

Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике

Власов П.Н.¹, Карлов В.А.¹, Жидкова И.А.¹, Дмитренко Д.В.², Рудакова И.Г.³, Данилова Т.В.⁴, Калинин В.А.⁵, Гребенюк О.В.⁶, Герцен А.П.⁷, Журавлев Я.С.⁸, Карась А.Ю.⁹, Парамонова Е.Н.¹⁰, Пономарева И.В.¹¹, Мигуськина О.И.¹², Собянина Н.А.¹³, Сухова Д.В.¹⁴, Саломатин Ю.В.¹⁵, Ергахова М.Л.¹⁶, Гогуадзе Т.М.¹⁷, Шамрай А.П.¹⁸
¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁷ООО «Эпилепсия 56», Оренбург; ⁸ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №2», Оренбургская область, с. Старица; ⁹ООО «Эпинеиро», Саратов; ¹⁰ООО «Алгоритм», Центр эпилепсии и пароксизмальных состояний, Новосибирск; ¹¹ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск; ¹²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №11», Новосибирск; ¹³ГБУЗ «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹⁴Медицинский институт имени Березина Сергея, Ижевск; ¹⁵ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» ДЗ г. Москвы, Москва; ¹⁶БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ¹⁷СПБ ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №6», Городской эпилептологический центр, Санкт-Петербург; ¹⁸КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю.К.», Барнаул
¹Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ²Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁴Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁶Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁷Россия, 460050, Оренбург, ул. Ноябрьская, 43/5; ⁸Россия, 460551, Оренбургская область, Оренбургский район, с. Старица, пер. Майский, 2; ⁹Россия, 410071, Саратов, ул. Большая Садовая, 151/8; ¹⁰Россия, 630049, Новосибирск, Красный проспект, 186/1; ¹¹Россия, 454021, Челябинск, проспект Победы, 287; ¹²Россия, 630120, Новосибирск, ул. Танкистов, 23; ¹³Россия, 641990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ¹⁴Россия, 426035, Ижевск, ул. Репина, 35; ¹⁵Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ¹⁶Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 79; ¹⁷Россия, 191167, Санкт-Петербург, Обводного канала наб., 9И; ¹⁸Россия, 656056, Барнаул, ул. Луговая, 19

Цель исследования – ретроспективная оценка российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике в качестве препарата дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией (ФЭ) в возрасте 12 лет и старше.

Пациенты и методы. Проведено мультицентровое ретроспективное исследование, в ходе которого врачи заполняли стандартные анкеты с характеристиками заболевания и проводимой терапии. Максимальная длительность наблюдения составляла 12 мес. Каждого пациента включали в исследование только 1 раз на срок проведения исследования. Проанализировано 164 случая фармакорезистентной ФЭ. Средний возраст пациентов – 37,7 года, соотношение мужчин и женщин – 1:1. Длительность заболевания более 10 лет была у 68,7% пациентов; структурная эпилепсия имела у 68,2% (височная локализация очага – у 53,4% и лобная – у 39,1%).

Результаты и обсуждение. Большинству пациентов (26,6%) ПЕР назначали после трех предшествующих линий терапии, максимальное число препаратов в комбинации до назначения ПЕР составляло 2 (50,9%) и 3 (29,6%). Исходная частота всех типов приступов достигала 9 [3; 34] в месяц, билатеральных тонико-клонических с фокальным началом – 3 [2; 6] в месяц. На комбинированной терапии с включением ПЕР удалось добиться исчезновения всех типов приступов в 22,7% случаев, респондеры (по всем типам приступов) – 52,8%, а ремиссия билатеральных тонико-клонических приступов достигнута у 60,8% пациентов, респондеры – 27,8%. Удержание на терапии к 12 мес наблюдения – 80,7% (95% доверительный интервал 72,3–89,1). Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 31,3% пациентов; наиболее частыми НЯ были сонливость (10,4%), агрессия (9,8%), раздражительность (6,7%), прочие НЯ наблюдались в единичных случаях. Средняя доза ПЕР составила 8 мг.

Заключение. ПЕР оказался эффективным у пациентов с резистентными формами ФЭ при максимальной длительности наблюдения в рутинной клинической практике 12 мес. Ремиссия всех типов приступов была достигнута в 22,7% случаев, снижение числа приступов $\geq 50\%$ – в 52,8%, удержание на терапии – в 80,7%. Препарат оказывал терапевтическое действие при всех типах фо-

кальных приступов и был максимально эффективен при билатеральных тонико-клонических припадках с фокальным началом. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЕР продемонстрировал предсказуемый профиль безопасности.

