

Наблюдательное исследование по влиянию препарата перампанел на сон и дневную сонливость у взрослых пациентов с эпилепсией в реальной клинической практике



Власов П.Н.¹, Карлов В.А.¹, Жидкова И.А.¹, Вагина М.А.², Василенко А.В.^{3,4}, Гогуадзе Т.М.⁵,
Данилова Т.В.⁶, Кирилловских О.Н.^{7,8}, Ковалева И.Ю.⁹, Корнукова Ю.А.¹⁰, Лаврик С.Ю.¹¹,
Ларина И.В.⁵, Липатова Л.В.^{12,13}, Токарева Е.Р.¹⁴, Улитин А.В.³, Филатова Н.В.¹⁵, Ямин М.А.¹⁶

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва;

²Консультативно-диагностическая поликлиника ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург;

³Институт медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁵СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6», городской эпилептологический центр, Санкт-Петербург;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

⁷ГАУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн», Екатеринбург;

⁸ООО «Медицинский клиничко-диагностический центр «Альфа-ритм», Екатеринбург;

⁹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

¹⁰БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», эпилептологический центр, Воронеж;

¹¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск;

¹²Центр лечения эпилепсии ООО «АВА-ПЕТЕР» клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург;

¹³ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург;

¹⁴ГБУЗ «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова», Севастополь;

¹⁵ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского», Москва;

¹⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

¹Россия, 125006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, стр. 7; ²Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

³Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12; ⁴Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, павильон 12; ⁵Россия, 191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 9, литер А; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁷Россия, 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 25; ⁸Россия, 620043, Екатеринбург, ул. Ухтомская, 3;

⁹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹⁰Россия, 394066, Воронеж, Московский просп., 151;

¹¹Россия, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; ¹²Россия, 191014, Санкт-Петербург,

Литейный просп., 55а, литера А; ¹³Россия, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., 72, литера А;

¹⁴Россия, 299011, Севастополь, ул. Адмирала Октябрьского, 19; ¹⁵Россия, 101000, Москва,

ул. Покровка, 22а; ¹⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Нарушения сна встречаются в два раза чаще у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми и оказывают пагубное воздействие на контроль приступов и качество жизни в целом. В международных и российских публикациях, посвященных влиянию перампанела (ПЕР) на сон, отмечается благоприятное влияние препарата на качество сна, дневную сонливость и архитектуру сна.

Цель исследования – оценить влияние препарата перампанел (Файкомпа®) на качество сна и дневную сонливость при его применении в качестве дополнительного противоэпилептического препарата (ПЭП) в терапии эпилепсии у взрослых.

Материал и методы. В исследование включено 106 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет с абсолютным преобладанием фокальной эпилепсии (n=96), которым ПЕР назначался в качестве дополнительного ПЭП при недостаточной эффективности предшествующей терапии без учета наличия/отсутствия жалоб на инсомнию. Исследование проводилось с апреля 2022 г. по июнь 2023 г. Максимальная длительность наблюдения составила 12 мес. По дизайну исследование было многоцентровым (10 российских клинических центров), наблюдательным. Наблюдение пациентов осуществлялось проспективно, однако с учетом условий реальной клинической практики часть показателей были получены ретроспективно. Проводился анализ качества сна на основании Питтсбургской шкалы инсомнии (в модификации Я.И. Левина), дневной сонливости по шкале Эворта, уровня тревоги/депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), нежелательных явлений (НЯ), эффективности/переносимости комбинированной терапии эпилепсии после назначения ПЕР исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес терапии, исходя из количества заполненных анкет во время каждого визита в условиях реальной клинической практики.

Результаты. К 12 мес наблюдения показатель удержания на комплексной терапии с ПЕР составил 84,9%. Отмена ПЕР была произведена у 15,1% пациентов, по причине развития НЯ — всего у 5,7%. Наиболее частым НЯ было головокружение, которое наблюдалось с частотой выше 10% (n=21), далее по убывающей с одинаковой частотой встречались раздражительность (n=9) и сонливость (n=9). Новых, не описанных ранее НЯ в настоящем исследовании не выявлено. Применение ПЕР в качестве дополнительного ПЭП уже после первого месяца использования значимо снижало дневную сонливость и повышало качество сна; к 12 мес наблюдения показатель дневной сонливости прогрессивно снизился и достиг нормальных значений, а качество сна улучшилось. Использование ПЕР в составе комплексной терапии привело к значимому снижению исходно повышенного уровня тревоги.

Заключение. Применение ПЕР в качестве дополнительного ПЭП у взрослых в динамике уже после первого месяца использования значимо повышает качество сна и снижает дневную сонливость независимо от длительности заболевания и последовательности назначения ПЕР. Использование ПЕР в составе комплексной терапии привело к снижению исходно повышенного уровня тревоги с субклинического до нормального.

