

Будущее эпилептологии: возможности и нерешенные вопросы

Белоусова Е.Д.

Отдел психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им.
академика Ю.Е. Вельтищева ФГБУ ВО РНИМУ им. Н.Н.
Пирогова Минздрава РФ

Наибольшие успехи в диагностике эпилепсии в последнее десятилетие достигнуты в:

- улучшении методов нейровизуализации с возможностью диагностики неочевидных очагов поражения
- идентификации новых форм аутоиммунных энцефалитов, важнейшим проявлением которых является эпилепсия
- внедрении новых методов генетической диагностики (микроматричный хромосомный анализ, NGS – диагностические панели, полногеномное секвенирование), приведшее к открытию новых мутацией генов, сцепленных с эпилепсией

Epilepsy: new advances

Solomon L Moshé, Emilio Perucca, Philippe Ryvlin, Torbjörn Tomson

Будущее эпилептологии заключается в персонализации диагностики и лечения

Предпосылки:

- Разные эпилептические синдромы сейчас не только по разному лечатся (синдромо-специфичны цели лечения, выбор препарата, его дозы, продолжительность лечения и т.д.), но и имеют разную тактику ЭЭГ обследования и нейровизуализации
- Большой выбор АЭП позволяет нам проводить лечение с учетом возраста, пола и коморбидности у пациента
- Разрабатываются синдромо-специфичные протоколы и стандарты ЭЭГ, нейровизуализации и генетического обследования

[Koutroumanidis M](#)¹, [Arzimanoglou A](#)², [Caraballo R](#)³, [Goyal S](#)⁴, [Kaminska A](#)⁵, [Laoprasert P](#)⁶, [Oguni H](#)⁷, [Rubboli G](#)⁸, [Tatum W](#)⁹, [Thomas P](#)¹⁰, [Trinka E](#)¹¹, [Vignatelli L](#)¹², [Moshé SL](#)¹³ The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). [Epileptic Disord.](#) 2017 Sep 1;19(3):233-298. doi: 10.1684/epd.2017.0935.

[Koutroumanidis M](#)¹, [Arzimanoglou A](#)², [Caraballo R](#)³, [Goyal S](#)⁴, [Kaminska A](#)⁵, [Laoprasert P](#)⁶, [Oguni H](#)⁷, [Rubboli G](#)⁸, [Tatum W](#)⁹, [Thomas P](#)¹⁰, [Trinka E](#)¹¹, [Vignatelli L](#)¹², [Moshé SL](#)¹³. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). [Epileptic Disord.](#) 2017 Dec 1;19(4):385-437. doi: 10.1684/epd.2017.0952.

Персонализированная медицина возможна при эпилепсии

- в отношении пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, которые являются кандидатами для нейрохирургического лечения
- Значительный прогресс достигнутый в инвазивной ЭЭГ (преимущественно стерео-ЭЭГ) и в методах нейровизуализации позволяет локализовать индивидуальную эпилептогенную зону и удалить/разрушить ее или разорвать ее связи с другими отделами мозга (в том числе с помощью микрохирургии и стереотаксической абляции), что приводит к уменьшению летальности и улучшению качества жизни
- Процент пациентов, прооперированных таким способом невелик, но постоянно увеличивается
- Биоптаты эпилептогенных фокусов представляют уникальные возможности для нейробиологии и патофизиологии эпилепсии, включая

Персонализированная медицина при эпилепсии возможна

- В хорошо очерченных группах пациентов с генетическими эпилепсиями, при которых существуют специфические терапевтические подходы
- Идентификация патогенных генетических вариантов демонстрирует нам молекулярную патофизиологию эпилепсии и эпилептических энцефалопатий и обозначает новые мишени для прицельной терапии в определенных группах пациентов
- Существуют отдельные примеры успешной таргетной терапии

Благодаря успехам генетики

- Концепция персонализированной ("personalized") медицины может трансформироваться в концепцию «точной» («precise») медицины
- Это уже осуществляется в онкологии, где выбор терапии часто основан на мутации, вызвавшей развитие опухоли
- Возможно, что следующая модель, где это может быть применено - эпилепсия

[Mantegazza M](#)¹.Epilepsy: Advances in genetics and pathophysiology. [Neurosci Lett](#). 2018 Feb 22;667:1-3. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.026. Epub 2017 Oct 18.

Клинический случай: ребенок 5 лет

- Перинатальный анамнез не отягощен, нормальное развитие до 1,5 лет
- Первые приступы в 18 месяцев в виде инфантильных спазмов.
- Потом присоединились миоклонически-атонические приступы, с тенденцией к серийному течению
- В возрасте 5 лет сохраняются преимущественно аксиальные тонические приступы, частотой 1 раз в 1-3 дня.
- Регресс развития с началом эпилепсии: утратил слова (остались отдельные слоги) и навыки опрятности, развились черты аутизма, появились гиперактивность.
- Неврологический статус - без особенностей, фенотипических особенностей нет.



Шарков А.
А.

Клиническое наблюдение Шаркова
А.А.

Клинический случай: ребенок 5 лет

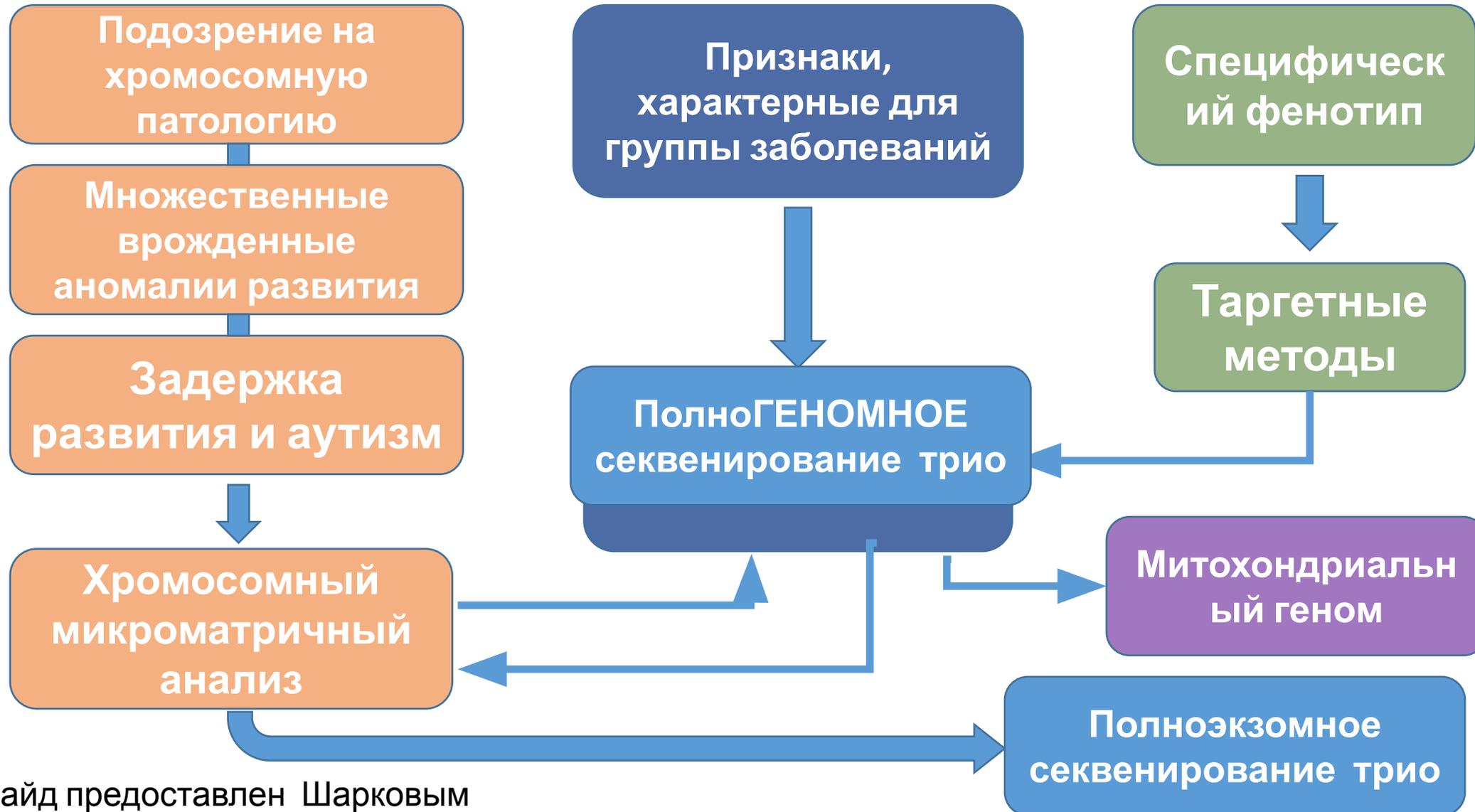
- Нормальная МРТ головного мозга
- ЭЭГ межприступная: выраженное замедление основного ритма, диффузные полиспайки и группы высоко амплитудных генерализованных волн
- Последовательно принимал: вальпроат, ламотриджин, вигабатрин, топирамат, левтирацетам, окскарбазепин, фенитоин, этосуксимид, сульиаам, зонегран (аггравация миоклонических приступов).
- На фоне приема клобазама и кетогенная диета – положительная динамика с урежением приступов 1 раз в неделю.

