецептор, участвующий в развитии возбуждающего действия глутамата и играющий роль в возникновении и распространении судорог [5]. Поэтому AMPA-рецепторы являются важной и перспективной мишенью в терапии эпилепсии. AMPA-рецептор представляет собой лигандзависимый ионный канал, закрытый в состоянии покоя [4]. Каждый функционирующий рецептор имеет 2 участка связывания глутамата (или участка/домена связывания лиганда) при воздействии эндогенного агониста [6]. Связывание неконкурентных антагонистов происходит с другим участком, что пока недостаточно изучено. В присутствии перампанела, неконкурентного антагониста, глутамат может связаться с рецептором (на участках связывания глутамата), но не может активировать рецептор [7]. Одним из основных преимуществ неконкурентного антагонизма является непреодолимость его действия [8]. Так как антагонист и глутамат связываются с разными участками рецептора (т.е. между агонистом и антагонистом отсутствует конкуренция за участок связывания), то даже при очень высоких концентрациях глутамата (как во время приступа) действие антагониста сохраняется, так как глутамат не может вытеснить антагонист и преодолеть его действие [8] .

На большом числе животных была продемонстрирована противосудорожная активность нескольких антагонистов AMPA-рецепторов, а перампанел, неконкурентный антагонист AMPA-рецептора, успешно прошел II и III фазы клинических испытаний на пациентах с парциальными эпилептическими приступами, не поддающимися лечению. Исследования эффективности и переносимости перампанела носили международный характер и Российская Федерация принимала в них активное участие [1, 9—12]. Ниже нами будут описаны эти исследования и полученные в них результаты.

Цель исследования — основными целями исследования являлись определение минимальной эффективной дозы эффективности перампанела и изучение диапазона доз перампанела (2—12 мг) у подростков и взрослых с фармакорезистентной парциальной эпилепсией, страдающих парциальными приступами с вторичной генерализацией и без нее. Дополнительной целью исследования была оценка безопасности и переносимости перампанела [12].

Материал и методы

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 12 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 противоэпилептических препаратов в течение последних 2 лет болезни. У пациентов отмечались 5 и более эпилептических приступов в пре-рандомизационную фазу (6 нед), документированных в дневнике приступов. Регистрировались простые парциальные 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 до-

за не менялась по крайней мере за 1 мес до первого визита и во время всего исследования. Пациенты ранее не участвовали в других исследованиях с применением 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 [12].

Дизайн исследований. Пациенты были включены в три протокола исследования, которые имели общий дизайн и отличались только дозами перампанела: 306 протокол (дозы перампанела 2,4 и 8 мг; пациенты из Европы, Азии и Австралии), 304 протокол (дозы перампанела 8 и 12 мг; пациенты из Северной, Центральной и Южной Америки) и 305 протокол (дозы 8 и 12 мг; пациенты из Европы, Азии, Южной Африки, Северной Америки и Австралии). Протоколы были одобрены центральными этическими комитетами стран-участниц исследования и локальными этическими комитетами центров, участвовавших в них. Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследования носили проспективный рандомизированный двойной слепой, плацебо контролируемый характер и состояли из 3 фаз: пре-рандомизации, фазы двойного слепого испытания и фазы изучения отдаленных результатов. В течение 6 нед фазы пре-рандомизации пациентов или их родителей (если пациенты были подростками) просили делать записи в дневнике о частоте и характере эпилептических приступов. Пациентов, которые имели требуемый минимум числа 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. Пациенты получали стартовую дозу перампанела 2 мг один раз в сутки за 30 мин до сна, доза наращивалась на 2 мг 1 раз в неделю. Далее пациенты переходили в открытую фазу продленного исследования, которая состояла из 2 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 [13].

Критерии эффективности. Первичными критериями эффективности были медиана изменения частоты приступов за 28 дней наблюдения по сравнению с исходными данными и доля пациентов, ответивших на лечение. Пациентом, ответившим на препарат, считался тот, у которого наблюдалось сокращение числа приступов на 50% и более в период поддерживающей дозы. Вторичным критерием эффективности была медиана изменения частоты разных типов эпилептических приступов (простых парциальных, сложных парциальных и вторично-генерализованных). Дополнительно определялся процент пациентов, у которых полностью прекратились приступы [12].