Ключевые слова: эпилепсия; качество сна; нарушения сна; дневная сонливость; противоэпилептические препараты; перампанел.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Карлов ВА, Жидкова ИА, Вагина МА, Василенко АВ, Гогуадзе ТМ, Данилова ТВ, Кирилловских ОН, Ковалева ИЮ, Корнукова ЮА, Лаврик СЮ, Ларина ИВ, Липатова ЛВ, Токарева ЕР, Улитин АВ, Филатова НВ, Ямин МА. Наблюдательное исследование по влиянию препарата перампанел на сон и дневную сонливость у взрослых пациентов с эпилепсией в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(3):79–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-79-87

Observational study of the effect of perampanel on sleep and daytime sleepiness in adult patients with epilepsy in real-life clinical practice

Vlasov P.N.¹, Karlov V.A.¹, Zhidkova I.A.¹, Vagina M.A.², Vasilenko A.V.^{3,4}, Goguzadze T.M.⁵, Danilova T.V.⁶, Kirillovskikh O.N.^{7,8}, Kovaleva I.Yu.⁹, Kornukova Yu.A.¹⁰, Lavrik S.Yu.¹¹, Larina I.V.⁵, Lipatova L.V.^{12,13}, Tokareva E.R.¹⁴, Ulitin A.V.³, Filatova N.V.¹⁵, Yamin M.A.¹⁶

¹Department of Neurology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Consultative and diagnostic clinic, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ³Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁵City Psychiatric Hospital No. 6, City Epileptology Center, St. Petersburg; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁷Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital for War Veterans, Yekaterinburg; ⁸Clinical and Diagnostic Medical Center “Alpha-ritm”, Yekaterinburg; ⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁰Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Epileptology Center, Voronezh; ¹¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; ¹²Epilepsy Treatment Center, “Ava-Peter” Scandinavia Clinic, St. Petersburg; ¹³St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg; ¹⁴City Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Sevastopol; ¹⁵Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopol'sky, Moscow; ¹⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don ¹⁴, Dolgorukovskaya St., Build. 7, Moscow 125006, Russia; ²185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ³12, Mayakovskogo St., St. Petersburg 191014, Russia; ⁴47, Piskarevsky Pros., pavilion 12, St. Petersburg 195067, Russia; ⁵9, Obvodnogo kanala Emb., lyt. A, St. Petersburg 191167, Russia; ⁶49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁷25, Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia; ⁸3, Ukhtomskaya St., Yekaterinburg 620043, Russia; ⁹1, Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia; ¹⁰151, Moskovskiy Pros., Voronezh 394066, Russia; ¹¹100, Yubileiniy, Irkutsk 664079, Russia; ¹²55a, Liteyniy Pros., lyt. A, St. Petersburg 191014, Russia; ¹³72, Kondratyevskiy Pros., lyt. A, St. Petersburg 195271, Russia; ¹⁴19, Admirala Oktyabr'skogo, Sevastopol 299011, Russia; ¹⁵22a, Pokrovka St., Moscow 101000, Russia; ¹⁶29, Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia

Sleep disorders occur twice as often in epilepsy patients compared to healthy people and have a negative impact on seizure control and general quality of life. International and Russian publications on the effect of perampanel (PER) on sleep emphasise the positive effect of the drug on sleep quality, daytime sleepiness and sleep architecture.

Objective: to evaluate the effect of PER (Fycompa®) on sleep quality and daytime sleepiness when used as an adjunct antiepileptic drug (AED) in the treatment of epilepsy in adults.

Material and methods. The study included 106 patients aged 18 to 73 years with absolute predominance of focal epilepsy (n=96) who were prescribed PER as an adjunctive AED when previous therapy was insufficient, regardless of whether or not complaints of insomnia were present. The study was conducted from April 2022 to June 2023. The maximum observation period was 12 months. The study was multicentre (10 Russian clinical centres) and designed as an observational study, with patients being monitored prospectively, but some of the indicators were collected retrospectively, taking into account the conditions of real-life clinical practice. We assessed: sleep quality using the Pittsburgh Insomnia Scale (Ya.I. Levin modification), daytime sleepiness according to the Epworth scale, anxiety/depression level (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), adverse events (AEs), efficacy/tolerability of combination therapy with PER for epilepsy at baseline, and after 1, 3, 6 and 12 months of therapy based on the number of completed questionnaires at each visit in the real-life clinical practice.

Results. After a follow-up period of 12 months, the retention rate for complex therapy with PER was 84.9%. PER was discontinued in 15.1% of patients and in only 5.7% due to AEs. The most common AE was dizziness, which was observed with a frequency of over 10% (n=21), followed by irritability (n=9) and drowsiness (n=9) with the same frequency. No new, previously undescribed AEs were observed in this study. The use of PER as an additional AED led to a significant reduction in daytime sleepiness and an improvement in sleep quality after the first month of use; by the 12-month follow-up period, the daytime sleepiness index gradually decreased and reached normal levels, and sleep quality improved. The use of PER as part of a complex therapy led to a significant reduction in the initially elevated anxiety level.

Conclusion. The use of PER as an additional AED in adults in dynamics significantly improves sleep quality and reduces daytime sleepiness after the first month of use, regardless of the duration of the disease and the order of PER administration. The use of PER as part of a complex therapy led to a decrease in the initially elevated anxiety level from subclinical to normal.

Keywords: epilepsy; sleep quality; sleep disturbances; daytime sleepiness; antiepileptic drugs; perampanel.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, Vagina MA, Vasilenko AV, Goguzadze TM, Danilova TV, Kirillovskikh ON, Kovaleva IYu, Kornukova YuA, Lavrik SYu, Larina IV, Lipatova LV, Tokareva ER, Ulitin AV, Filatova NV, Yamin MA. Observational study of the effect of perampanel on sleep and daytime sleepiness in adult patients with epilepsy in real-life clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):79–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-79-87

На связь эпилепсии и сна постоянно указывают ведущие эпилептологи и сомнологи [1–3], так как сон является важной составляющей качества жизни (КЖ) пациента [1].

