

Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: Влияние на сон

Филин А.А.¹, Тардов М.В.¹, Кунельская Н.Л.^{1,2}, Власов П.Н.³

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ²кафедра оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета ФGAOУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Перампанел (ПЕР) — противоэпилептический препарат (ПЭП), исследований влияния которого на сон в России не проводилось. **Цель** исследования — оценить изменения качества сна, уровня дневной сонливости и полисомнографических (ПСГ) характеристик ночного сна у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при включении ПЕР в схему терапии в качестве дополнительного ПЭП.

Пациенты и методы. В исследование вошли 12 человек в возрасте от 21 года до 49 лет (четыре мужчины и восемь женщин) с фармакорезистентной эпилепсией, получающие терапию несколькими ПЭП, которым была иницирована терапия ПЕР в качестве дополнительного ПЭП. ПСГ-исследование и анкетирование проводили до инициации терапии ПЕР и через 1 мес от начала лечения.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии ПЕР через 1 мес отмечено повышение качества ночного сна в пяти случаях и снижение дневной сонливости — в шести. Картина ПСГ была стабильна у трех пациентов, ухудшилась у одного, улучшилась — у восьми.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют, что терапия ПЕР приблизительно в половине случаев улучшает качество ночного сна и снижает дневную сонливость, что подтверждается улучшением структуры ПСГ у 67% пациентов.

Ключевые слова: перампанел; фармакорезистентная фокальная эпилепсия; дневная сонливость; качество сна; полисомнография.

Контакты: Александр Александрович Филин; dr.s151@yandex.ru

Для ссылки: 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

The use of perampanel in drug-resistant focal epilepsy: its effect on sleep

Filin A.A.¹, Tardov M.V.¹, Kunelskaya N.L.^{1,2}, Vlasov P.N.³

¹L.I. Sverzhnevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²Acad. B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine; N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Moscow; ³Department of Nervous System Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹18A, Zagorodnoe Highway, Build. 2, Moscow 117152, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia

Perampanel (PER) is an antiepileptic drug (AED), the effects of which on sleep have not been studied in Russia.

Objective: to assess changes in the quality of sleep, the level of daytime sleepiness, and the polysomnographic (PSG) characteristics of nocturnal sleep in patients with drug-resistant focal epilepsy when PER is incorporated into the therapy regimen as an additional AED.

Patients and methods. The investigation enrolled 12 patients (4 men and 8 women) aged 21 to 49 years with drug-resistant epilepsy treated with several AEDs, who had initiated therapy with PER as an additional AED. PSG study and questioning survey were done before and 1 month after initiation of PER therapy.

Results and discussion. After one month of PER therapy, there was an increase in the quality of night sleep in 5 cases and a reduction in daytime sleepiness in 6 cases. The PSG pattern was stable in 3 patients, worsened in 1, and improved in 8.

Conclusion. The preliminary results suggest that PER therapy improves night sleep quality and reduces daytime sleepiness in about half of the cases, as evidenced by the improved PSG pattern in 67% of patients.

Keywords: perampanel; drug-resistant focal epilepsy; daytime drowsiness; sleep quality; polysomnography.

Contact: Aleksandr Aleksandrovich Filin; dr.s151@yandex.ru

For reference: Filin AA, Tardov MV, Kunelskaya NL, Vlasov PN. The use of perampanel in drug-resistant focal epilepsy: its effect on sleep. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):49–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53

Нарушения сна у пациентов с эпилепсией возникают чаще, чем в общей популяции, однако данные в этой области неполны, особенно в отношении инсомнии [1–6]. Нарушения ночного сна, как правило, сопровождаются повышенной дневной сонливостью и ухудшают качество жизни. Известно, что инсомния при эпилепсии служит независимым фактором повышения дневной агрессии [7], а также мощным фактором провокации эпилептических приступов [2]. В числе побочных эффектов многих противоэпилептических препаратов (ПЭП), не исключая группу новейших, присутствует влияние на сон [8–10]. При введении в схему терапии любого ПЭП дневная сонливость обычно интерпретируется врачами-эпилептологами как нежелательное явление (НЯ) препарата, однако она может служить проявлением синдрома беспокойных ног, сонного апноэ, метаболического синдрома, невроза, депрессии и других состояний и не быть связана с применением ПЭП [1].