Ключевые слова: перампанел; фармакорезистентная фокальная эпилепсия; эффективность; переносимость; безопасность; нежелательные явления; побочные эффекты; удержание на терапии.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Карлов ВА, Жидкова ИА и др. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):47–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55

A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice

Vlasov P.N.¹, Karlov V.A.¹, Zhidkova I.A.¹, Dmitrenko D.V.², Rudakova I.G.³, Danilova T.V.⁴, Kalinin V.A.⁵, Grebenyuk O.V.⁶, Gertsen A.P.⁷, Zhuravlev Ya.S.⁸, Karas A.Yu.⁹, Paramonova E.N.¹⁰, Ponomareva I.V.¹¹, Miguskina O.I.¹², Sobyagina N.A.¹³, Sukhova D.V.¹⁴, Salomatin Yu.V.¹⁵, Ertakhova M.L.¹⁶, Gogudze T.M.¹⁷, Shamray A.P.¹⁸

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ³M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow; ⁴Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁵Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁶Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁷ООО «Epilepsy 56», Orenburg; ⁸Orenburg Regional Clinical Mental Hospital Two, Staritsa, Orenburg Region; ⁹ООО «Epineuro», Saratov; ¹⁰ООО «Algorithm», Center of Epilepsy and Paroxysmal States, Novosibirsk; ¹¹Regional Clinical Hospital Three, Chelyabinsk; ¹²City Clinical Hospital Eleven, Novosibirsk; ¹³Perm Territorial Clinical Hospital, Perm; ¹⁴Sergey Berezin Medical Institute, Izhevsk; ¹⁵Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁶Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; ¹⁷City Mental Hospital Six, City Epileptology Center, Saint Petersburg; ¹⁸Yu.K. Erdman Altai Territorial Clinical Mental Hospital, Barnaul

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ³61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; ⁴49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ⁵89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁶2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; ⁷43/5, Noyabrskaya St., Orenburg 460050, Russia; ⁸2, Maisky Lane, Staritsa, Orenburg District, Orenburg Region 460551, Russia; ⁹151/8, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410071, Russia; ¹⁰186/1, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630049, Russia; ¹¹287, Pobeda Prospect, Chelyabinsk 454021, Russia; ¹²23, Tankists St., Novosibirsk 630120, Russia; ¹³85, Pushkin St., Perm 641990, Russia; ¹⁴35, Repin St., Izhevsk 426035, Russia; ¹⁵43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ¹⁶79, Lenin St., Izhevsk 426009, Russia; ¹⁷9i, Obvodnoi Kanal Embankment, Saint Petersburg 191167, Russia; ¹⁸19, Lugovaya St., Barnaul 656056, Russia

Objective: to retrospectively assess the Russian experience with perampanel (PER) in everyday clinical practice as an adjunctive medication for the treatment of patients aged 12 years or older with focal epilepsy (FE).

Patients and methods. A multicenter retrospective study was conducted, during which the physicians filled out standard questionnaires assessing the characteristics of the disease and the therapy performed. The maximum follow-up period was 12 months. Each patient was included in the study only once for the duration of the study. A total of 164 cases of pharmacoresistant FE were analyzed. The patients' mean age was 37.7 years; the male to female ratio was 1:1. The disease duration over 10 years was in 68.7% of patients; structural epilepsy was present in 68.2% (temporal and frontal lesions in 53.4 and 39.1%, respectively)

Results and discussion. Most (26.6%) patients were prescribed PER after three previous lines of therapy; before PEP administration, there was a maximum of 2 (50.9%) and 3 (29.6%) drugs, respectively, in the combination. The initial frequency of all seizure types reached 9 [3; 34] per month; that of focal-onset bilateral tonic-clonic seizures was 3 [2; 6] per month. Combined therapy including PER could lead to the disappearance of seizures in 22.7% of cases; the responders (by all seizure types) were 52.8%, whereas the remission rate of bilateral tonic-clonic seizures was 60.8% of patients, the responder rate was 27.8%. At 12 months of follow-up, the therapy retention rate reached 80.7% (95% confidence interval, 72.3–89.1). Adverse events (AEs) were noted in 31.3% of patients; the most frequent AEs were drowsiness (10.4%), aggression (9.8%), irritability (6.7%); other AEs were observed in individual cases. The average dose of PER was 8 mg.

Conclusion. PER was effective in patients with resistant PEs at a maximum follow-up of 12 months in routine clinical practice. Remission of all seizure types was achieved in 22.7% of cases, the decrease in the number of seizures $\geq 50\%$ was seen in 52.8% of cases; the therapy retention rate was 80.7%. The drug had a therapeutic effect in all types of focal seizures and was most effective in focal-onset bilateral tonic-clonic seizures. Along with its good clinical effect, PER demonstrated a predictable safety profile.

Keywords: perampanel; pharmacoresistant focal epilepsy; efficacy; tolerance; safety; adverse events; side effects; therapy retention.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, et al. A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):47–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55

Перампанел (ПЕР) — 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'Н)-он — новейший уникальный противоэпилептический препарат (ПЭП), первый в своем классе селективный неконкурентный антагонист ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона [1, 2]. Препарат показан для терапии приступов с фокальным началом у пациентов в возрасте 12 лет и старше и максимально эффективен в отношении билатеральных тонико-клонических [3] и генерализованных судорожных [4, 5] приступов. Еще одно показание — дополнительная терапия первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией. К дополнительным положительным свойствам ПЕР относится однократный прием, что существенно упрощает его применение, повышает комплаентность и снижает лекарственные взаимодействия [6, 7]. Качественно новый механизм ПЕР, не похожий ни на один из существующих ныне, предопределяет достижение клинического эффекта при добавлении его практически к любой исходной терапии ПЭП [8]. Ранее В.А. Карлов и соавт. [9] сообщали о результатах лечения ПЕР 52 пациентов, часть из которых была моложе 12 лет. N. Swiderska и соавт. [10] также проводили терапию ПЕР при различных эпилептических синдромах, в том числе у детей младше 12 лет.