Нарушения сна в два раза чаще встречаются у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми и оказывают пагубное воздействие на контроль приступов и КЖ; чрезмерная дневная сонливость и продолжающаяся бессонница могут только частично объясняться приемом противоэпилептических препаратов (ПЭП); расстройства сна у пациентов с нарушением развития лишь частично обусловлены эпилепсией и энцефалопатией; синдром обструктивного апноэ является наиболее часто встречающимся нарушением сна при эпилепсии как у детей, так и у взрослых (данных по прочим расстройствам сна на настоящий момент недостаточно); лечение сопутствующих нарушений сна у пациентов с эпилепсией может существенно улучшить контроль приступов и КЖ пациентов с эпилепсией – вот далеко не полный перечень вопросов, которые следует принимать во внимание и обсуждать с пациентом, особенно при недостаточном контроле приступов [3].

Перампанел (ПЕР) является высокоэффективным ПЭП широкого спектра действия последнего поколения. ПЕР применяется в качестве дополнительного ПЭП при фокальной (≥ 4 лет) и идиопатической генерализованной (≥ 7 лет) эпилепсии [4–6]. В России ПЕР с успехом используется уже на протяжении 10 лет [6–8]. Как международные, так и российские публикации по влиянию ПЕР на сон и дневную сонливость показывают его благоприятное влияние на качество сна, уменьшение дневной сонливости и архитектуру сна [9–11]. Однако исследование М. Toledo и соавт. [9] лимитировано длительностью (6 мес) и объемом выборки ($n=72$), в связи с чем было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования – оценка влияния препарата перампанел (Файкомпа®) на дневную сонливость и качество сна при его применении в качестве дополнительного ПЭП в терапии эпилепсии у взрослых.

Материал и методы. В исследование включено 106 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет с абсолютным преобладанием фокальной эпилепсии ($n=96$), которым ПЕР назначался в качестве дополнительного ПЭП при недостаточной эффективности предшествующей терапии. Максимальная длительность наблюдения составила 12 мес. Исследование проводилось в 10 клинических центрах Российской Федерации с апреля 2022 г. по июнь 2023 г.

Было проведено многоцентровое наблюдательное исследование. В исследование включались пациенты, которым требовалось назначение ПЕР в качестве дополнительной терапии эпилептических приступов. Наблюдение паци-

ентов осуществлялось проспективно, однако, с учетом условий реальной клинической практики, часть показателей были получены ретроспективно. Все пациенты продолжали получать ПЕР в качестве дополнительной терапии эпилепсии в течение всего периода наблюдения. Анализ качества сна, дневной сонливости, уровня тревоги/депрессии, нежелательных явлений (НЯ), эффективности/переносимости комбинированной терапии эпилепсии после назначения ПЕР проводился исходя из количества заполненных анкет во время каждого визита в условиях реальной клинической практики.

Исходно у пациентов были изучены демографические данные, тип приступов и частота приступов в месяц, форма эпилепсии, локализация эпилептического очага, предшествующая и сопутствующая терапия ПЭП. Анализировались дневная сонливость по шкале Эпворта, качество сна на основании Питтсбургской шкалы инсомнии (в модификации Я.И. Левина), оценивался уровень тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Питтсбургская шкала инсомнии в модификации Я.И. Левина [12] представляет собой анкету для оценки по 5-балльной системе субъективных характеристик сна, которая включает следующие характеристики:

- время засыпания – от «мгновенно» (5 баллов) до «очень долго» (1 балл);
- продолжительность сна – от «очень долгий» (5 баллов) до «очень короткий» (1 балл);
- количество ночных пробуждений – от «нет» (5 баллов) до «очень часто» (1 балл);
- качество сна – от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл);
- количество сновидений – от «нет» (5 баллов) до «множественные и тревожные» (1 балл);
- качество утреннего пробуждения – от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл).

Максимальная суммарная оценка составляет 30 баллов; нормой является сумма >22 баллов, при значениях 19–21 балл результат оценивается как пограничный, а показатель <19 баллов свидетельствует о неблагополучии, наличии инсомнии.

Шкала дневной сонливости Эпворта [13] представляет собой анкету, в которой оценивается возможность опрашиваемого уснуть в определенной ситуации по 3-балльной шкале, где 0 – засыпание очень маловероятно, 1 – небольшая вероятность, 2 – умеренная, 3 – высокая вероятность. Возможный ранг оценки варьирует от 0 до 24 баллов (1–6 баллов – сонливость отсутствует, 7–8 баллов – умеренная сонливость, 9–24 балла – аномальная сонливость).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) — это опросник для самостоятельного заполнения, первоначально разработанный для оценки тревоги и депрессии именно среди пациентов непсихиатрического профиля. HADS включает в себя две подшкалы (HADS-A для оценки тревоги и HADS-D для оценки депрессии), каждая из которых состоит из 7 вопросов с 4 вариантами ответов, оцениваемыми от 0 до 3 баллов. Оценка по шкале HADS: 0–7 баллов — «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии); 8–10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия»; ≥11 баллов — «клинически выраженная тревога/депрессия».

Оценка динамики показателей производилась через 1, 3, 6 и 12 мес, исходя из доступных в медицинской документации данных.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка данных проводилась с использованием описательной статистики: оценка частот изучаемых показателей, анализ средних величин, медиан и стандартных отклонений. Для анализа распределения категориальных переменных использовался критерий χ^2 . Изменение среднего числа препаратов в динамике оценивалось с помощью парного t-теста. Изменение таких параметров, как частота приступов, оценка данных опросников качества сна, дневной сонливости,

опросника HADS (оценка тревоги и депрессии), в динамике оценивалось с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon). Оценка различий между группами с ранним (в качестве первого дополнительного ПЭП) назначением препарата ПЕР и остальными пациентами, получающими ПЕР, проводилась с помощью t-теста для независимых переменных. Данные приведены в виде средних величин (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD), медианой (Me), минимумом (min) и максимумом (max). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В табл. 1 представлены суммарные данные по всей группе пациентов.