Перампанел (ПЕР) – это ПЭП с уникальным механизмом действия, первый в своем классе селективный неконкурентный антагонист ионотропных АМРА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона, имеющий принципиально отличный от прочих ПЭП механизм действия. Препарат применяется в составе дополнительной терапии при лечении тонико-клонических приступов – фокальных и фокальных с переходом в билатеральные, а также первично-генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов у лиц в возрасте старше 12 лет. В России опыт применения ПЕР в клинической практике неоднократно обсуждался на страницах периодических изданий [11, 12]. По результатам большинства публикаций, одно из наиболее частых НЯ при применении ПЕР – дневная сонливость, однако сомнологические исследования показали отсутствие отрицательного влияния ПЕР на сон [13, 14] и даже улучшение качества сна [15], особенно при сочетании ПЕР с антидепрессантами или анксиолитиками [16]. В Российской Федерации подобные исследования не проводились.

Цель исследования – оценить изменения качества сна, уровня дневной сонливости и полисомнографических (ПСГ) характеристик ночного сна у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при включении ПЕР в схему терапии в качестве дополнительного ПЭП.

Таблица 1. *ПЭП, исходно применяемые у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (n=12)*

Table 1. *Initially used AEDs in patients with drug-resistant epilepsy (n=12)*

Препарат	Число пациентов, n (%)
Вальпроевая кислота	6 (50)
Карбамазепин	3 (25)
Топирамат	4 (33,3)
Левитирацетам	2 (16,6)
Окскарбазепин	4 (33,3)
Прегабалин	1 (8,3)

Пациенты и методы. Обследовано 12 пациентов (мужчин – 4, женщин – 8) в возрасте от 21 года до 49 лет с фармакорезистентной эпилепсией (в трех случаях – фокальная неизвестной этиологии и в 9 – фокальная структурная). Диагноз был поставлен на основании данных клинического, нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования. Длительность анамнеза по заболеванию составила от 3 до 28 лет. Базовая терапия у 8 пациентов включала три ПЭП, у 4 пациентов – два ПЭП, у одной пациентки был установлен стимулятор блуждающего нерва. Спектр ПЭП представлен в табл. 1. ПЕР применялся в дозе 4–8 мг/сут.

Всем пациентам в стационаре проводилось стандартное ПСГ-исследование до инициации терапии ПЕР и через 1 мес от начала лечения. В те же сроки проводили анкетирование по Эпвортской шкале дневной сонливости (Epworth Sleepiness Scale), по опроснику качества сна (Питтсбургский опросник в модификации Я.И. Левина) и по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Результаты. В 7 из 12 наблюдаемых случаев прием ПЕР в течение 1 мес привел к сокращению количества приступов более чем на 50%. При этом НЯ в виде преходящей тошноты отмечены только у одного пациента.

Исходно 9 пациентов предъявляли жалобы на плохое качество сна: у двоих наблюдалось затруднение засыпания, у троих – частые ночные пробуждения и тревожные сновидения и у четверых – затруднение засыпания и частые ночные пробуждения. В соответствии с жалобами и данными анкетирования у двух пациентов диагностирована инсомния инициации сна, у трех пациентов – поддержания сна и у четырех – инсомния инициации и поддержания сна. Во всех случаях инсомния носила вторичный характер по отношению к эпилепсии или коморбидным эмоциональным расстройствам.

В результате анкетирования по HADS у одной пациентки был диагностирован субклинический уровень тревоги (9 баллов по шкале тревоги) и у двух женщин – клинически выраженная тревога (12 и 14 баллов по шкале тревоги соответственно). После введения в схему терапии ПЕР никто из участников исследования не отметил субъективного ухудшения качества сна. Наоборот, по данным анкетирования было выявлено улучшение ряда характеристик сна: в пяти случаях – повышение показателя качества ночного сна, в шести – снижение показателя дневной сонливости при неизменном уровне тревоги.

ПСГ-характеристики до начала лечения у двух пациентов соответствовали норме, а у остальных десяти отмечено нарушение структуры сна в виде нарушения цикличности и уменьшения доли медленноволнового сна либо полного отсутствия последнего. На фоне лечения ПЕР полиграфическая картина не изменилась у трех пациентов, в одном случае отмечено ухудшение в виде уменьшения продолжительности медленноволнового сна (пациентка с депрессией), а у остальных отмечены признаки улучшения в виде нормализации структуры сна, сокращения времени засыпания, уменьшения количества спонтанных ночных пробуждений и ЭЭГ-активаций, увеличения доли медленноволнового сна. Следует отметить, что ни у одного пациента длительность медленноволнового сна (N3) не достигла нормативных значений. Положительное влияние ПЕР

на характеристики сна демонстрирует следующий клинический случай.

Пациент П., 49 лет, предприниматель. С 31 года отмечает фокальные клонические приступы в правой руке без потери сознания, периодически переходящие в билатеральные тонико-клонические судорожные приступы бодрствования и сна.