Безопасность препарата оценивалась на основании жалоб пациента или его родителей (если пациент был подростком), а также на основании исследования соматического и неврологического статуса пациентов, динамических ЭКГ, отклонений в лабораторных анализах (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови). Побочные реакции в дальнейшем анализировались по органам и системам, степени их серьезности. Особое внимание уделялось тем случаям, когда побочные реакции приводили к прерыванию лечения, последние случаи выделялись и анализировались отдельно [12].

Результаты исследования

В исследование были рандомизированы во всех трех протоколах 1478 пациентов. Ниже обсуждаются данные объединенных исследований (все три протокола исследования). Демографические и анамнестические данные пациентов, а также используемые дозы перампанела представлены в **табл. 1**.

Исследование завершили от 72 до 92% пациентов, принимавших перампанел (любую дозу), и 89% пациентов, принимавших плацебо. Уровень отмены препарата варьировал от 3% в группе пациентов, принимавших 4 мг перампанела, до 18% в группе пациентов, принимавших 12 мг **(табл. 2)**.

Таблица 1. **Основные демографические и анамнестические данные пациентов, включенных в исследование (*n*=1478) [12]**

Показатель	Плацебо (*n*=442)	Перампанел			
		2 мг (*n*=180)	4 мг (*n*=172)	8 мг (*n*=431)	12 мг (*n*=255)
Средний возраст, годы	34,3	33,8	33,6	35,6	36,1
Пациенты женского пола, %	50,2	52,8	48,8	52,0	53,3
Среднее время с момента диагноза эпилепсии, годы	21,0	19,7	20,0	22,1	22,6
Типы приступов, %					
ПП с моторными симптомами или без них	47,5	47,2	46,5	52,9	49,4
СП	85,1	85,0	85,5	85,4	87,1
ВГ	71,9	63,9	69,2	69,1	69,8
Прием сопутствующих ПЭП, %					
1 сопутствующий ПЭП	13,6	16,7	11,0	16,0	11,0
2 сопутствующих ПЭП	49,3	44,4	51,2	51,0	56,9
3 сопутствующих ПЭП	37,1	38,9	37,8	32,7	32,2

Примечание. ПП — простые парциальные приступы; СП — сложные парциальные приступы; ВГ — вторично-генерализованные приступы; ПЭП — антиэпилептические препараты.

Таблица 2. **Распределение пациентов в группе исследования (*n*=1478) [12]**

Группа исследования	Плацебо	Перампанел, мг			
		2	4	8	12
Рандомизированы и получали лечение, *n*	442	180	172	431	255
Завершили лечение, %	88,7	85,6	91,9	85,3	75,7
Прекратили лечение, %	11,3	14,4	8,1	14,8	24,3
вследствие побочных эффектов	3,8	5,6	2,9	7,2	18,4
по другим причинам	7,5	8,9	5,2	7,7	5, 9