Цель исследования — ретроспективная оценка российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике в качестве препарата дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией (ФЭ) в возрасте 12 лет и старше.

Пациенты и методы. Проведено мультицентровое ретроспективное исследование, в котором участвовали эпилептологи из разных городов России (Москва, Барнаул, Ижевск, Казань, Красноярск, Новосибирск, Оренбург, Самара, Саратов, Санкт-Петербург, Пермь, Томск, Челябинск). Проанализировано 164 случая фармакорезистентной ФЭ. Возраст пациентов составлял 18–78 лет (средний возраст $37,7 \pm 15,2$ года), соотношение мужчин и женщин — 1:1. Длительность заболевания более 10 лет была у 68,7% пациентов, структурная эпилепсия имела у 68,2% (височная локализация эпилептического очага — у 53,4%, лобная — у 39,1%). На каждого пациента врачи заполняли стандартную анкету, в которой фиксировали сведения о форме эпилепсии, типах и частоте приступов, длительности заболевания, предшествующей терапии, причинах ее смены и текущей схеме приема ПЭП и дозах, схеме индивидуальной титрации ПЕР и его дозе, эффективности, переносимости комбинированной терапии, а также данные опросника общего состояния здоровья и комментариев специалиста, заполнявшего опросник. Максимальная длительность наблюдения составляла 12 мес. Каждого пациента включали в исследование только 1 раз на срок проведения наблюдения.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». В настоящее время исследование продолжается.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; пациенты с фармакорезистентной ФЭ, получающие ПЕР в качестве дополнительного ПЭП; возраст старше 12 лет; неэффективность предшествующей противоэпилептической терапии; исход-

ная частота приступов >1 в месяц. Критерии исключения: тяжелое соматическое заболевание; возраст моложе 12 лет; некомплаентность.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics 25 (IBM corp., USA). Для качественных переменных рассчитывали относительные (%) и абсолютные (n) частоты. При оценке снижения частоты приступов и развития нежелательных явлений (НЯ) определяли также двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ). Для количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое значение ($M \pm SD$), в случае отличия распределения переменных от нормального — медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили] или Me (Min-Max). Для характеристики удержания на терапии использовали анализ кумулятивной выживаемости методом Каплана–Мейера. Сравнение качественных переменных осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

Основные параметры заболевания, предшествующей и сопутствующей терапии, ее эффективности и переносимости приведены в табл. 1–4.

Представленные данные свидетельствуют о тяжелом течении заболевания, при котором оказалось безуспешным большинство многократных предыдущих попыток лекарственной терапии. Среднего пациента, включенного в исследование, можно охарактеризовать следующим образом: диагностирована преимущественно височная (53,2%) или лобная (39,1%), структурная (70,5%) эпилепсия с преобладанием фокальных приступов с нарушением осознанности (53%) и билатеральных тонико-клонических приступов

Таблица 1. Основные демографические показатели у пациентов с ФЭ ($n = 164$)

Показатель	Значение
Возраст, годы:	
$M \pm SD$	$37,7 \pm 15,2$
Me [25-й; 75-й перцентили]	33 (25–49)
Min-Max	18–78
Женщины, n (%)	83 (50,6)
Мужчины, n (%)	81 (49,4)

Таблица 2. Характеристика заболевания, n (%)

Показатель	Значение
Длительность заболевания, годы ($n = 163$):	
<5	24 (14,7)
5–10	27 (16,6)
>10	112 (68,7)
Этиология эпилепсии ($n = 154$):	
структурная	105 (68,2)
неуточненная	44 (28,6)
Локализация эпилептического очага ($n = 161$):	
височная	86 (53,4)
лобная	63 (39,1)
теменная	5 (3,1)
затылочная	3 (1,9)
не установлена	9 (5,6)

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: указано число проанализированных анкет по каждому параметру.

Таблица 3. Типы и частота приступов

Тип приступов (n=164):	Число пациентов, n (%)	Исходная частота приступов, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Фокальные: без изменения сознания и перехода в билатеральные тонико-клонические	38 (23,2)	10 [6,5; 30]
с изменением сознания без перехода в билатеральные тонико-клонические	87 (53)	10 [6; 18,5]
Билатеральные тонико-клонические с фокальным началом	73 (44,5)	3 [2; 6]
Сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических	38 (23,2)	9 [3; 34]
Другие	9 (5,5)	8 [5; 300]

Примечание. У одного пациента могло наблюдаться сочетание разных локализаций очага, а также разных типов приступов.