Клиническое наблюдение Шаркова
А.А.

Обследование пациента для уточнения этиологии эпилепсии

- Кариотип - 46 ХУ
- ТМС – данных за нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β -окисления жирных кислот нет
- Микроматричный хромосомный анализ – без патологии

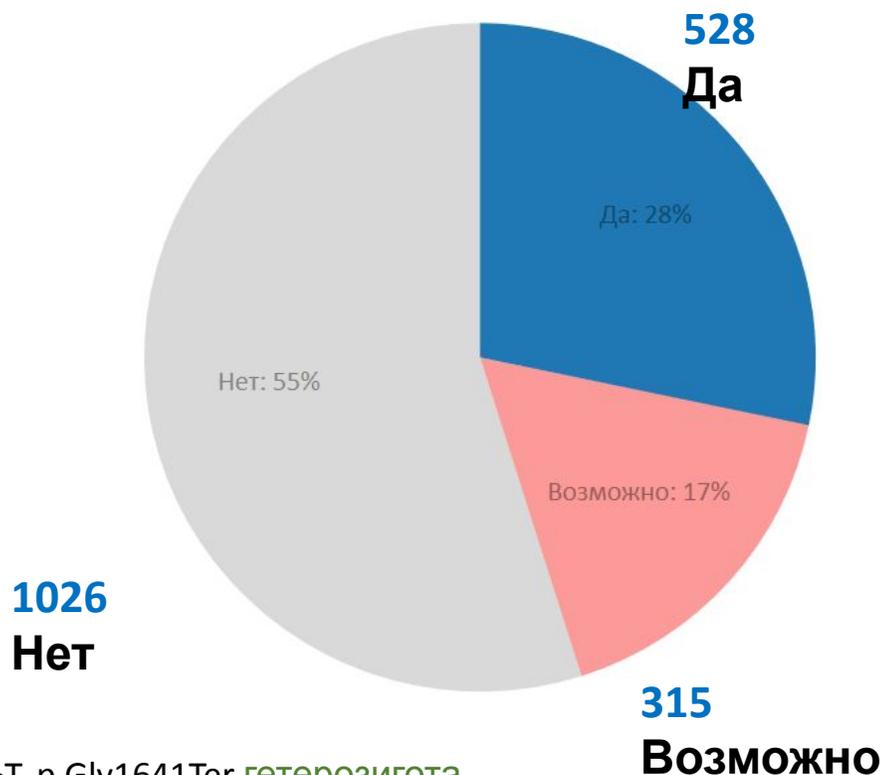
Алгоритм диагностики пациента с ранней эпилептической энцефалопатии



Панель «Наследственные эпилепсии» (Е.Л. Дадали)

| | | |
|--|------------------------------------|---|
| ▶ РАННИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ | ▶ ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ | ▶ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ЭПИЛЕПСИИ С ФЕБРИЛЬНЫМИ СУДОРОГАМИ + |
| ▶ ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ | ▶ ЛЕЙКОДИСТРОФИИ | ▶ МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ |
| ▶ БОЛЕЗНИ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ | ▶ ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ | ▶ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА |
| ▶ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ СУДОРОГАМИ | ▶ ПЕРОКСИСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ | ▶ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦНС С СУДОРОГАМИ |
| ▶ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ С СУДОРОГАМИ | ▶ ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ | ▶ ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МИОКЛОНУС ЭПИЛЕПСИИ |

Эпилепсия (1869 исследований)



SCN1A с.4921G>T, р.Gly1641Ter **гетерозигота**
- синдром Драве (607208)

PCDH19 с.1713_1719dup7, р.Glu574fs **гетерозигота**
- ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, тип 9 (300088)

ERM2A с.721C>T, р.Arg241Ter **гомозигота**
- болезнь Лафора (254780)



Панель «Наследственные эпилепсии»

19.02.2015

| 3 | Мутации, ранее не описанные литературе или базах данных, с клинически неизвестным значением. | | | | |
|-------------------------------|--|--------------------------|----------------------------------|---------------------|-------|
| Положение в геноме* | Ген | Глубина секвенирования** | Положение кДНК [#] | Замена аминокислоты | Экзон |
| chr16:9857449; G>G/A (HET) | GRIN2A (-) | 213x | c.3952C>C/T (ENST00000396573) | p.R1318W | 14 |

- По результатам биоинформатического и клинического анализа данных секвенирования экзона выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 14 экзоне гена GRIN2A (chr16:9857449G>A, rs774419037), приводящая к замене аминокислоты в 1318 позиции белка (p.Arg1318Trp, NM_000833.4).

Клиническое наблюдение Шаркова
А.А.

Секвенирование по Сэнгеру

- При проведении ДНК анализа родителям больного ребенка было выявлено гетерозиготное носительство мутаций в гене GRIN2A у отца пациента.
- При детальном неврологическом осмотре у отца обнаружилось невыраженные нарушения разговорной речи в виде речевой диспраксии, неточная артикуляции и проблемы фразовой просодии (нарушение постановки ударений), и уровень IQ в 68 баллов.