Качество сна. Все пациенты во время регулярных визитов для оценки качества сна проходили тестирование по Питтсбургской шкале инсомнии (в модификации Я.И. Левина).

Как следует из рис. 1, оценка по Питтсбургской шкале инсомнии (в модификации Я.И. Левина) на исходном уровне выявила нарушение качества сна, однако уже после 3 мес терапии, в состав которой входил ПЕР, качество сна имело пограничные значения, значимо повышалось от визита к визиту ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), и к концу периода наблюдения (12 мес) прирост показателя достиг 5 баллов, а качество сна практически нормализовалось.

Таблица 1. *Исходные клинико-демографические характеристики пациентов (n=106)*
Table 1. *Baseline clinical and demographic characteristics of patients (n=106)*

Показатель	Значение	Показатель	Значение
<i>Демографические данные</i>			
Пол, женский/мужской, n (%)	48 (45,3) / 58 (54,7)	Противоэпилептическая терапия до назначения ПЕР, n (%):	
Возраст, годы, Me (min–max)	37,6 (18–73)	1 препарат	51 (48,1)
Масса тела, кг, Me (min–max)	77 (45–180)	2 препарата	37 (34,9)
Длительность заболевания, годы, Me (min–max)	13,4 (1,5–50)	3 препарата	17 (16)
Частота приступов в месяц	5	одновременное назначение исходного ПЭП и ПЕР	1 (0,9)
Дневная сонливость, Me (min–max)	7 (0–22)	Сопутствующие ПЭП*:	
Качество сна, Me (min–max)	16 (6–26)	вальпроат	49
Тревога по опроснику HADS, Me (min–max)	9 (0–21)	леветирацетам	41
Депрессия по опроснику HADS, Me (min–max)	7 (0–19)	окскарбазепин	22
<i>Данные по заболеванию и лечению</i>			
Форма эпилепсии, n (%):		ламотриджин	17
фокальная эпилепсия	96 (90,6)	топирамат	12
ИГЭ	5 (4,7)	лакосамид	11
неуточненная эпилепсия	3 (2,8)	карбамазепин	9
сочетание генерализованной и фокальной форм	2 (1,9)	фенобарбитал	6
По этиологии (факторам риска), n (%):		прегабалин	2
структурная	64 (60,4)	Количество предшествующих схем терапии, n (%):	
неизвестная (неуточненная)	36 (34)	0**	1 (0,9)
иммунная	1 (0,9)	1	31 (29,2)
ИГЭ	5 (4,7)	2	21 (19,8)
		3	24 (22,6)
		4	18 (17,0)
		5	8 (7,5)
		≥6	3 (2,9)
		Назначение ПЕР, n (%):	
		в качестве первого дополнительного ПЭП	35 (33,0)
		на более позднем этапе	71 (67,0)
		Число пациентов через 12 мес исследования, n (%)	90 (84,9)

Примечание. ИГЭ — идиопатическая генерализованная эпилепсия. * — допускалось одновременное применение нескольких ПЭП; ** — одновременное назначение исходного ПЭП и ПЕР.

Дневная сонливость. По показателю дневной сонливости на фоне применения ПЕР в составе комплексной терапии исходная умеренная сонливость через 3 мес терапии полностью регрессировала, продолжала снижаться через 6 и 12 мес, и к концу исследования показатель дневной сонливости значимо снизился на 2 балла ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), что соответствует нормальным показателям сна (рис. 2).

Уровень тревоги и депрессии. Как следует из рис. 3, уровень депрессии по шкале HADS не достигал субклини-

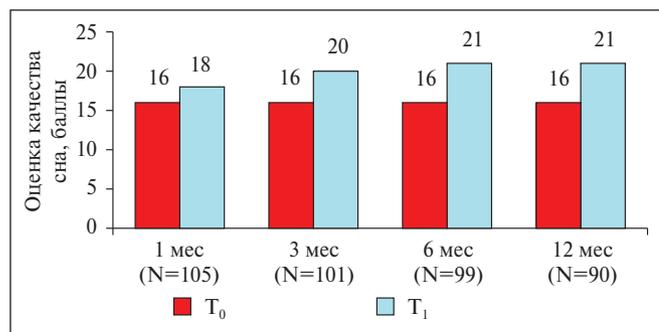


Рис. 1. Оценка показателей качества сна по Питтсбургской шкале инсомнии (в модификации Я.И. Левина) в динамике по всей группе наблюдения, средний балл (≥ 22 баллов – сон нормальный; 19–21 балл – пограничные значения; < 19 баллов – сон нарушен).

Здесь и на рис. 2, 3: N – количество заполненных анкет по данному показателю; T₀ – исходный визит; T₁ – визит в конце соответствующего периода (1, 3, 6, 12 мес); различия статистически значимы ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона)

Fig. 1. Evaluation of sleep quality indicators according to the Pittsburgh Insomnia Scale (Ya.I. Levin modification) over time for the entire observation group, average score (≥ 22 points – normal sleep; 19–21 points – borderline values; < 19 points – disturbed sleep).