Лекарственный анамнез: карбамазепин, вальпроевая кислота, лакосамид, на фоне приема которых фокальные моторные приступы в правой руке отмечались практически ежедневно, билатеральные тонико-клонические приступы — до двух раз в месяц. С июня по декабрь 2019 г. пациент принимал левитирацетам 2000 мг/сут и лакосамид 300 мг/сут с положительной динамикой в виде уменьшения частоты фокальных моторных приступов в правой руке до четырех-пяти в неделю и билатеральных тонико-клонических приступов до одного раза в месяц. В связи с непереносимостью лакосамида (невестибулярное головокружение и шаткость при ходьбе) препарат был отменен, добавлен ПЕР в максимальной суточной дозировке 8 мг перед сном. На фоне данной терапии отмечено уменьшение частоты фокальных тонико-клонических приступов в правой руке до одного-двух в неделю, билатеральные тонико-клонические приступы прекратились полностью.

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от сентября 2019 г.: впервые выявлены МР-признаки аномалии развития коры в левой теменной доле по типу фокальной кортикальной дисплазии (II тип).

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг от сентября 2019 г.: зарегистрировано преходящее тета-дельта замедление в височно-теменных отделах левого полушария (Т3–Т5). Регионарная эпилептиформная активность типа «острая волна» той же локализации, низкого индекса.

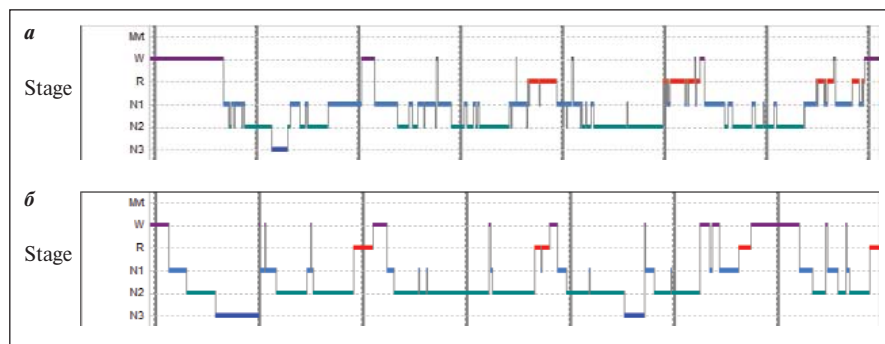
Неврологический статус без патологии.

Диагноз: структурная фокальная эпилепсия с фокальными моторными клоническими приступами в правой руке без изменения сознания с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы сна и бодрствования.

Затрудненное засыпание и частые ночные пробуждения также беспокоили пациента на протяжении длительного периода времени, существенно снижая качество жизни, в связи с чем пациент обратился к сомнологу в Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского. В лаборатории патологии сна проводилось анкетирование по Эпвортской шкале дневной сонливости, опроснику качества сна, HADS. До и через 1 мес после начала терапии ПЕР было проведено стандартное ПСГ-исследование.

Таблица 2. Динамика показателей анкетирования и ПСГ-исследования пациента П. при применении ПЕР
Table 2. PER-induced changes in the indicators of questionnaire surveys and polysomnographic studies in patient P.

Показатели	До лечения	После 1 мес терапии	Нормальные показатели
Анкетирование:			
дневная сонливость (Эпвортская шкала), баллы	12	7	10–15
качество ночного сна (шкала Я.И. Левина) баллы	18	24	21–24
HADS, баллы	4	4	До 7
ПСГ-исследование:			
время засыпания, мин	38	14	До 30
эффективность сна, доля от времени в постели, %	69,1	80,5	>85%
стадии сна (N1; N2; N3; REM), доля от времени сна, %	21; 36; 2; 12	10; 48; 9; 14	<5; 45–55; 15–23; 20–25
индекс ЭЭГ-активаций, число событий в час	34,6	18,1	<21



Гипнограммы пациента П. до (а) и на фоне лечения ПЕР (б). Четко прослеживается улучшение структуры гипнограммы! Patient P.'s hypnograms before (a) and during (b) PER treatment. The improved hypnogram pattern is clearly visible

Через 1 мес от начала терапии пациент отметил улучшение качества сна и снижение дневной сонливости. Данные анкетирования и результаты ПСГ представлены в табл. 2, гипнограммы до и после лечения ПЕР — на рисунке.

Данные анкетирования пациента и ПСГ-исследования позволили зарегистрировать уменьшение длительности засыпания до 14 мин (норма), возрастание эффективности сна до 80,5% (при норме >85%), а также улучшение структуры сна за счет возрастания доли медленноволновой стадии сна (N3) более чем в 4 раза (до 9% при норме 15–23%) и уменьшения индекса ЭЭГ-активаций до 18,1 в час (при норме <21). Таким образом, в данном клиническом наблюдении ПЕР помимо основного противоэпилептического эффекта, выразившегося в снижении частоты фокальных приступов более чем на 50% и исчезновении билатеральных тонико-клонических приступов, также способствовал улучшению качества сна.