GRIN2A

- Синдром Ландау-Клеффнера
 - Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью
 - Детская эпилепсия с центротемпоральными спайками
 - Атипичное течение детской эпилепсии с центрo-темпоральными спайками
 - Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией
 - **Ранняя эпилептическая энцефалопатия**
-
- Практически в 90% случаев отмечается задержка речевого развития.
 - В 2015 году Turner с соавторами описали 11 пациентов с речевыми нарушениями различной степени выраженности, в том числе одного пациента без приступов или энцефалографических нарушений в

Анализ мутации в 2017 году

- Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0.0017% (выявлено 2 мутантных аллеля среди 121070 хромосом; гомозиготы не зарегистрированы);
- В базе ExAC выявлено 3 образца с другой гетерозиготной мутацией, приводящей к замене той же аминокислоты (p.Arg1318Gln, ENST00000396573, идентификатор dbSNP rs149745535; проанализировано 121074 хромосомы).
- Алгоритмы предсказания патогенности расценивают выявленную у пациента мутацию как вероятно патогенную (SIFT: 0.000, Polyphen2_HDIV: 0.995, Polyphen2_HVAR: 0.832, MutationTaster: 1.000, PROVEAN: -3.520, LRT: D).

Клиническое наблюдение Шаркова
А.А.

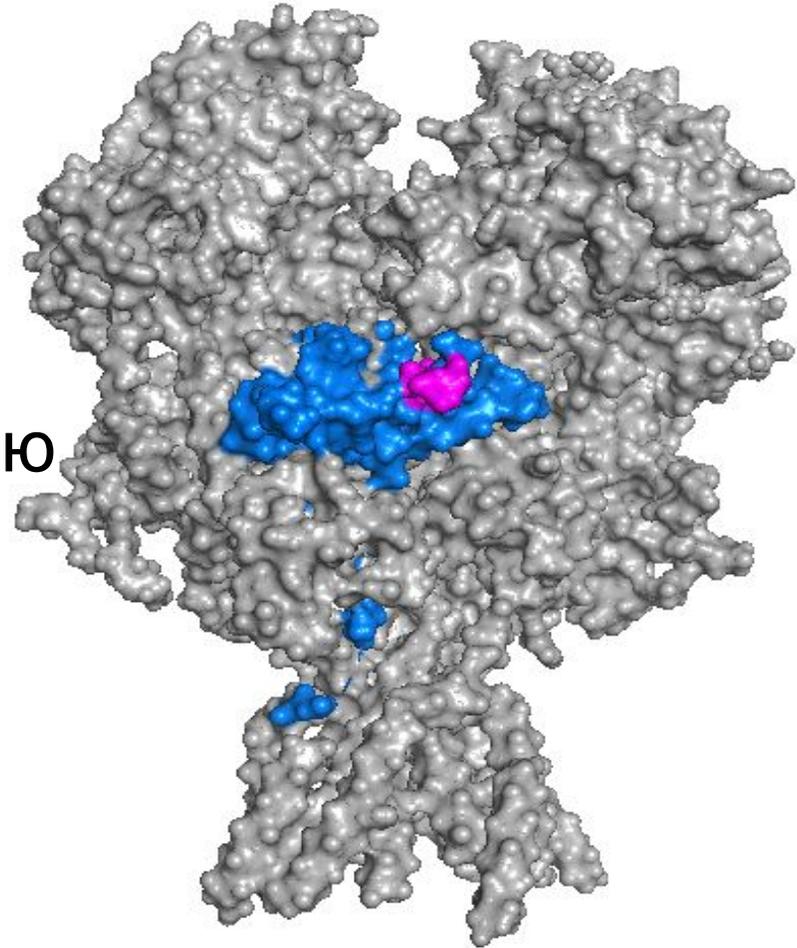
Определение клинической значимости мутации.

- Совместная работа с институтом «Биология гена».
- Функциональное исследование мутации на животных моделях
- Исследование новых терапевтических подходов

Клиническое наблюдение Шаркова
А.А.

Оценка влияния мутации на белковой модели

- р.Arg1318Trp
- Участок петли, контактирующий с субстратами, переходит в альфа-спираль, что приводит к нарушению межбелкового взаимодействия



PyMol (Schrödinger, Portland, OR).

Слайд предоставлен
Шарковым А.А.

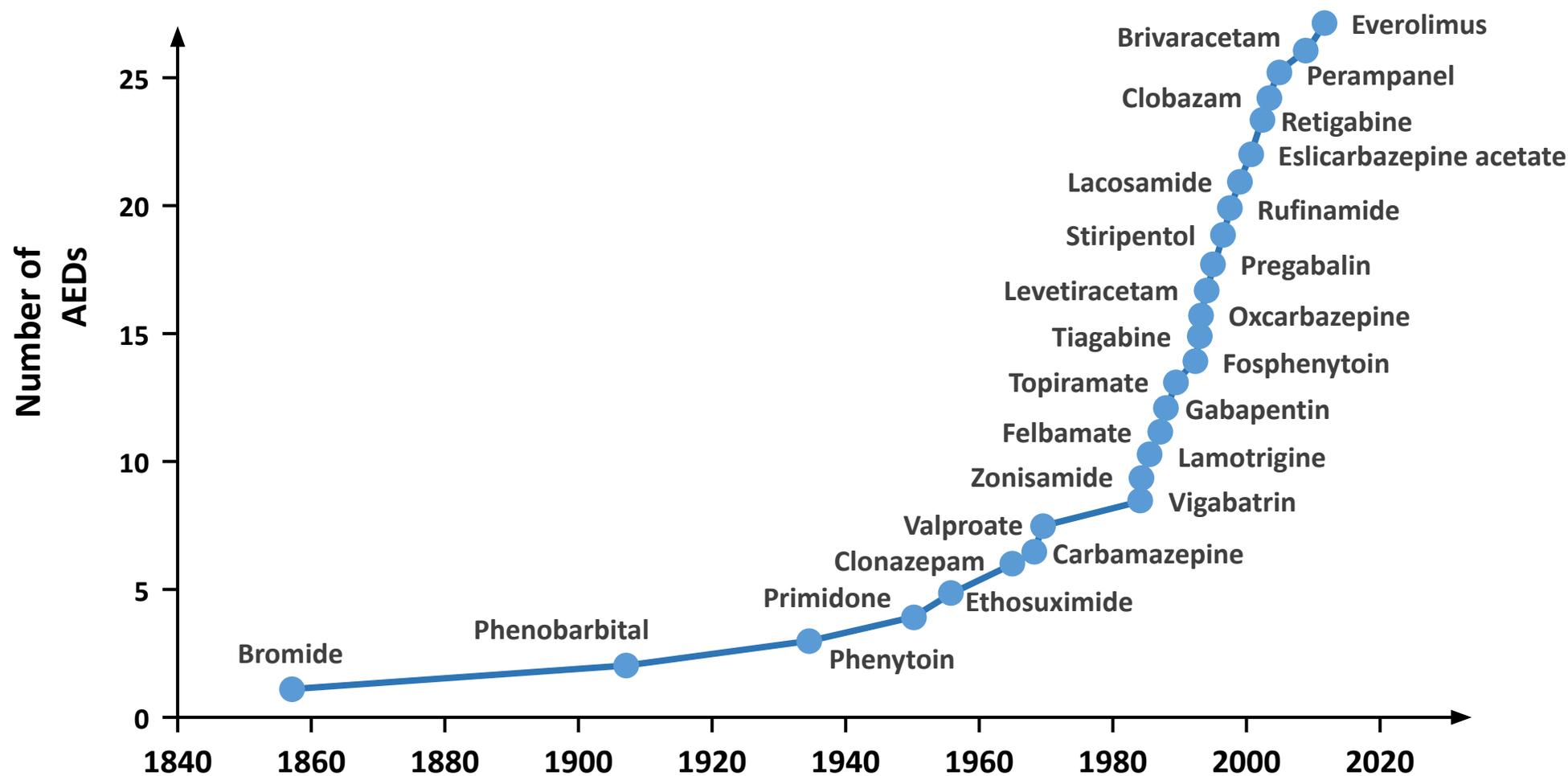
Проблемы в диагностике и лечении генетических эпилепсий