Here and in Fig. 2, 3: N – number of completed questionnaires for this indicator; T₀ – initial visit; T₁ – visit at the end of the corresponding period (1, 3, 6, 12 months); the differences are statistically significant ($p < 0.001$, Wilcoxon)

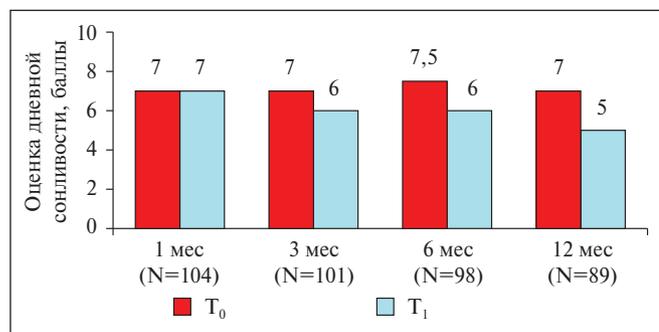


Рис. 2. Показатели дневной сонливости в динамике по всей группе наблюдения, средний балл (1–6 баллов – нормальный сон; 7–8 баллов – умеренная сонливость; 9–24 балла – аномальная сонливость)

Fig. 2. Indicators of daytime sleepiness over time for the entire observation group, mean score (1–6 points – normal sleep; 7–8 points – moderate sleepiness; 9–24 points – abnormal sleepiness)

ческих значений, а показатель тревоги снижался с уровня субклинически выраженной (исходно, через 1 и 3 мес терапии) до нормальных показателей к 6-му и 12-му месяцам наблюдения. Соответственно данные показатели не влияли на дневную сонливость и качество сна.

Эффективность комплексной терапии ПЕР в отношении приступов. Соотношение числа респондеров, пациентов, достигших свободы от приступов, пациентов с недостаточным эффектом и пациентов с усугублением состояния при проведении комплексной терапии, включая ПЕР, представлено на рис. 4.

К 12 мес наблюдения отмена ПЕР была произведена всего у 16 (15,1%) пациентов; отмена по причине развития НЯ была произведена у 6 (5,7%) пациентов, а показатель удержания составил 84,9%.

Медикаментозной ремиссии к 12 мес наблюдения удалось добиться в 52,6% случаев (см. рис. 4), и 47,4% оказались респондерами (т.е. пациентами, у которых частота приступов снизилась по сравнению с исходным визитом). Однако уже после первого месяца наблюдения терапия оказалась эффективной в 74,6% случаев (отсутствие всех типов приступов у 13,6%, респондерами оказались 61%); через 3 мес терапии у 14,5% приступы прекратились и у 76,4% их частота снизилась по сравнению с исходным визитом; через 6 мес приступы не регистрировались у 25% и респондерами оказались 65,4% пациентов.

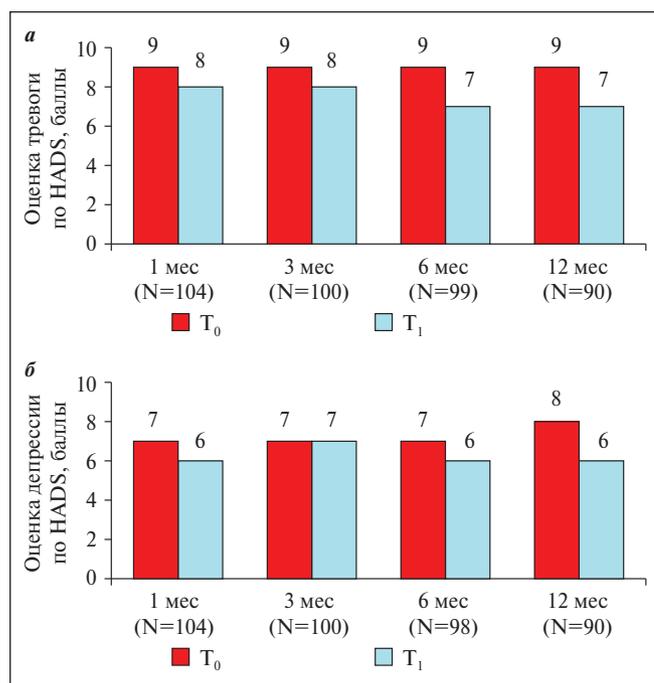


Рис. 3. Уровень тревоги (а) и депрессии (б) по опроснику HADS в динамике (0–7 баллов – «норма», отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии; 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия»; ≥ 11 баллов – «клинически выраженная тревога/депрессия»)

Fig. 3. Level of anxiety (a) and depression (b) according to the HADS questionnaire over time (0–7 points – “normal”, no significant symptoms of anxiety/depression; 8–10 points – “subclinical anxiety/depression”; ≥ 11 points – “clinical anxiety/depression”)

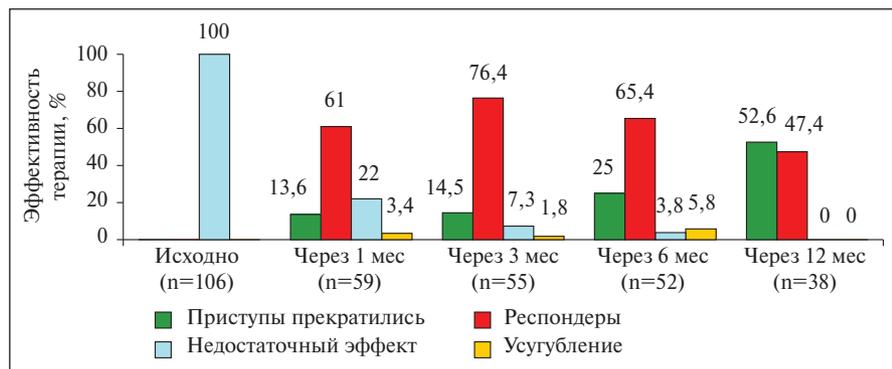


Рис. 4. Эффективность терапии в динамике, %.

Анализ эффективности проводился исходя из количества заполненных во время каждого визита анкет по этому показателю. Основное внимание исследователи уделяли показателям сна и дневной сонливости (эти данные, вероятно, можно экстраполировать на всю исследованную популяцию, ввиду того что пациенты продолжали принимать ПЕР)

Fig. 4. Efficacy of therapy over time, %.