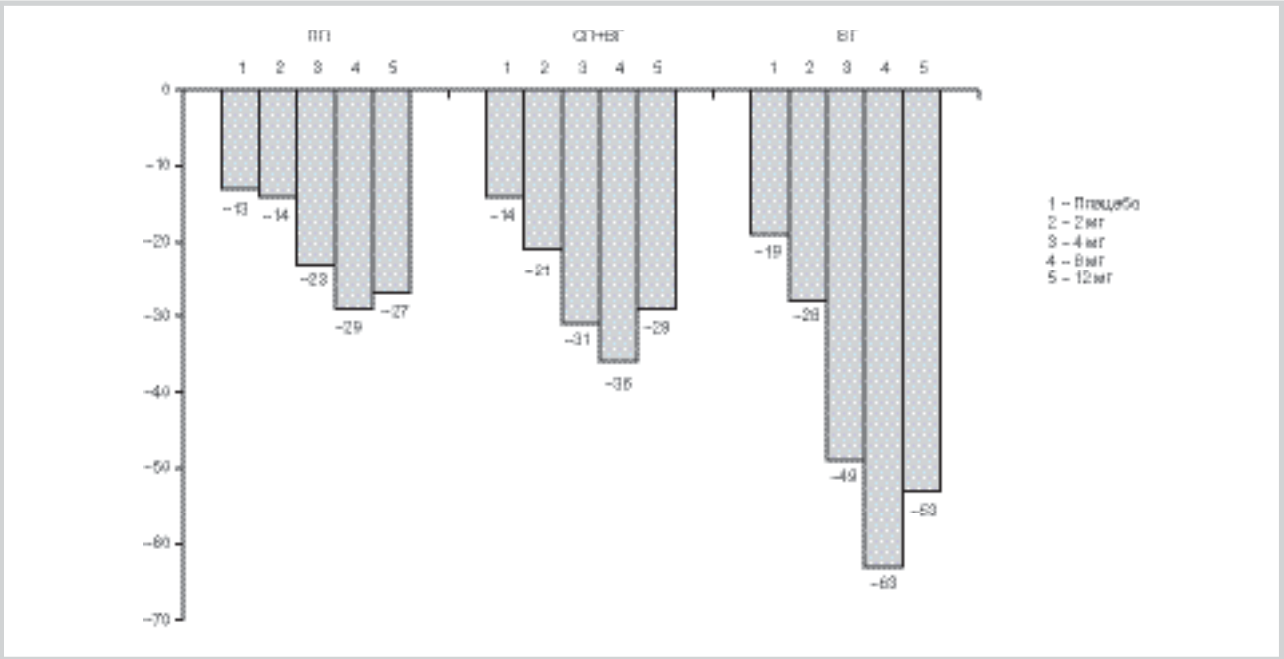

Рис. 1. **Медиана процентного изменения частоты приступов за 28 дней по отношению к исходному уровню в зависимости от типа приступов. Объединенные данные исследований III фазы (*n*=1478).**

ПП — простые парциальные приступы; СП+ВГ — сложные парциальные и вторично-генерализованные приступы; ВГ — вторично-генерализованные приступы.

Двойная слепая фаза исследования. Суточная доза перампанела равная 2 мг оказалась неэффективной и не снижала частоту эпилептических приступов в сравнении с плацебо. Минимальной эффективной дозой перампанела оказалась суточная доза, равная 4 мг. Медиана процентного изменения частоты приступов за 28 дней по отношению к исходному уровню в дозах 4, 8 и 12 мг перампанела составила соответственно 23, 29 и 27% в сравнении с 13% плацебо (p<0,01). Медиана процентного изменения частоты приступов в зависимости от типа эпилептического приступа приведена на **рис. 1**. На рисунке видно, что перампанел в вышеуказанных дозах был более эффективен при всех типах парциальных приступов по сравнению с плацебо (p<0,01), но наиболее эффективным оказался при вторично-генерализованных приступах [12].

Доля пациентов, ответивших на лечение (т.е. давших снижение частоты приступов на 50% и больше), в дозах 4, 8 и 12 мг в сутки составила 29, 35 и 35% соответственно по сравнению с 19% плацебо (p<0,01). При анализе уровня «респондеров» в зависимости от типа приступов было показано, что он был существенно выше при вторично-генерализованных приступах **(рис. 2)**.

Доля пациентов, у которых приступы прекратились совсем, составила 4,4, 3,5 и 4,1% соответственно при дозах перампанела 4, 8 и 12 мг в сутки по сравнению с 1% плацебо.

Общая частота побочных эффектов и тех побочных эффектов, которые были ассоциированы с приемом препарата, была выше при дозах перампанела 8 и 12 мг, чем плацебо **(табл. 3)**. Уровень серьезных побочных эффектов был низким и летальных исходов не отмечалось. Наиболее частыми побочными эффектами, приводившими к отмене препарата, были головокружение, судороги и сонливость [12].

Большинство побочных эффектов имели легкую или среднюю степень тяжести и не служили поводом к отмене препарата. Побочные эффекты, отмечавшиеся с частотой более 5% в группе исследования, приведены в **табл. 4**.