- Фенотипический и генетический полиморфизм, что затрудняет и диагностику, и прогноз течения заболевания
- Необходимость выяснения функциональной значимости индивидуальных генетических вариантов
- Наличие генов - модификаторов течения заболевания
- **Влияние экспрессии и транскрипции генов на фенотип**
- Высокая цена методов генетического тестирования, иногда требуется их сочетание (нужно делать и полногеномное секвенирование, и микроматричный хромосомный анализ)
- Таргетная терапия возможна только при немногих мутациях (мемантин у отдельных пациентов с GRIN2A-энцефалопатией, квинидин у отдельных пациентов с KCNT1-энцефалопатией)

Примеры таргетной терапии генетических эпилепсий

- Вигабтрин в терапии фокальных приступов и инфантильных спазмов при туберозном склерозе
- Кетогенная диета при дефиците GLUT1
- Лечение курабельных врожденных дефектов метаболизма (пиридоксин-зависимая эпилепсия, дефицит биотинидазы)
- Ферментозамещающая терапия при NCL2
- Эффективность мемантина у отдельных пациентов с GRIN2A – энцефалопатией и квинидина у отдельных пациентов с KCNT1-энцефалопатией
- Стирипентол, канабидиол и фенфлюрамин при синдроме Драве
- **Леветирацетам**

Регистрация АЭП



Пример персонализированного (геномно-ориентированного) лечения эпилепсии: эверолимус

- зарегистрирован в лечении фармакорезистентной эпилепсии при туберозном склерозе в РФ в 2017 г.
- В международном исследовании (EXIST-3) уровень респондеров достигал 40% на более высокой дозе эверолимуса
- Сейчас в РФ препарат по этому показанию получают 7 пациентов, у 2-х пациентов – прекращение приступов

Направления в генно-ориентированной терапии эпилепсии

- Воздействие на воспалительные пути (Mazzuferi et al., 2013),
- Предотвращение повреждения нейронов (Paradiso et al., 2009; Bovolenta et al., 2010; Paradiso et al., 2011)
- Изменение экспрессии целой когорты генов путем изменения факторов транскрипции или микро-РНК (McClelland et al., 2011; Jimenez-Mateos et al., 2012)

Accepted Manuscript

Gene therapy and editing: Novel potential treatments for neuronal channelopathies

R.C. Wykes, G. Lignani

PII: S0028-3908(17)30254-X

DOI: [10.1016/j.neuropharm.2017.05.029](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.05.029)

Reference: NP 6731

To appear in: *Neuropharmacology*



Будущее в генетических исследованиях

- Удешевление методов исследований и переход к полногеномному секвенированию
- Генно-специфические международные регистры, которые позволят выделить наиболее перспективные медикаментозные подходы
- Исследование эффективности препаратов в культуре фибробластов у пациентов с конкретными патогенными мутациями

Neurochem Res
DOI 10.1007/s11064-017-2312-y



ORIGINAL PAPER

Genomics-Guided Precise Anti-Epileptic Drug Development

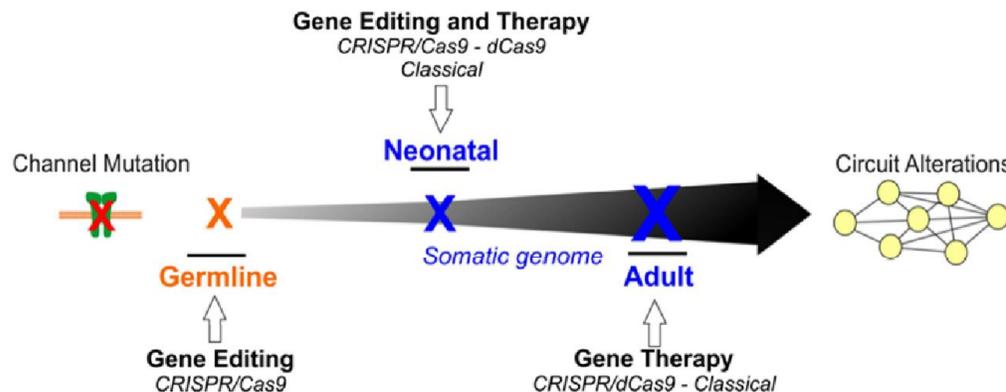
Norman Delanty^{1,2} · Gianpiero Cavalleri²

Идеальным лечением для генетических эпилепсий может оказаться технология CRISPR

- возможность удаления дефектного участка гена (редактирование генома)
- позволяет проводить микрохирургические операции на генах, изменяя последовательность ДНК в строго определенных регионах хромосомы.
- Разрезающий ДНК фермент, направляемый молекулой РНК, избирательно связывающейся с геном-мишенью.
- Метод может оказаться эффективным при каналопатиях, вызванных мутациями в *SCN1A*, *SCN2A*, *KCNQ2/3*, *CACNA1*, *KCN1A* or *GABRA1*

Gene Therapy and Gene Editing for Channelopathies

Accepted Manuscript



Gene therapy and editing: Novel potential treatments for neuronal channelopathies

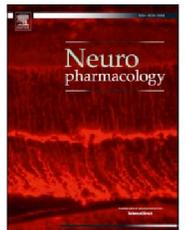
R.C. Wykes, G. Lignani

PII: S0028-3908(17)30254-X

DOI: [10.1016/j.neuropharm.2017.05.029](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.05.029)

Reference: NP 6731

To appear in: *Neuropharmacology*





Настоящим вызовом в эпилептологии

- Является проблема патогенеза эпилепсий со сложным типом наследования, при которых есть генетический вклад (по данным семейных и близнецовых исследований), но нет четкого моногенного наследования
- Кроме того, и другие эпилепсии – после инсульта, травматическая, при опухолях или воспалительных процессах могут иметь и генетические факторы
- При этом степень повреждения или воспаления в головном мозге может взаимодействовать с уже имеющейся склонностью нейрональных сетей к эпилепсии
- Могут быть выявлены определенные полиморфизмы генов ионных каналов, рецепторов нейротрансмиттеров или клеточных сигнальных генов, которые обуславливают изменчивость склонности к эпилептическим приступам
- Гены могут иметь или не иметь отношения к эпилепсии, локализоваться в экзонах, интронах, промоторных районах