Таблица 4. Характеристика терапии, n (%)

Показатель	Значение
Число линий предшествующей терапии (n=158):	
1	19 (12,0)
2	28 (17,7)
3	42 (26,6)
4	18 (11,4)
5	25 (15,8)
>5	26 (16,5)
Максимальное число препаратов в комбинации до назначения ПЕР (n=159):	
1	23 (14,5)
2	81 (50,9)
3	47 (29,6)
4	8 (5)
Сопутствующие ПЭП (n=159):	
вальпроаты	90 (54,9)
карbamазепин	44 (26,8)
леветирацетам	39 (23,8)
топирамат	28 (17,1)
ламотриджин	25 (15,2)
окскарбазепин	24 (14,6)
фенбарбитал	16 (9,8)
лакосамид	15 (9,1)
бензодиазепины	5 (7,1)
прегабалин	5 (3,3)
зонисамид	1 (1,4)
фениитоин	1 (1,4)
Длительность приема ПЕР, мес (n=164):	
1	5 (3,0)
2	11 (6,7)
3	52 (31,7)
6	26 (15,9)
9	18 (11)
12	52 (31,7)

Примечание. Пациент мог получать одновременно несколько ПЭП.

(44,5%). Исходная частота всех типов приступов – 9 [3; 34] в месяц; билатеральных тонико-клонических – 3 [2; 6] в месяц, что указывает на изначально высокую активность заболевания за 4 нед до назначения ПЕР.

В большинстве случаев ПЕР включали в схему на 4-м этапе терапии (26,6%), при этом ранее пациенты уже принимали максимально 2 (50,9%) или 3 (29,6%) ПЭП (кроме ПЕР), в основном вальпроат (54,9%), карbamазепин (26,8%) и леветирацетам (23,8%).

Результаты. Эффективность терапии за 12 мес наблюдения представлена в табл. 5. Как следует из табл. 5, в 22,7% случаев удалось добиться полной ремиссии всех типов приступов. Среди пациентов, у которых развилась ремиссия всех типов приступов за период 12 мес, лиц женского пола оказалось почти в 2 раза больше (64,3%), чем лиц мужского пола (35,7%). Для достижения ремиссии всех типов припадков наиболее часто (38,5%) требовалось 3 линии предшествующей терапии, а максимальное число комбинаций до назначения ПЕР равнялось 2 (69,2%). Оказалось, что ремиссия чаще наблюдалась при лобной локализации эпилептического очага (69,2%) и при структурной эпилепсии (64,3%).

НЯ выявлены в 51 из 164 проанализированных анкет, что составило 31,3% (95% ДИ 24,5–38,7). Характеристика НЯ представлена в табл. 6. Среди НЯ наиболее часто встречались сонливость, агрессия, раздражительность, шаткость походки и головокружение. При этом только частота сонливости превышала 10%, все остальные НЯ были единичными. Раздражительность достоверно чаще наблюдалась у лиц женского пола (отношение шансов 4,87; 95% ДИ 1,02–23,29). Агрессия регистрировалась только при структурной эпилепсии ($p=0,02$, точный критерий Фишера), преимущественно на фоне суточной дозы ПЕР 8 мг, снижение которой до 6 мг в подавляющем большинстве случаев нивелировало это НЯ. И только в 2 из 16 случаев агрессия развивалась при суточной дозе ПЕР 4 мг. У 4 пациентов (у 3 – с лобной и у 1 – с височной локализацией эпилептического очага) при появлении агрессии в сочетании с другими НЯ и недостаточным эффектом проводимой терапии ПЕР был отменен. Однако у всех пациентов с агрессией ($n=16$) зависимости возникновения данного НЯ от локализации эпилептического очага, возраста и приема сопутствующих ПЭП не выявлено.

Показатель удержания на терапии, являющийся, по сути, производным от эффективности/переносимости, составил за 12 мес 80,7% (95% ДИ 72,3–89,1; рис. 1). Медиана последней эффективной дозы ПЕР – 8 мг/сут.

По данным опросника о состоянии здоровья пациентов, наивысший эффект был достигнут по показателям «благополучие», «настроение», «энергичность» (рис. 2).

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании объединенные результаты применения ПЕР у пациентов в Российской Федерации свидетельствуют о его высокой эф-

фективности при ФЭ. Особенность исследований, проводимых в реальной клинической практике, заключается в том, что практикующий врач не ограничен протоколом, как в рандомизированных исследованиях, в которых всегда фиксированы исходная частота приступов, количество сопутствующих ПЭП, скорость титрования препарата и др.