Efficacy was analysed based on the number of questionnaires completed for this indicator at each visit. The researchers focussed on measures of sleep and daytime sleepiness (these data can probably be extrapolated to the whole study population as patients continued to take PER)

Переносимость терапии. К концу исследования (12 мес) отмена по причине развития НЯ была произведена у 6 (5,7%) пациентов. Спектр НЯ представлен в табл. 2.

Как следует из табл. 2, только такое НЯ, как головокружение, наблюдалось с частотой выше 10% и встретилось в 21 случае. Все остальные НЯ были редкими, наблюдались на этапе титрации препарата и в последующем регрессировали.

Отмена ПЕР по причине НЯ произошла у шести пациентов: два случая головокружения (один – на 3-м месяце, один – на 12-м месяце); один случай – раздражительность на

Таблица 2. Структура НЯ (n=41; 38,7% от общего числа пациентов n=106)

Table 2. Structure of AEs (41 out of a total of 106 patients; 38,7%)

НЯ	Число НЯ
Головокружение	21
Сонливость	9
Раздражительность	9
Слабость, утомляемость	8
Беспокойство	5
Нарушение аппетита	3
Нарушение координации	2
Ригидность мышления, заикленность на мелочах	2
Агрессивность при повышении дозы до 8 мг	1

Примечание. У некоторых пациентов наблюдалось сочетание НЯ.

6-м месяце; один случай – дрожь в руках на 12-м месяце, один случай – сонливость на 12-м месяце и один случай – шаткость походки на 12-м месяце.

Связь НЯ с приемом ПЕР отражена в табл. 3.

Раннее и позднее назначение ПЕР в составе комплексной терапии. Отдельно был предпринят анализ эффективности, переносимости, уровня тревоги/депрессии, дневной сонливости, качества сна у пациентов при раннем назначении ПЕР (первая дополнительная терапия ПЕР; n=35) и при назначении на более позднем этапе (ПЕР использовался при неудаче двух последовательных курсов монотерапии либо при его добавлении в комбинированную терапию; n=71). При анализе этих двух групп пациентов оказалось, что ПЕР назначался в первой подгруппе значительно раньше, при средней длительности заболевания 5,7 года (медиана – 4 года) в сравнении с 17,2 года (медиана – 5 лет) во второй подгруппе (p<0,001). Также в первой подгруппе

(n=35) ПЕР значительно чаще добавлялся к одному ПЭП (медиана – 1) в сравнении со второй подгруппой (n=71; медиана – 2; p<0,001, U-тест Манна–Уитни), что вполне объяснимо. Эффективность по показателю отсутствия приступов, числу респондеров оказалась выше в подгруппе с ранним назначением ПЕР, однако данные показатели не достигали уровня статистической значимости (p>0,05).

Дальнейший анализ показал (табл. 4) отсутствие значимого влияния длительности заболевания при применении ПЕР в составе дополнительной терапии в подгруппах (n=35 и n=71) на дневную сонливость, качество сна, уровень тревоги и депрессии: качество сна при его применении значительно возрастало, а дневная сонливость снижалась. Можно сделать вывод, что ПЕР значительно улучшает качество сна и снижает дневную сонливость уже с первого месяца его применения в составе комплексной терапии независимо от длительности заболевания и последовательности его назначения.

Обсуждение. В исследование включались взрослые пациенты при отсутствии контроля, получающие предшествующую моно-/политерапию, без учета наличия/отсутствия жалоб на инсомнию. В выборке абсолютно преобладали пациенты с фокальной эпилепсией: средний возраст составил 37,6 года (от 18 до 73 лет), при длительности заболевания 13,4 года (от 1,5 до 50 лет); высокой частоте эпилептических приступов (Me = 5) в месяц; исходной субклинической выраженностью тревоги (Me = 9 баллов по шкале HADS) и нормальными значениями по показателю «депрессия» (Me = 7); умеренной дневной сонливостью (Me = 7) и приемлемым качеством сна (Me = 16 баллов); преимущественно со структурной (60,4%) эпилепсией и эпилепсией неизвестной этиологии (34%). Практически в половине случаев (n=51; 48,1%) ПЕР назначался в дополнение к одному, в 39 (34,9%) – к двум исходным препаратам. При этом приблизительно у 3/4 пациентов количество предшествующих схем терапии не превышало четырех, а основными ПЭП

являлись вальпроаты, леветирацетам, окскарбазепин и ламотридин. Важно отметить, что у 1/3 пациентов (n=35; 33%) ПЕР был применен в качестве единственного дополнительного ПЭП, а одному пациенту сразу была назначена двойная терапия с применением ПЕР.

Основной задачей исследования являлась оценка в динамике качества сна и дневной сонливости при введении ПЕР в состав противоэпилептической терапии. ПЕР продемонстрировал значимое снижение дневной сонливости начиная с 1-го месяца (p=0,037, критерий Вилкоксона) с более высоким уровнем значимости через 3 и 6 мес комбинированной терапии (p<0,001, критерий Вилкоксона) и постепенным неуклонным улучшением данного показателя к концу периода наблюдения (12 мес). Качество сна исходно было недостаточным, однако оно значимо повышалось уже начиная с 1-го месяца терапии и достигало практически приемлемых показателей с 3-го месяца терапии ПЕР (p<0,001, критерий Вилкоксона).