Значительный прогресс в понимании эпилептогенеза

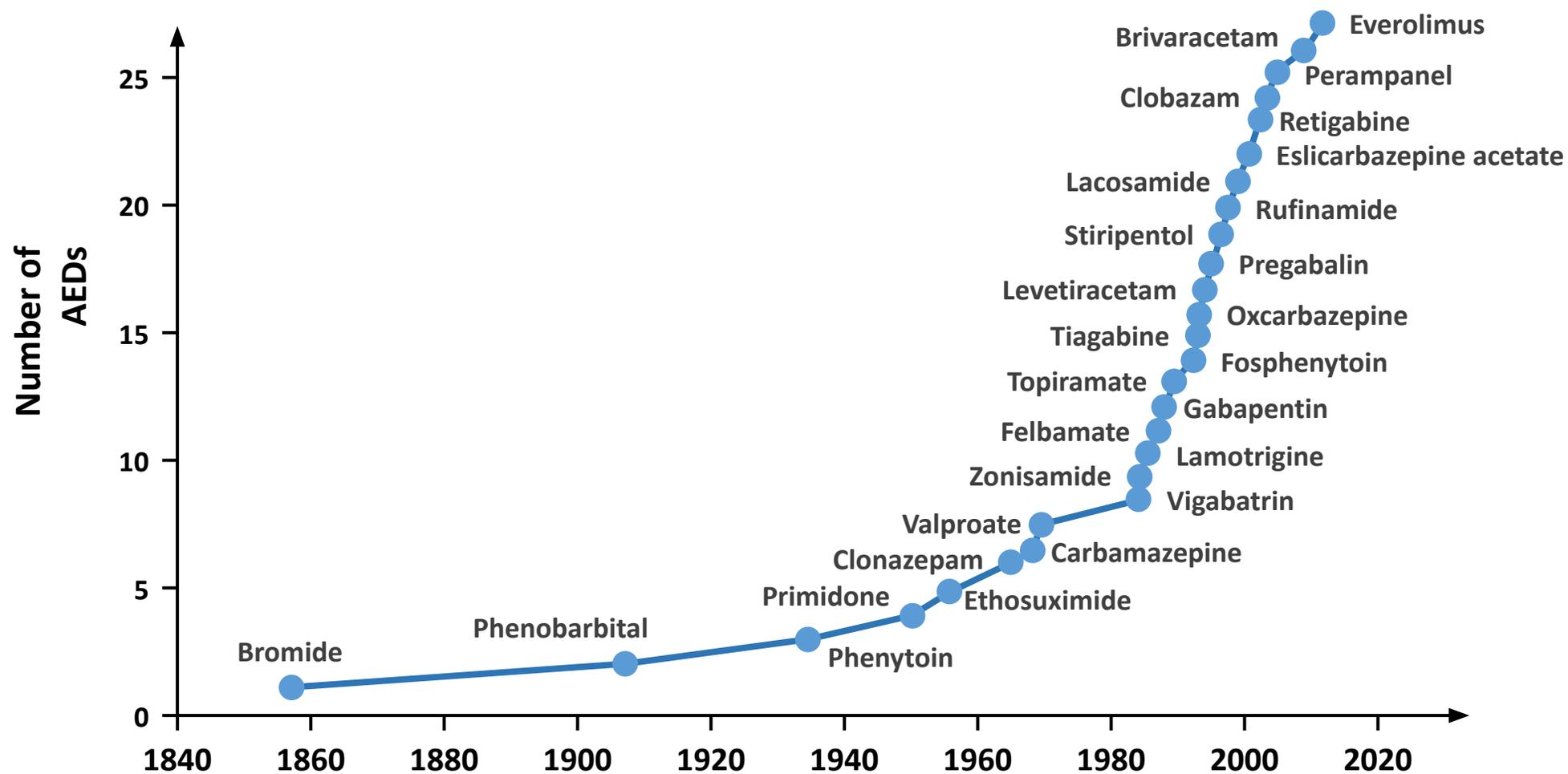
- Связан с пониманием того, что возможны соматические мутации, которые могут влиять на изменения строения головного мозга
- Мутации в генах mTOR пути (*PI3KCA, AKT, и др*) могут вызывать пороки развития
- Мутация обнаруживается только в части клеток измененной коры
- Перспективной представляется гипотеза о том, что именно соматические мутации являют “nonlesional” эпилепсии

EPILEPSY CURRENTS

Current Review
In Clinical Science

Epilepsy Treatment: A Futurist View

Регистрация АЭП



A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders

Iyan Younus & Doodipala Samba Reddy

Table 3. List of new drugs in clinical trials for epilepsy and brain conditions.

| Drug candidate | Sponsor | Phase | Target mechanism | Clinical trial identifier | Indication |
|------------------|--------------------------------------|-------|--|---|--|
| Allopregnanolone | Sage Therapeutics | III | GABA-A receptor | NCT02052739 NCT02477618 | Super-refractory status epilepticus |
| Ganaxolone | Marinus Pharmaceuticals | III | GABA-A receptor | NCT01963208 NCT02358538 | Refractory partial-onset seizures, female pediatric epilepsy |
| Cannabidiol | GW Research INSYS Therap. | III | Cannabinoid system | NCT02224703 NCT02224690 NCT02954887 | Dravet syndrome, Lennox–Gastaut syndrome, and infantile spasms |
| Cannabidivarin | GW Research | II | Cannabinoid system | NCT02365610 | Focal seizures |
| Bumetanide | Great Ormond Children’s Hospital | II | NKCC inhibitor | NCT01434225 NCT00830531 | Neonatal seizures |
| Everolimus | Novartis | III | mTOR inhibitor | NCT01713946 | Tuberous sclerosis-related refractory seizures |
| Huperzine-A | Biscayne Neurotherapeutics | I | AChE inhibitor | NCT03156439 | Refractory epilepsy |
| Fenfluramine | Zogenix | III | Amphetamine analog | NCT02926898 NCT02682927 NCT02826863 | Dravet syndrome |
| Minocycline | Puerta de Hierro University Hospital | II | Tetracycline antibiotic | NCT01531582 NCT02056665 | Angelman syndrome |
| YKP3089 | SK Life Science | II | Tetrazole derivative | NCT01397968 NCT01866111 NCT02535091 | Refractory partial-onset seizures |
| Nalutozan | NINDS | II | 5HT agonist | NCT01281956 | Refractory epilepsy |
| VX-765 | Vertex Pharmaceuticals | II | IL-1 β converting enzyme inhibitor | NCT01048255 NCT01501383 | Refractory partial-onset epilepsy |

AChE: acetylcholinesterase; GABA: γ -aminobutyric acid; IL-1 β : interleukin-1 β ; mTOR: mammalian target of rapamycin; NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NKCC: Na-K-2Cl cotransporter.

Необходимо решить следующие проблемы

- Новые АЭП для фармакорезистентных пациентов и эпилептического статуса
- Препараты, которые могут модифицировать течение эпилепсии, замедляя прогресс эпилептогенеза, особенно мозгового повреждения и эпилептического статуса
- Новые АЭП с лучшей переносимостью и меньшими лекарственными взаимодействиями
- Новые подходы к терапии коморбидности
- Новые АЭП для отдельных популяций пациентов



Expert Review of Clinical Pharmacology



ISSN: 1751-2433 (Print) 1751-2441 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierj20>

A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders

Iyan Younus & Doodipala Samba Reddy

Третье поколение антиэпилептических препаратов, зарегистрированных между 2008 и 2016 гг

| Препарат | Механизм действия | Показания |
|-----------------------|----------------------------|--|
| Эсликарбазепин (2013) | Блокатор натриевых каналов | Парциальные приступы |
| Бриварацетам (2013) | Синаптическая модуляция | Парциальные приступы |
| Перампанел (2012) | Ингибитор глутамата | Парциальные приступы +ГТКС |
| Ретигабин (2011) | Открывает каналы калия | Парциальные приступы |
| Клобазам (2011) | Потенцирование ГАМК | Синдром Леннокса-Гасто |
| Вигабатрин (2009) | Потенцирование ГАМК | Сложные парциальные приступы и инфантильные спазмы |
| Руфинамид (2008) | Блокатор натриевых каналов | Синдром Леннокса-Гасто |
| Лакосамид (2008) | Блокатор натриевых каналов | Парциальные приступы |