Суммарно в настоящем исследовании удалось добиться ремиссии всех типов приступов в 22,7% наблюдений; $\geq 50\%$ снижения частоты приступов в 52,8%; удержания на терапии в течение 12 мес в 80,7%. Эти результаты сопоставимы с показателями, полученными К. Sierdzan и Н. Hodgson [11], и существенно выше, чем в других работах (табл. 7). В настоящем исследовании более высокая эффективность ПЕР, чем в опубликованных ранее анализах при ФЭ (n=52) [9, 15], объясняется более ранним назначением препарата, так как эффективность зависит от этапности терапии ПЭП [16]. Максимальный положительный результат комплексной терапии с применением ПЕР получен при билатеральных тонико-клонических приступах, которые прекратились в 60,8% случаев, а снижение их частоты $\geq 50\%$ достигнуто в 27,8%, что сопоставимо с результатами опубликованных ранее работ (см. табл. 7). И лишь в исследовании Е. Shah и соавт. [17] максимальное улучшение получено при фокальных приступах с изменением осознанности по сравнению с другими типами приступов, что объясняется разнородной выборкой (представлены пациенты не только с ФЭ). Результаты объединенного анализа европейских наблюдательных исследований повседневной клинической практики (n=2396) позволяют предполагать более высокий эффект применения ПЕР в качестве дополнительного ПЭП в группе пациентов старше 65 лет: показатель удержания на препарате за 12 мес – 48%, а ремиссии – 28% [18]!

Медиана эффективной суточной дозы ПЕР в настоящем исследовании составила 8 мг, а в предыдущем – 6 мг [9]. Проведенный дополнительно анализ не позволил выделить оптимальную комбинацию для ПЕР, поскольку его действие проявлялось независимо от сопутствующего ПЭП. Однако, по данным масштабного исследования, проведенного в Испании, применение ПЕР совместно с фермент-индуцирующими ПЭП снижало эффективность комбинированной терапии [12], что имеет фармакокинетическое обоснование [7].

Таблица 5. Эффективность терапии за 12 мес наблюдения

Показатель	Число пациентов, n	% (95% ДИ)
Все типы приступов (n=163):		
отсутствие	37	22,7 (16,8; 29,6)
снижение частоты $\geq 50\%$ (респондеры)*	86	52,8 (45,1; 60,3)
снижение частоты $< 50\%$	17	10,4 (6,4; 15,8)
отсутствие динамики	16	9,8 (6; 15,1)
увеличение частоты	7	4,3 (1,9; 8,2)
Билатеральные тонико-клонические приступы (n=97):		
отсутствие	59	60,8 (50,9; 70,1)
снижение частоты $\geq 50\%$ (респондеры)*	27	27,8 (19,7; 37,3)
снижение частоты $< 50\%$	2	2,1 (0,4; 6,4)
отсутствие динамики	5	5,2 (2; 10,9)
увеличение частоты	4	4,1 (1,4; 9,5)

*Респондеры – пациенты со снижением частоты приступов $\geq 50\%$, но $< 100\%$.

Таблица 6. Характеристика НЯ

НЯ	Число пациентов, n	% (95% ДИ)
Сонливость	17	10,4 (6,4; 15,8)
Агрессия	16	9,8 (6; 15,1)
Раздражительность	11	6,7 (3,6; 11,4)
Шаткость походки	10	6,1 (3,2; 10,6)
Головокружение	8	4,9 (2,3; 9)
Заторможенность	3	1,8 (0,5; 4,8)
Головная боль	2	1,2 (0,3; 3,9)
Повышение аппетита	2	2,9 (0,6; 9,1)
Психомоторное возбуждение	2	2,9 (0,6; 9,1)
Нарушение поведения	1	1,4 (0,2; 6,6)
Нарушение почерка	1	1,4 (0,2; 6,6)
Нарушение памяти	1	1,4 (0,2; 6,6)
Нарушение зрения	1	1,4 (0,2; 6,6)
Тревожность	1	1,4 (0,2; 6,6)
Страх	1	0,6 (0,1; 2,8)
Всего	51	31,3 (24,5–38,7)

Примечание. У одного пациента могло быть несколько НЯ, развившихся последовательно или одновременно.

Наше исследование подтвердило хорошую переносимость ПЕР: НЯ зарегистрированы всего в 31,3% наблюдений (n=51). Наиболее частым НЯ была сонливость (10,4% случаев), остальные НЯ встречались существенно реже. В целом процент НЯ в настоящем исследовании был меньше, чем в опубликованных ранее работах, вероятно, из-за отсутствия жесткого протокола, к тому же при появлении минимальных признаков НЯ врач сразу объяснял пациенту необходимость приема препарата непосредственно перед сном, а в некоторых случаях временно снижал дозу ПЕР либо на несколько дней назначал схему приема ПЕР через день.