Оценка уровня тревоги и депрессии у пациентов свидетельствовала об отсутствии исходной депрессии (Me=7) у всех пациентов группы наблюдения и последующем значимом (p<0,001, критерий Вилкоксона) снижении данного показателя по опроснику HADS. Уровень тревоги с исходно субклинически выраженной (Me=9) уже через 1 мес нормализовался (p<0,001, критерий Вилкоксона) и в дальнейшем неуклонно снижался через 3, 6 и 12 мес терапии (p<0,001, критерий Вилкоксона).

Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии ПЕР в составе комплексной терапии взрослых пациентов при недостаточной эффективности нескольких исходных схем ПЭП на качество сна, показатели дневной сонливости, уровень тревоги и депрессии. Ранее M. Toledo и соавт. [9] показали отсутствие влияния ПЕР в составе комплексной терапии при фармакорезистентной эпилепсии (n=72) на качество сна и значимое снижение показателя дневной сонливости через 6 мес применения ПЕР, что полностью подтверждается результатами настоящего исследования на более объемной выборке, превышающей испанскую более чем на 1/3 [9]. В исследовании M. Fernandes и соавт. [14] было показано, что ПЕР может оказывать положительное влияние не только на сон, но и на весь цикл «сон-бодрствование» и снижать дневную сонливость. Формально проведенное настоящее исследование с выборкой более 100 пациентов соответствует уровню доказательности 2a [3], однако имеются определенные недостатки: частота приступов отражалась в анкетах исследователями в реальной клинической практике не всегда, хотя через 12 мес удержание на терапии составило 84,9%, что указывает на высокую эффективность и хорошую переносимость ПЕР.

ПЕР в составе комплексной терапии отменен всего у 16 (15,1%) пациентов по разным причинам, в шести случаях (5,7%) – вследствие непереносимых НЯ. Таким образом, показатель удержания через 12 мес терапии составил 84,9%, что несколько выше, чем в более раннем исследовании, проведенном в Российской Федерации [8]. Мы связываем это с более ранним назначением ПЕР врачами. Так, 33% пациентов (n=35) ПЕР назначался в качестве второго или третьего дополнительного ПЭП.

Анализ влияния ранней/поздней дополнительной терапии ПЕР показал отсутствие значимого влияния длительности заболевания на дневную сонливость, качество

сна, уровень тревоги и депрессии: качество сна значимо возрастало, а дневная сонливость снижалась в обеих группах пациентов. Следовательно, ПЕР достоверно улучшает качество сна и снижает дневную сонливость уже с первого месяца его применения в составе комплексной терапии независимо от длительности заболевания и последовательности его назначения.

Таблица 3. *Связь НЯ с приемом препарата*
Table 3. *Relationship between AEs and medication*

Событие	Связь с препаратом да возможно/ нет вероятно
Общая слабость в течение 1-го месяца приема ПЕР и параллельного увеличения дозы вальпроевой кислоты	1
Ощущение 3D-изображения	1
Раздражительность	2
Снижение аппетита легкой степени. Характерологические особенности: упрямство, ригидность мышления, заикленность на мелочах	1
Беспокойство	4
Головокружение	4
Легкое головокружение	1
Нарушение аппетита	2
Сонливость	4
Утомляемость	7
В начале терапии – головокружение, при дозе 6 мг – тревога, паника; через 2 нед симптомы полностью регрессировали	1
Агрессивность при повышении дозы до 8 мг	1
Беспокойство	1
Головокружение	14
Дрожь в руках	1
Раздражительность	7
Сонливость	5
Шаткая походка	1
Нарушение координации легкое; нарушение речи легкое; снижение зрения легкое	1
Головокружение	1
Ригидность мышления, заикленность на мелочах	1

Примечание. НЯ, не связанные с приемом ПЕР, отмечены пациентом и врачом до назначения ПЕР.

Таблица 4. Динамика дневной сонливости и качества сна у пациентов, получавших ПЕР в разных линиях терапии

Table 4. Dynamics of daytime sleepiness and sleep quality in patients receiving PER in different treatment lines

Показатель, срок наблюдения	Первая линия дополнительной терапии		Более поздние линии	
	число пациентов	Ме	число пациентов	Ме
Исходный визит:				
дневная сонливость	35	7	70	8
качество сна	35	17	71	16
1 мес:				
дневная сонливость	35	7	69	8
качество сна	35	18	70	18
3 мес:				
дневная сонливость	35	6	65	6
качество сна	35	20	66	20
6 мес:				
дневная сонливость	35	5	64	6
качество сна	35	21	64	21
12 мес:				
дневная сонливость	34	5	56	5
качество сна	34	21	56	22

Наиболее частым НЯ было головокружение, которое наблюдалось с частотой выше 10% (n=21), далее по убывающей с одинаковой частотой встречались раздражительность (n=9) и сонливость (n=9). Все остальные НЯ были редкими, наблюдались на этапе титрации препарата и в последующем регрессировали. Отмена ПЕР по причине НЯ была произведена у шести пациентов, что составляет значительно меньший процент отмены по сравнению с другими исследованиями [5, 8]. Никаких новых, не описанных ранее НЯ в настоящем исследовании не выявлено.

Представленное исследование также показало значимое положительное влияние комплексной терапии на уровень тревоги и депрессии начиная уже с первого месяца ее использования, что позволяет сделать вывод о влиянии ПЕР при комбинированном назначении у взрослых не только на качество сна и дневную сонливость, но и на уровень тревоги, что, вероятно, обусловлено более эффективным контролем эпилептических приступов.

Заключение. ПЕР в составе комплексной терапии эпилепсии у взрослых подтвердил высокую эффективность

и хорошую переносимость: к 12 мес наблюдения показатель удержания на терапии составил 84,9%. При этом наивысший эффект был достигнут при применении ПЕР в качестве препарата ранней дополнительной терапии.