[Younus I¹](#), [Reddy DS¹](#). A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders. [Expert Rev Clin Pharmacol](#). 2018 Jan;11(1):27-45. doi:

10.1080/17512433.2018.1386553. Epub 2017

Перампанел

Publisher: Taylor & Francis

Journal: *Expert Opinion on Pharmacotherapy*

DOI: 10.1080/14656566.2017.1392509

**AMPA receptors and Perampanel behind selected epilepsies:
current evidence and future perspectives**

Carlo Di Bonaventura (1), Angelo Labate (2), Marta Maschio (3), Stefano Meletti (4), Emilio Russo

- Роль глутамата и AMPA рецепторов в генезе эпилепсии хорошо известна
- Антагонисты AMPA рецепторов демонстрируют противосудорожный эффект в широком спектре моделей эпилепсии
- Перампанел зарегистрирован в дополнительной терапии для лечения фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у пациентов 12 лет и старше, а также в дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с ИГЭ
- По мере увеличения знаний о роли AMPA рецепторов появляются все новые данные о возможности использования перампанела в лечении и других специфических типов эпилепсии
- Есть солидные фармакологические основания для разработки антагонистов AMPA рецепторов в лечении других неврологических заболеваний, кроме эпилепсии

Мультцентровое двойное-слепое исследование перампанела в Азиатско-Тихоокеанском регионе

- 710 пациентов с рефрактерными парциальными приступами старше 12 лет, получающие от 1 до 3-х АЭП рандомизировались в соотношении 1:1:1:1 на плацебо и PER в суточных дозах 4, 8 и 12 мг соответственно
- Оценивалось уменьшение числа приступов на 28 день терапии
- Число приступов уменьшалось на -10.8% на плацебо, на -17.3% (P = .2330), -29.0% (P = .0003), and -38.0% (P < .0001) на PER 4, 8, and 12 мг, соответственно
- Процент респондеров: 19.4% (плацебо), 23.0% (4 мг), 36.0% (8 мг), и 43.3% (12 мг) PER
- Прекращение приступов 0.6% (плацебо), 2.9%(4 мг), 4.0%(8 мг), 4.4% (12 мг) PER

[Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study.](#) Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Acta Neurol Scand. **2018** Apr;137(4):392-399

Переносимость

- Отмена терапии у 108 (15.3%) пациентов
- у 44 (6.2%) отмена связана с побочными эффектами
- Побочные эффекты, встречающиеся с частотой $\geq 5\%$ вдвое чаще встречались на PER, чем на плацебо, среди них дурнота и раздражительность

Долгосрочные эффекты дополнительной терапии перампанелом в отношении когнитивных функций у подростков с парциальной эпилепсией

Jesus E. Pina-Garza^{a,*}, Lieven Lagae^b, Vicente Villanueva^o, J. Ben Renfro^d, Antonio Laurenza^e, Betsy

Williams^f, Dinesh Kumar^e, Kimford J. Meador^g

Цель:

- Оценить долгосрочные эффекты дополнительной терапии перампанелом в отношении когнитивных функций, а также эффективность, рост и развитие, безопасность и переносимость у подростков с недостаточно контролируемой парциальной эпилепсией

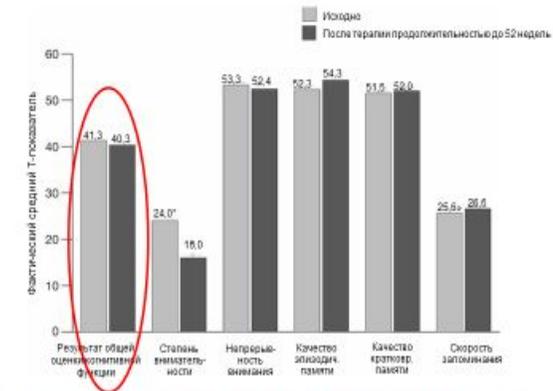
Epilepsy and Behavior

**ПРИНЯТА К ПУБЛИКАЦИИ В МАРТЕ
2018:**

Заключение авторов

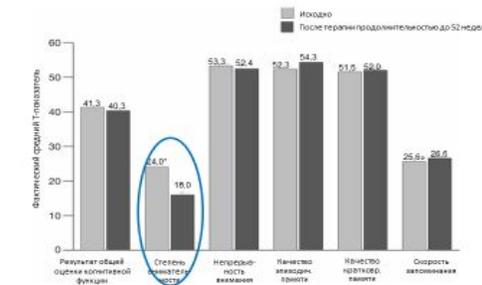
- В фазе открытого продолжения Исследования 235 длительная дополнительная терапия PER в дозах до 12 мг/сут (средняя [SD] суточная доза 9,3 мг [2,0]) сопровождалась легкими эффектами в отношении когнитивной функции (до 52 недель терапии) у пациентов подросткового возраста (от ≥ 12 до < 18 лет) с недостаточно контролируруемыми ПП
- К концу терапии не было продемонстрировано значимого эффекта PER в отношении непрерывности внимания, качества эпизодической памяти, качества кратковременной памяти, скорости запоминания, языковых навыков или навыков мелкой моторики. Однако было отмечено значимое снижение степень внимательности ($p = 0,03$), что указывало на ухудшение способности к сосредоточенному вниманию и обработке информации

Результаты терапии в отношении когнитивной функции: результаты оценки по CDR системе



- Среднее (SD) изменение T-показателя по CDR системе общей оценки когнитивной функции составило $-1,0$ (9,9) от исходного значения к окончанию терапии; это изменение не было статистически значимым ($p = 0,96$) и не считалось клинически значимым

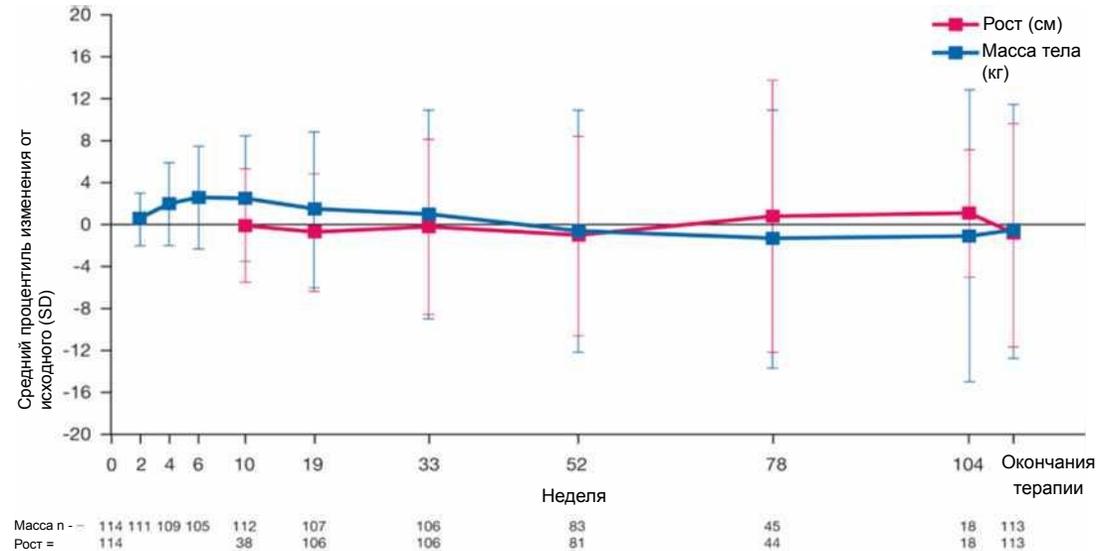
Результаты терапии в отношении когнитивной функции: результаты оценки по CDR системе



- Наблюдалось значимое уменьшение среднего (SD) результата оценки степени внимательности от исходного значения к окончанию терапии; это изменение было расценено как клинически значимое, хотя у пациентов наблюдались выраженные нарушения по этому параметру на исходном этапе, по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми контрольными лицами.