Психиатрические побочные эффекты отмечены у 4 (0,9%) пациентов в группе плацебо и у 12 (1,2%) пациентов в группах терапии перампанелом. Проявление агрессии отмечено у 3 пациентов: у 1 в группе терапии перампа-

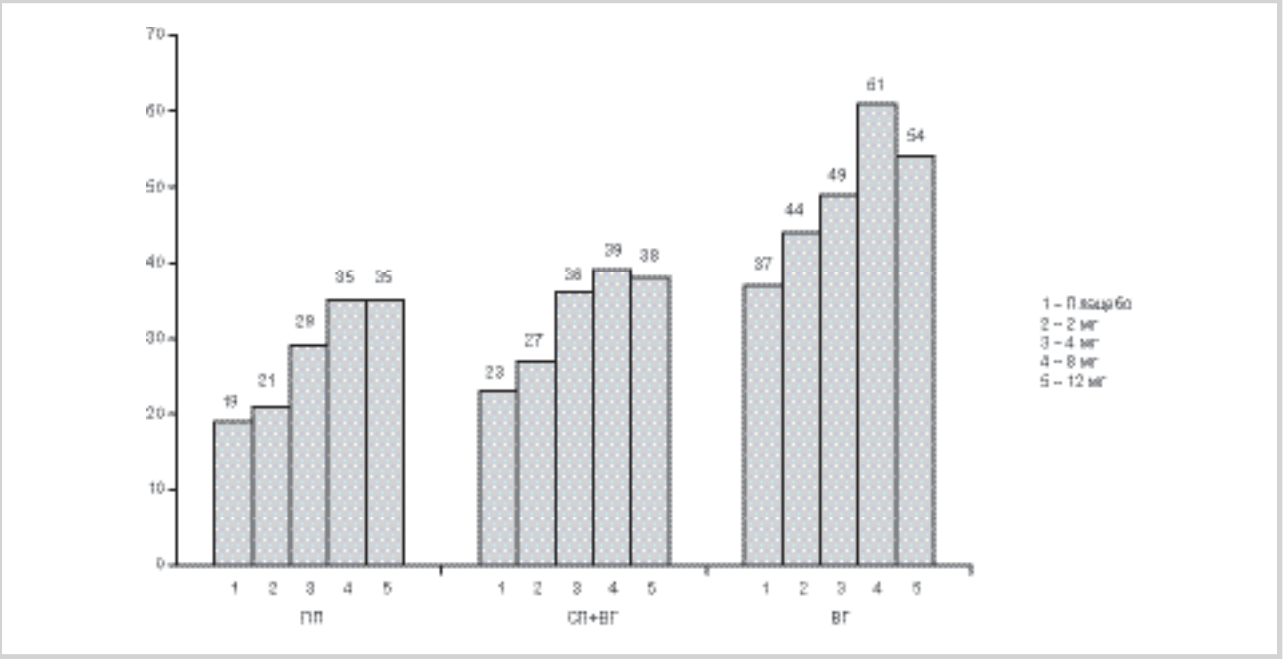

Рис. 2. **Доля пациентов, ответивших на лечение сокращением числа приступов на 50% и более в зависимости от типа приступов. Объединенные данные исследований III фазы (*n*=1478).**

ПП — простые парциальные приступы; СП+ВГ — сложные парциальные и вторично-генерализованные приступы; ВГ — вторично-генерализованные приступы.

Таблица 3. **Частота и характер побочных эффектов в группах пациентов, принимавших плацебо и перампанел в суточных дозах 2, 4, 8 и 12 мг [12]**

Показатель	Плацебо (*n*=442)	Перампанел			
		2 мг (*n*=180)	4 мг (*n*=172)	8 мг (*n*=431)	12 мг (*n*=255)
Пациенты с любыми побочными эффектами, *n* (%)	294 (67)	111 (62)	111 (65)	350 (81)	227 (89)
Побочные эффекты, возникшие во время лечения, %	41	37	45	66	79
Летальные исходы, %	0	0%	0	0	0
Тяжелые побочные эффекты, %	5	2%	3	11	15
Серьезные побочные эффекты, *n* (%)	22 (5)	6 (3)	6 (4)	24 (6)	21 (8)
Побочные эффекты, приведшие к прекращению лечения, *n* (%)	21 (5)	12 (7)	5 (3)	33 (8)	49 (19)
Головокружение, *n* (%)	4 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	9 (2,1)	11 (4,3)
Судороги, *n* (%)	5 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	4 (0,9)	3 (1,2)
Сонливость, *n* (%)	1 (0,2)	1 (0,6)	0	2 (0,5)	7 (2,7)

нелом в дозе 2 мг и у 2 пациентов в группе терапии перампанелом в дозе 12 мг. У 1 пациента в группе терапии перампанелом в дозе 8 мг отмечались «суицидальные мысли» [12].