ПЕР продемонстрировал приемлемый профиль безопасности: отмена ПЕР по причине непереносимых НЯ осуществлялась всего в 5,7% случаев (у шести человек из общей выборки пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата). Как правило, НЯ, преимущественно головокружение, сонливость, раздражительность, регистрировались на этапе титрации и требовали более медленного введения препарата. При этом новых, не описанных ранее НЯ в настоящем исследовании не выявлено. Врачам следует обращать внимание пациентов на прием ПЕР строго перед сном, так как нередко ПЕР принимается вместе с вечерней дозой ПЭП и может вызывать НЯ, которые нивелируются приемом непосредственно перед сном.

Применение ПЕР в качестве дополнительного ПЭП в терапии эпилепсии у взрослых в динамике уже после первого месяца использования значительно снижает дневную сонливость и повышает качество сна. При применении ПЕР на протяжении 12 мес показатель дневной сонливости прогрессивно снижается и достигает нормальных значений, а качество сна возрастает.

Треть пациентов получили ПЕР в качестве первой дополнительной терапии, и при сравнении с группой пациентов, получавших ПЕР на более позднем этапе, оказалось, что ПЕР значительно улучшает качество сна и снижает дневную сонливость уже с первого месяца его применения в составе комплексной терапии независимо от длительности заболевания и последовательности его назначения.

Использование ПЕР в составе комплексной терапии эпилепсии приводит к значимому снижению исходно повышенного уровня тревоги (с субклинического до нормального), что, вероятно, обусловлено высокой эффективностью комплексной терапии и хорошей переносимостью ПЕР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд. Москва: Бином; 2019. 896 с. [Karlova VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019. 896 p. (In Russ.)].

2. Левин ЯИ, Тарасов БА. Эпилепсия и сон. В кн.: Эпилепсия. Санкт-Петербург; 2010. С. 565-84. [Levin YaI, Tarasov BA. Epilepsy and sleep.

In: *Epilepsiya* [Epilepsy]. St. Petersburg; 2010. P. 565-84 (In Russ.)].

3. Van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev*. 2011 Dec;15(6):357-68. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.002. Epub 2011 Mar 24.

4. Общая характеристика лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел) ЛП-№(000644)-(ПГ-РУ) от 24.03.2022.

[General characteristics of the drug Fycompa® (perampanel) LP-No. (000644)-(RG-RU) dated 03/24/2022 (In Russ.)].

5. Villanueva V, D'Souza W, Goji H, et al; PERMIT pooled analysis participants. PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1957-77. doi: 10.1007/s00415-021-10751-y. Epub 2021 Aug 24.

6. Рахманина ОА, Волков ИВ, Волкова ОК и др. Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике. *Русский журнал детской неврологии*. 2022;17(2):8-20. doi: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20 [Rakhmanina OA, Volkov IV, Volkova OK, et al. The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(2):8-20. doi: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20 (In Russ.)].
7. Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(1S):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17 [Karlov VA, Belyaev OV, Vlasov PN, et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(1S):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17 (In Russ.)].
8. 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 [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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):47-55. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55 (In Russ.)].
9. Toledo M, Gonzalez-Cuevas M, Miro-Llado J, et al. Sleep quality and daytime sleepiness in patients treated with adjunctive perampanel for focal seizures. *Epilepsy Behav*. 2016 Oct;63:57-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.08.004. Epub 2016 Aug 24.
10. Rocamora R, Alvarez I, Chavarria B, Principe A. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*. 2020 Feb 10;76:137-42. doi: 10.1016/j.seizure.2020.01.021
11. Филин АА, Тардов МВ, Кунельская НЛ, Власов ПН. Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: влияние на сон. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):49-53. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53 [Filin AA, Tardov MV, Kunelskaya NL, Vlasov PN. The use of perampanel in drug-resistant focal epilepsy: its effect on sleep. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):49-53. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53 (In Russ.)].
12. Левин ЯИ, Елигулашвили ТС, Посохов СИ и др. Фармакотерапия инсомний: роль имована. В кн.: Александровский ЮА, Вейн АМ. Расстройства сна. Санкт-Петербург: Медицинское информационное агентство; 1995. С. 56-61. [Levin YaI, Eligulashvili TS, Posokhov SI, et al. Pharmacotherapy of insomnia: the role of imovan. In: Aleksandrovsky YuA, Veyn AM. *Rasstroystva sna* [Sleep disorders]. St. Petersburg: Medical Information Agency; 1995. P. 56-61 (In Russ.)].
13. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
14. Fernandes M, Lupo C, Spanetta M, et al. Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in patients with epilepsy after initiating perampanel as adjunctive therapy. *Neurol Sci*. 2023 Apr;44(4):1361-8. doi: 10.1007/s10072-022-06536-4. Epub 2022 Dec 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.03.2024/03.06.2024/04.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Эйсай». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Eisai. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors.

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>
 Вагина М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6681-5232>
 Василенко А.В. <https://orcid.org/0000-0003-0190-3335>
 Гогудзе Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-0866-1527>
 Данилова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6926-6155>
 Кирилловских О.Н. <https://orcid.org/0009-00076399-0450>
 Ковалева И.Ю. <https://orcid.org/0009-0004-4920-5776>
 Корнукова Ю.А. <https://orcid.org/0009-0005-9762-8711>
 Лаврик С.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3125-0486>
 Ларина И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0866-1527>
 Липатова Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>
 Токарева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5221-097X>
 Улитин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>
 Филатова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-1320-9615>
 Ямин М.А. <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>