Влияние терапии на рост и развитие

- Клинически значимых изменений средних процентилей массы тела или роста от исходного значения к окончанию терапии отмечено не было



- У большинства пациентов на наблюдалось изменения стадии по Таннеру от исходного значения к концу терапии (75/114 пациентов, 65,8%), или был отмечен переход на одну стадию по Таннеру (33/114 [14 девочек и 19 мальчиков], 28,9%)
- Клинически значимых средних изменений уровней гормонов щитовидной железы или уровней IGF-1 на момент окончания терапии по сравнению с исходными значениями выявлено не было

Стоимость лечения после включения в терапию перампанела

- 2508 пациентов на перампанеле старше 12 лет наблюдались в течение 6 мес. , затем назначался перампанел и после его введения наблюдение еще в течение 1 года
- Сокращение числа госпитализаций, визитов к врачу и частоты эпилептических статусов ($p < 0,001$), таким образом, снижались прямые расходы на пациента

[Health care resource utilization before and after perampanel initiation among patients with epilepsy in the United States.](#) Faught E, Laliberté F, Wang Z, Barghout V, Haider B, Lejeune D, Germain G, Choi J, Wagh A, Duh MS. *Epilepsia*. 2017 Oct;58(10):1742-1748

Перампанел при синдроме Леннокса-Гасто

- 13 пациентов, перампанел с 2 мг до 6 мг обычным темпом
- 9 пациентов респондеры (сокращение числа приступов на 50% и более)
- 4 пациента отменили препарат – у 2-х отсутствие эффективности, у 2-х увеличение числа приступов
- Отмечались побочные эффекты в виде снижения активности, ажитации и/или слабости, но препарат не отменялся из-за них. Побочные эффекты прошли при уменьшении дозы препарата
- Улучшения когнитивных и поведения функций отмечалось у 7 пациентов
- Введение перампанела позволило снизить дозы/ отменить препарат у 7 человек

Auvin S, Dozieres B, Ilea A, Delanoë C. [Use of perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome](#). Epilepsy Behav. **2017** Sep;74:59-63

Перампанел при рефрактерной epilepsia partialis continua

- Кроме зарегистрированных показаний есть отдельные сообщения об антимиоклоническом эффекте перампанела
- У пациентки с epilepsia partialis continua добавили препарат, 18 месяцев полного прекращения приступов
- Отменили – рецидив, возвращение препарата – опять прекращение приступов

[Efficacy of perampnanel in a patient with epilepsia partialis continua.](#)

Argente-Escrig H, Gómez-Ibáñez A, Villanueva V. Epilepsy Behav Case Rep. 2017 Sep 27;8:105-107.

Ретроспективное исследование эффективности и переносимости перампанела при миоклонических приступах

Francisco Gil-López,¹ Javier Montoya,² Mercè Falip,³ Javier Aparicio,⁴ Francisco Javier López-González,⁵ Rafael Toledano,⁶ Antonio Gil-Nagel,⁶ Albert Molins,⁷ Irene Garcia,⁸ Pedro Serrano,⁹ Gema Domenech,¹⁰ Ferrari Torres,¹⁰ Antonio Douaire,¹ Mar Carreno¹

- Цели: ретроспективно оценить эффективность и переносимость перампанела при использовании препарата в качестве дополнения к лечению устойчивых к медикаментозной терапии миоклонических приступов
- Многоцентровое, ретроспективное, наблюдательное, неинтервенционное исследование с участием пациентов, которым дополнительно был назначен перампанел для лечения устойчивых к медикаментозной терапии миоклонических судорожных припадков

принято к публикации в *Acta Neurologica Scandinavica*

Результаты оценки эффективности

Доля ответивших на терапию при оценке генерализованных тонико-клонических приступов

| Момент оценки | Ответившие на терапию, генерализованные тонико-клонические приступы, n (%) ^a | | | | |
|--|--|------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| | Всего | ИГЭ | Постаноксический миоклонус | Митохондриальные нарушения | Другие |
| Общая популяция – Основной анализ | | | | | |
| | N=17 | n=10 | n=2 | n=2 | n=3 |
| 3 месяца | 13 (76,5%) | 10(100,0%) | 2 (100,0%) | 1 (50%) | 0 (0,0%) |
| 6 месяцев | 9 (52,9%) | 5 (50,0%) | 2 (100,0%) | 1 (50%) | 1 (33,3%) |
| Пациенты, наблюдавшиеся по крайней мере 6 месяцев – Анализ чувствительности | | | | | |
| | N=11 | n=6 | n=2 | n=1 | n=2 |
| 3 месяца | 9 (81,8%) | 6 (100,0%) | 2 (100,0%) | 1 (100,0%) | 0 (0,0%) |
| 6 месяцев | 9 (81,8%) | 5 (83,3%) | 2 (100,0%) | 1 (100,0%) | 1 (50,0%) |

^a≥50% уменьшение средней ежемесячной частоты судорожных припадков по сравнению с исходным состоянием
ИГЭ: идиопатическая генерализованная эпилепсия.

Конечные точки эффективности

Доля ответивших на терапию при оценке миоклонических приступов

| Момент оценки | Ответившие на терапию, миоклонические приступы, n (%) ^a | | | | |
|--|--|------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| | Всего | ИГЭ | Постаноксический миоклонус | Митохондриальные нарушения | Другие |
| Общая популяция – Основной анализ | | | | | |
| | n=31 | n=13 | n=5 | n=4 | n=9 |
| 3 месяца | 17 (54,8%) | 10 (76,9%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 6 (66,7%) |
| 6 месяцев | 15 (48,4%) | 8 (61,5%) | 0 (0%) | 2 (50%) | 5 (55,6%) |
| Пациенты, наблюдавшиеся по крайней мере 6 месяцев – Анализ чувствительности | | | | | |
| | n=23 | n=8 | n=5 | n=3 | n=7 |
| 3 месяца | 13 (56,5%) | 8 (100%) | 0 (0%) | 1 (33%) | 4 (57,1%) |
| 6 месяцев | 15 (65,2%) | 8 (100%) | 0 (0%) | 2 (66,7%) | 5 (71,4%) |

^a≥50% уменьшение среднего числа дней/месяц с миоклоническими приступами, в среднем за предшествующие 3 месяца, по сравнению с исходным значением; ИГЭ: идиопатическая генерализованная эпилепсия

Заключение автора

- *«В целом дополнительное применение перампанела оказалось очень эффективным в плане снижения частоты миоклонических и генерализованных тонико-клонических приступов»*
- Важным фактом является функциональное улучшение, которое наблюдалось у трети пациентов, и это дает пациентам и осуществляющим за ними уход лицам возможность новой степени контроля в их жизни

-> Перампанел может расцениваться как ПЭП
потенциально широкого спектра

Перампанел (3 поколение АЭП) и леветирацетам (2 поколение АЭП) у взрослых пациентов с эпилепсией

- Имеют схожий спектр побочных эффектов: бессонница, раздражительность, депрессия, тревожность и агрессивность
- Цель: оценить эффективность и переносимость PER и LEV в качестве второго АЭП при неуспешности первой монотерапии при вторично-генерализованных приступах
- 15 пациентов, получавших PER и 25 пациентов, получавших LEV в комбинации с другими АЭП оценивалась эффективность через 3, 6 и 12 мес. Группы были сравнимы по возрасту, полу, частоте приступов и психиатрическим особенностям

[Efficacy and tolerability of perampamil and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: A retrospective single center study.](#) Liguori C, Izzi F, Manfredi N, D'Elia A, Mari L, Mercuri NB, Fabio P.