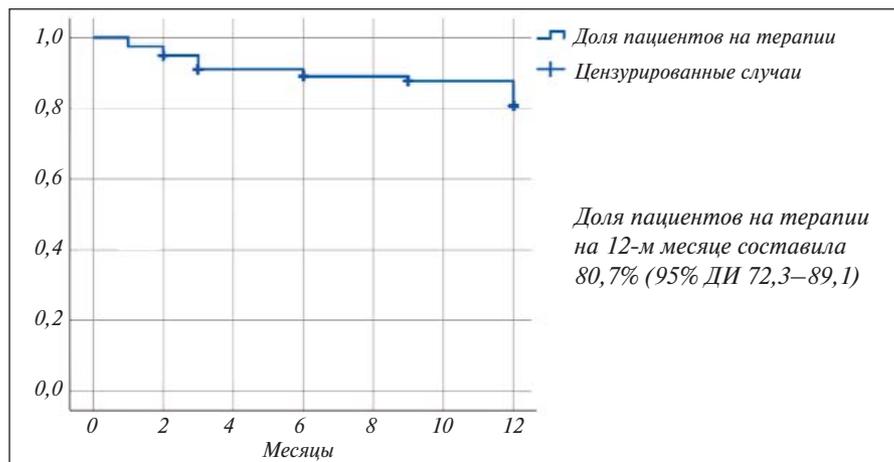


Рис. 1. Показатель удержания на терапии

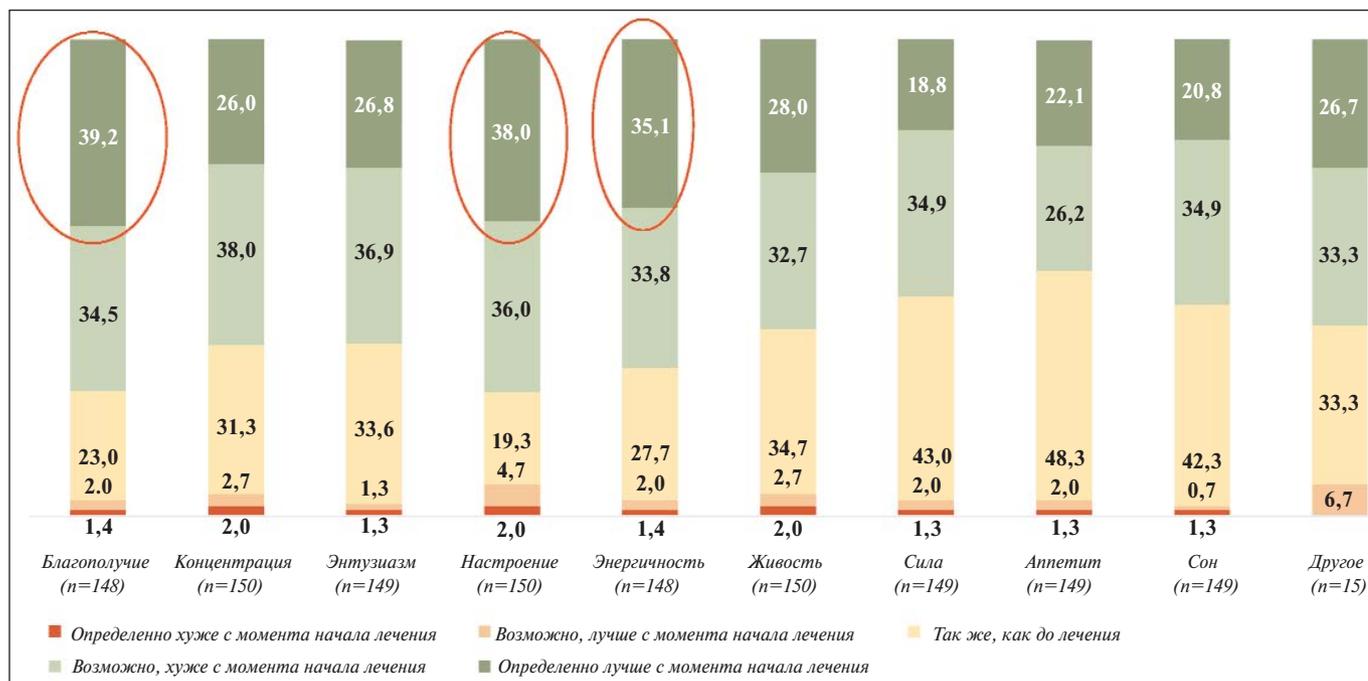


Рис. 2. Оценка общего состояния здоровья

Агрессия как наиболеестораживающее НЯ (9,8%) была преходящей и в большинстве наблюдений нивелировалась после снижения суточной дозы ПЕР до 6 мг. Лишь в 4 случаях при сочетании агрессии с другими НЯ и недостаточным эффектом проводимой терапии ПЕР был отменен. У всех пациентов данное НЯ статистически значимо ($p=0,02$) регистрировалось при структурной ФЭ, однако не удалось выявить его взаимосвязь с другими характеристиками заболевания – возрастом, локализацией эпилептического очага и приемом сопутствующих ПЭП. В исследовании В. Ренгое и соавт. [19] агрессия при терапии ПЕР отмечалась преимущественно у подростков, в отличие от результатов, полученных в России, где это НЯ зарегистрировано только у 2 пациентов 15 и 16 лет (возможно, это обусловлено малым общим количеством подростков в выборке). Больше половины пациентов с агрессией принимали вальпроевую кислоту в составе политерапии, однако такие психи-

ческое побочные эффекты, как депрессия, психоз, раздражительность/эмоциональная лабильность, для пациентов, получающих вальпроевую кислоту, нехарактерны [20]. Известно, что раздражительность и агрессия также могут развиваться при применении в составе комплексной терапии леветирацетама и топирамата [21]. В таких ситуациях рекомендуется целенаправленно собирать анамнез психических/поведенческих проблем у пациента и активно мониторить возможные проявления агрессии. Настоящий анализ показывает, что практикующие врачи знают, что терапия ПЕР может вызывать данное НЯ, о чем свидетельствует пусть незначи-