Открытая фаза исследования. 1218 пациентов были включены в открытую фазу исследования, из них 1089 (91,8%) получали перампанел более 16 нед, 580 (48,9%) — более 1 года и 19 (1,6%) — более 2 лет. К моменту промежуточного анализа 840 (70,8%) пациентов продолжали получать перампанел. Большинство (91%) пациентов достигли суточной дозы перампанела от 10 до 12 мг. Медиана процентного сокращения числа приступов составила 39,2% для 14—26-й недели (*n*=1114), 46,5% для 40—52-й недели (*n*=731) и 58,1% для 92—104-й недели (*n*=59). Доля пациентов, ответивших на препарат сокращением числа приступов на 50% и более, составила 41,4% для 14—26-й недели (*n*=1114), 46,9% для 40—52-й недели (*n*=731) и 62,7% для 92—104-й недели (*n*=59).

Побочные эффекты были зафиксированы у 87,4% пациентов. Наиболее частыми были головокружение (43,9%), сонливость (20,2%), головная боль (16,7%) и слабость (12,1%). Серьезные побочные эффекты наблюдались у 13,2% пациентов, среди них — судороги и агрессия. Частота значимых изменений лабораторных анализов была низкой — 0—4,5%. Частота повышения АСТ и АЛТ в 3 раза отмечалась менее чем в 1% всех случаев, частота повышения креатинфосфокиназы в 5 раз отмечалась у 1,7% пациентов. Большинство изменений лабораторных анализов отмечалось у пациентов, которые в качестве сопутствующих препаратов принимали вальпроат, карбамазепин и окскарбазепин. Не было отмечено клинически значимых изменений в параметрах ЭКГ [12].

Таблица 4. **Частота побочных эффектов, отмеченных более чем у 5% пациентов, получавших плацебо и перампанел в суточных дозах 4, 8 и 12 мг (*n*=1478) [12]**

Показатель	Плацебо (*n*=442)		Перампанел					
			4 мг (*n*=172)		8 мг (*n*=431)		12 мг (*n*=255)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головокружение	40	9	28	16	137	32	109	43
Сонливость	32	7	16	9	67	16	45	18
Головная боль	50	11	19	11	49	11	34	13
Утомляемость	21	5	13	8	36	8	31	12
Раздражительность	13	3	7	4	29	7	30	12
Тошнота	20	5	5	3	25	6	20	8
Падение	15	3	3	2	22	5	26	10
Назофарингит	18	4	9	5	23	5	11	4
Инфекция верхних дыхательных путей	12	3	6	4	14	3	10	4
Атаксия	0	0	1	1	14	3	21	8
Нарушение равновесия	2	1	0	0	22	5	8	3
Всего побочных эффектов, относящихся к враждебному поведению/агрессии (72 отдельных специфических побочных эффекта)	25	6	6	5	53	12	52	20
Агрессия	2	1	1	1	7	2	8	3

Результаты и обсуждение

Объединенные данные исследований III фазы наглядно демонстрируют преимущества перампанела по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией и без нее у подростков и взрослых с резистентной парциальной эпилепсией. Следует отметить, что в исследование включались пациенты с длительно текущей эпилепсией, более 86% пациентов получали на момент рандомизации два или три АЭП. Среди этих АЭП были и препараты, до сих пор считающиеся новыми — ламотриджин, топирамат и леветирацетам. Их применение не приводило к исчезновению приступов. Перампанел существенно снижал частоту эпилептических приступов у значительного процента пациентов, и это снижение оставалось стабильным на протяжении всей открытой фазы. У пациентов из группы плацебо, переведенных на препарат после двойной слепой фазы, также отмечалось значительное уменьшение числа приступов. Препарат оказался эффективным при всех типах парциальных приступов, но эффективность его была более значительной при вторично-генерализованных приступах.