Epilepsy Behav. **2018** Mar;80:173-176. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.001.

Сравнимая эффективность перампанела и леветирацетама

C. Liguori et al. / *Epilepsy & Behavior* 80 (2018) 173–176

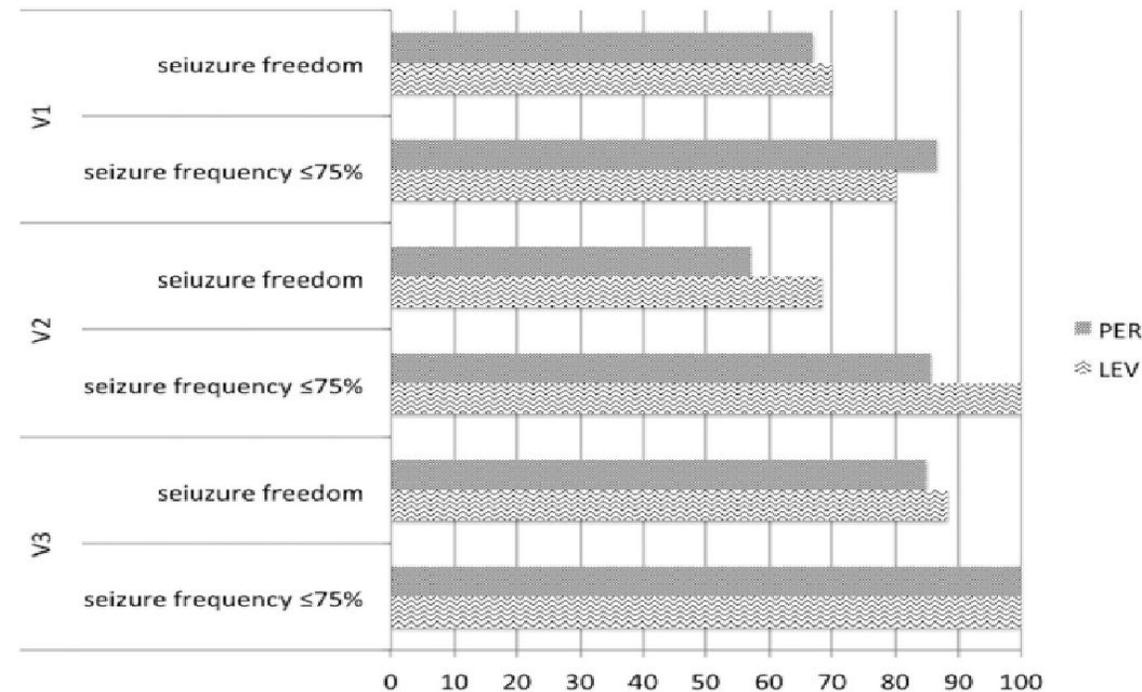


Fig. 1. Efficacy of LEV vs PER (%) at 3 (V1, 20 vs 15), 6 (V2, 19 vs 14), and 12 months (V3, 17 vs 13).

[Efficacy and tolerability of perampanel and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: A retrospective single center study.](#) Liguori C, Izzi F, Manfredi N, D'Elia A, Mari L, Mercuri NB, Fabio P. *Epilepsy Behav.* **2018** Mar;80:173-176. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.001. Epub **2018** Feb 3.

Сравнительная переносимость перампанела и леветирацетама

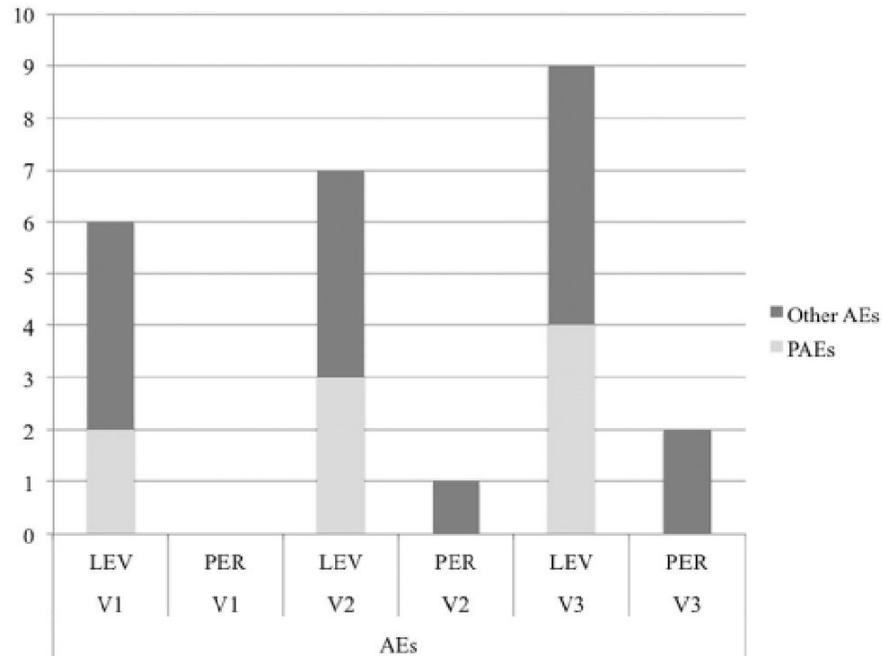


Fig. 2. Adverse events (AEs), also counting PAEs (psychiatric AEs), in LEV vs PER patients at 3 (V1), 6 (V2), and 12 months (V3).

[Efficacy and tolerability of perampanel and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: A retrospective single center study.](#) Liguori C, Izzi F, Manfredi N, D'Elia A, Mari L, Mercuri NB, Fabio P. *Epilepsy Behav.* **2018** Mar;80:173-176. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.001. Epub **2018** Feb 3.

Выводы

- Продемонстрирована сравнимая эффективность PER и LEV
- LEV чаще отменялся из-за побочных эффектов (6/26 против 0/15, $p \leq 0.05$ на сроке 6 мес., 9/26 против 2/15 ≤ 0.01 на сроке 12 мес.)
- Лучшая переносимость PER связана с более низкими дозами ($5,4 \pm 2,51$), которые необходимы для купирования ВГТКС (перампанел назначался как первый дополнительный препарат)

[Efficacy and tolerability of perampanel and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: A retrospective single center study.](#) Liguori C, Izzi F, Manfredi N, D'Elia A, Mari L, Mercuri NB, Fabio P. *Epilepsy Behav.* **2018** Mar;80:173-176. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.001. Epub **2018** Feb 3.

Спасибо за внимание!