тельное, но снижение его частоты по сравнению с предыдущим исследованием [9], хотя объем выборки возрос в 3 раза. В целом пациенты очень высоко оценили ПЕР в составе комплексной терапии: в большинстве наблюдений качество жизни улучшилось, и лишь менее 10% пациентов указали, что оно стало «определенно хуже» либо «возможно хуже» по сравнению с началом терапии ПЕР (см. рис. 2). В анкетах больные эпилепсией особо отметили улучшение настроения, чувство благополучия, прилив энергии. Пациенты не ощутили влияния ПЕР на концентрацию внимания и когнитивные функции, что согласуется с данными К.Дж. Мейдог и соавт. [22], указывающими на минимальное влияние ПЕР на когнитивные функции по сравнению с плацебо.

Последние исследования применения ПЕР в ранней дополнительной терапии позволяют надеяться на повышение эффективности комплексной терапии ФЭ практи-

Таблица 7. Основные исследования сравнительной эффективности/переносимости ПЭР в качестве дополнительного ПЭП при ФЭ

Автор, год	Дизайн исследования	Длительность, мес	Число пациентов	Доза ПЭР, мг	Эффективность: отсутствие приступов, респондеры (>50%), удержание на терапии	НЯ (3 наиболее частых)
V. Villapueva и соавт., 2016 [12]	Многоцентровое, ретроспективное наблюдательное	12	464	2–12 (Me 8)	Отсутствие приступов – 7,2%, респондеры – 26,8%, удержание на терапии – 60,6%	Головокружение – 23,2%, сонливость – 19,8%, раздражительность – 17,9%. При медленной титрации число НЯ достоверно снижалось (51,1% пациентов при 2 мг/нед; 50,5% пациентов при 2 мг/2 нед; 32,0% пациентов при 2 мг/3–4 нед; p=0,006)
V.J. Steinhoff и соавт., 2014 [13]	Многоцентровое кросс-секционное наблюдательное	6	281	4–15 (Me 7,7)	Отсутствие приступов за последние 3 мес – 15%, респондеры – 50%, удержание на терапии – 60%	Сонливость – 24,6%, головокружение – 19,6%, с последующей атакой – 3,9%
V.J. Steinhoff и соавт., 2014 [14]	Ретроспективное наблюдательное	6	Всего 74, из них 71 – с ФЭ, 3 – с синдромом Леннокса–Гастро	4–14 (Me 8,8)	Отсутствие приступов – 14%, респондеры – 46%, удержание на терапии – 70%	Сонливость – 42%, головокружение – 18%, остальные НЯ – в единичных наблюдениях
K. Sierdzan и H. Hoegsoll, 2014 [11]	Ретроспективное наблюдательное	14	60	2–12 (Me 6)	Отсутствие приступов – 17%, респондеры – 27%, удержание на терапии – 75%	Головокружение – 27%, неустойчивость – 17%, поведенческие расстройства – 8%
В.А. Карлов и соавт., 2016 [9]	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное	6	52	2–12 (Me 6)	Отсутствие приступов – 8%, респондеры – 58%, удержание на терапии – 92,3%	Агрессия – 11,5%, сонливость – 9,6%, неустойчивость при ходьбе – 5,8%. В большинстве случаев агрессия возникла при дозе ПЭР 8 мг и регрессировала при ее снижении
Настоящее исследование	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное	12	164	2–12 (Me 8)	Отсутствие приступов – 22,7%, респондеры – 52,8%, удержание на терапии – 80,7%	Сонливость – 10,4%, агрессия – 9,8%, раздражительность – 6,7%

чески в 2 раза по сравнению с таковой при более позднем назначении препарата [23].