Уменьшение числа приступов носило дозозависимый характер, оно отсутствовало при приеме суточной дозы 2 мг, и постепенно нарастало по мере увеличения дозы препарата. Доза перампанела, равная 12 мг, не была статистически достоверно более эффективной, чем доза, равная 8 мг, но тем не менее оказывала дополнительный позитивный эффект у отдельных пациентов. Исследования показывают, что доза перампанела должна подбираться индивидуально у каждого отдельного пациента.

Прием перампанела следует начинать с дозы 2 мг в сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости до 4-8 мг в сутки с шагом 2 мг один раз в неделю у пациентов, одновременно получающих фермент-индуцирующие АЭП, и с шагом 2 мг один раз в две недели у пациентов, не принимающих индукторы ферментов печени. Перампанел должен приниматься один раз в день за 30 мин до сна. В открытой фазе большинство пациентов достигли доз перампанела, равных 10—12 мг. Перампанел имел линейную фармакокинетику и не вызывал изменений концентрации других ПЭП в сыворотке крови. Тем не менее концентрация самого перампанела снижалась при его одновременном приеме с индукторами ферментов печени (карбамазепин и фенобарбитал).

Перампанел продемонстрировал приемлемый и предсказуемый профиль переносимости. Не было обнаружено таких жизнеугрожающих побочных эффектов, как апластическая анемия, печеночная недостаточность или синдром Стивенса—Джонсона. Не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных анализов и ЭКГ. Большинство побочных эффектов имело слабую или среднюю степень выраженности. Более того, пациенты, как правило, уже принимали ПЭП, для которых также характерны такие побочные эффекты, как головокружение и сонливость (возможно, что часть этих побочных эффектов не связана с исследуемым препаратом). Вероятно, что такие побочные эффекты, как раздражительность и агрессия требуют отдельного мониторирования и снижения дозы препарата. Побочные эффекты перампанела имели дозозависимый характер, и степень их выраженности уменьшалась при снижении суточной дозы. Частота побочных эффектов не зависела от количества сопутствующих АЭП, что важно при одновременном приеме сразу нескольких препаратов. Благоприятный профиль переносимости подтверждается высоким уровнем удержания на препарате в открытой фазе исследования.

Открытая фаза исследования была длительной и продемонстрировала нарастание доли пациентов с существенным уменьшением числа приступов (на 50% и более), а также приемлемую хроническую переносимость перампанела.

Заключение

Благодаря удобству применения, хорошей клинической эффективнос ти и переносимости перампанел (файкомпа) представляет собой удачный выбор в лечении резистентной парциальной эпилепсии у подростков и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kwan P., Brodie M.J.* Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001; 42: 10: 1255—1260.
2. *Schiller Y., Najjar Y.* Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. Neurology 2008; 70: 1: 54—65.
3. *Rogawski M.A.* AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. Acta Neurol Scand 2013; 127: Suppl 197: 9—18.
4. *Wilcox K.S. et al.* Chapter 22: Excitatory synaptic transmission. In: Epilepsy: a comprehensive textbook. Engel J.Jr., Pedley T.A. (Eds). 2nd Edition. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins 2008.
5. *Meldrum B.S., Rogawski M.A.* Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics 2007; 4: 18—61.
6. *Clements J.D. et al.* Activation kinetics of AMPA receptor channels reveal the number of functional agonist binding sites. J Neurosci 1998; 18: 119—127.
7. *Hanada T. et al.* Perampanel: A novel, orally active, non-competitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1331—1340.
8. *Kenakin T.* Allosteric modulators: The new generation of receptor antagonists. Molecular Interventions 2004; 4: 222—229.
9. *Fergus Rugg-Gunn.* Adverse effects and safety profile of perampanel: A review of pooled data. Epilepsia 2014; 55: Suppl 1: 13—15.
10. *Kerling F., Kasper B.S.* Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. Acta Neurol Scand 2013; 127: Suppl 197: 25—29.
11. *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: Suppl 197: 30—35.
12. *Steinhoff B.I., Ben-Menachem E., Ryvlin P. et al.* Efficacy of perampanel: A review of pooled data. Epilepsia 2014; 55: Suppl 1: 9—12.
13. *French J., Krauss G.L., Biton M.D. et al.* Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized Phase III study 304. Neurology 2012; 79: 6: 589—596.