Закключение. Таким образом, ПЭР оказался эффективным при лечении резистентных форм ФЭ в рутинной клинической практике при максимальной длительности наблюдения 12 мес. Ремиссия всех типов приступов была достигнута в 22,7% случаев, ≥50% снижение частоты приступов – в 52,8%, удержание на терапии – в 80,7%. Препарат оказывал действие при всех типах фокальных припадков и был максимально эффективен при билатеральных тонико-клонических приступах с фокальным началом. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЭР продемонстрировал высокий и предсказуемый профиль безопасности. Известно, что при фармакорезистентности применяется комбинированная терапия, соответственно, потенциально повышается риск развития НЯ, особенно нейротоксичности, при сходном механизме действия ПЭП. Назначение в этих случаях новейшего ПЭП с качественно отличающимся механизмом действия позволяет индивидуализировать фармакотерапию и перспективно в определенных группах пациентов (возраст, пол, сопутствующая соматическая патология и др.). Применение ПЭР в реальной клинической практике показало, что после достижения дозы 4 мг следует оценить его эффективность, а дальнейшая титрация может осуществляться в 2 раза и более медленнее. В ситуации, когда врач свободен в выборе дозы и скорости титрования ПЭР, эффективность препарата была сопоставима с полученной в опубликованных ранее исследованиях, а переносимость – существенно лучше. Средняя доза ПЭР для взрослых пациентов – всего 8 мг. В 2019 г. в США ПЭР был разрешен для применения в качестве монотерапии при ФЭ, основанием для этого явились его высокая эффективность и хорошая переносимость.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011 Mar;11(2):56-63. doi: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
2. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Jul;52(7):1331-40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x. Epub 2011 Jun 2.
3. Krauss GL, Perucca E, Kwan P, et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia.* 2018 Apr;59(4):866-76. doi: 10.1111/epi.14044. Epub 2018 Mar 25.
4. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology.* 2015 Sep 15;85(11):950-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930.
5. Villanueva V, Montoya J, Castillo A, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia.* 2018 Sep;59(9):1740-52. doi: 10.1111/epi.14522. Epub 2018 Jul 31.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата перампанел от 29.03.2019. ЛП-002200. [Instructions for medical use of perampanel from 29.03.2019. LP-002200.]
7. Patsalos PN. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) – Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Nov;52(11):927-66. doi: 10.1007/s40262-013-0087-0.
8. Карлов ВА. Клиническая фармакология АЭП. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Москва: Бином; 2019. С. 753-66. [Karlov VA. Clinical pharmacology of AEDs. In: *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. Doctor's guide]. Moscow: Binom; 2019. P. 753-66].
9. Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология нейropsихиатрия психосоматика. 2016;8(1S):11-7. [Karlov VA, Belyaev OV, Vlasov PN, et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Neurologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1S):11-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17
10. Swiderska N, Tana HJ, Rajaib A, et al. Effectiveness and tolerability of Perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: A UK national multicentre study. *Seizure.* 2017 Nov;52:63-70. doi: 10.1016/j.seizure.2017.08.014. Epub 2017 Sep 14.
11. Sierdzan K, Hodgson H. Efficacy and tolerability of perampanel in patients with refractory partial epilepsy in a tertiary epilepsy centre. *Epilepsia* 2014;55:137.
12. Villanueva V, Garcés M, Lopez-Gonzalez FJ, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Res.* 2016 Oct;126:201-10. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.001. Epub 2016 Aug 4.
13. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinkka E, 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. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.03.015. Epub 2014 Mar 27.
14. Steinhoff BJ, Bacher M, Bast T, et al. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia.* 2014 Jan;55 Suppl 1:16-8. doi: 10.1111/epi.12492.
15. Vlasov P, Karlov V, Zhidkova I, et al. Russian experience of using perampanel in daily clinical practice. Preliminary report. *Journal of Epileptology.* 2016;24 61-8.
16. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May 15;78(20):1548-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. Epub 2012 May 9.
17. Shah E, Reuber M, Goulding P, et al. Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: a UK and Ireland multicentre study. *Seizure.* 2016 Jan;34:1-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.10.017. Epub 2015 Nov 10.
18. Rohracher A, Zimmermann G, Villanueva V, et al. Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia.* 2018 Sep;59(9):1727-39. doi: 10.1111/epi.14520. Epub 2018 Jul 25.
19. Renroe B, Yang H, Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child Neurology Society; 30 Oct-2 Nov 2013; Austin, TX, USA, 2013.
20. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):199-203. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x. Epub 2012 Sep 20.
21. Hansen CC, Ljung H, Brodtkorb E, Reimers A. Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampanel. *Behav Neurol.* 2018 Nov 15;2018:2064027. doi: 10.1155/2018/2064027. eCollection 2018.
22. Meador KJ, Yang H, Pina-Garza JE, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2016 Feb;57(2):243-51. doi: 10.1111/epi.13279. Epub 2016 Jan 1.
23. Jaramillo JA, Estevez Maria JC, Giron Ubeda JM, et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). *Epilepsy Behav.* 2020 Jan;102:106655. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106655. Epub 2019 Dec 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/4.05.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья выпущена при финансовой поддержке компании Eisai. Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

The paper has been published with financial support from Eisai. The authors are solely responsible for the content of the article and for editorial decisions. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Карлов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Жидкова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Дмитренко Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>
Рудакова И.Г. <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>
Данилова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6926-6155>
Калинин В.А. <https://orcid.org/0000-0003-3233-8324>
Гребенюк О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4740-0162>
Герцен А.П. <https://orcid.org/0000-0002-7374-7215>
Журавлев Я.С. <https://orcid.org/0000-0003-4179-5818>
Карась А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9089-9627>
Парамонова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0085-3997>
Пономарева И.В. <https://orcid.org/0000-0001-6499-3054>
Мигуськина О.И. <https://orcid.org/0000-0003-0237-763X>
Собянина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-7963-2638>
Сухова Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-9171-8357>
Саломатин Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-2478-9216>
Ертахова М.Л. <https://orcid.org/0000-0001-8959-8907>
Гогуадзе Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-0866-1527>
Шамрай А.П. <https://orcid.org/0000-0002-2462-1755>