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Обсуждение. Нарушения сна встречаются в популяции с высокой частотой и оказывают существенное влияние на качество жизни. В случае развития инсомнии на фоне соматического или неврологического заболевания она начинает играть самостоятельную роль в общем ходе болезненного процесса. Особенно значимой становится роль ухудшения характеристик сна при таком заболевании, как эпилепсия, поскольку плохой сон не только может провоцировать припадки, но и влияет на эмоциональную и когнитивную сферу пациента.

Таким образом, пристальное внимание фармацевтов и врачей привлекают взаимоотношения каждого нового ПЭП с процессом сна. На сегодняшний день зарубежными коллегами в нескольких нерандомизированных исследованиях продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния ПЕР на качество ночного сна [13, 14] и даже отмечен возможный положительный эффект препарата [9] в отношении характеристик сна у пациентов с фокальной эпилепсией.

Большой интерес представляет ретроспективное когортное исследование, посвященное влиянию ПЕР на качество ночного сна у пациентов с хронической инсомнией [15]. В работе зарегистрировано достоверное и значимое улучшение показателей сна согласно опросникам, а также увеличение длительности сна в группе пациентов, получавших ПЕР в дополнение к антидепрессантам и анксиолити-

кам. Эти данные прямо указывают на возможность улучшения структуры сна под воздействием ПЕР, что для пациентов с эпилепсией, страдающих инсомнией, является ценным свойством нового ПЭП.

Данные настоящего исследования не противоречат результатам приведенных работ как по сведениям опросников, так и по объективным показателям ПСГ. Результаты анкетирования позволяют сделать вывод о том, что ПЕР приблизительно в половине случаев улучшает качество ночного сна и снижает дневную сонливость, не влияя существенно на тревогу. И показатели ПСГ (в первую очередь эффективность сна и соотношение фаз сна) свидетельствуют об улучшении структуры сна на фоне приема ПЕР в 67% случаев, что позволяет при решении вопроса о назначении ПЕР руководствоваться его свойствами не только как ПЭП, но и как препарата, способствующего нормализации сна.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой выборкой, разнородным характером форм эпилепсии у обследованных пациентов и фоновой политерапией. Возможно, улучшение характеристик сна не связано с действием ПЕР на ПСГ, а опосредуется общим положительным влиянием и достижением контроля над приступами. Тем не менее важно наличие объективных показателей, подтверждающих улучшение структуры и качества сна при применении ПЕР. Работа по данной тематике будет продолжена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ЯИ, Тарасов БА. Эпилепсия и сон. В кн.: Незнанов НГ, редактор. Эпилепсия. Санкт-Петербург; 2010. С. 25-284. [Levin YaI, Tarasov BA. Epilepsy and sleep. In: Neznanov NG, editor. *Epilepsiya* [Epilepsy]. St. Petersburg; 2010. P. 25-284 (In Russ.)].
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Бином; 2019. 896 p. [Karlova VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhen-shchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachev* [Epilepsy in children and adults, women and men. A guide for doctors]. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019. 896 p. (In Russ.)].
3. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res.* 2010 Aug;90(3):171-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.05.006
4. Liu F, Wan X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):475-85. doi: 10.1080/14737175.2017.1262259
5. Malow BA. Sleep and Epilepsy. *Neurol Clin.* 2005;23(4):1127-47. doi: 10.1016/j.ncl.2005.07.002
6. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(2):171-6. doi: 10.1097/WCO.0b013e31823445355
7. Lee SA, Kim HJ, Kim HW, et al. Insomnia symptoms and obesity are associated with aggression independent of depression in patients with epilepsy. *Seizure.* 2020 Jan;74:65-70. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.003. Epub 2019 Dec 3.
8. Hudson JD, Guptill JT, Byrnes W, et al. Assessment of the effects of lacosamide on sleep parameters in healthy subjects. *Seizure.* 2015 Feb;25:155-9. doi: 10.1016/j.seizure.2014.10.012. Epub 2014 Oct 25.
9. Romigi A, Izzi F, Liguori C, et al. Effects of adjunctive perampanel on sleep quality, daytime somnolence and cognition in refractory focal epilepsy: further data. *Epilepsy Behav.* 2017;67:137-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.033
10. Cicolin A, Magliola U, Giordano A, et al. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2006 Jan;47(1):82-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00376.x
11. 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.)].
12. Авакян ГН, Белоусова ЕД, Бурд СГ и др. Резолюция по итогам Форума экспертов по применению перампанела в условиях повседневной клинической практики в России. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018;10(3):71-8. [Avakjan GN, Belousova ED, Burd SG, et al. Resolution on the results of the Forum of experts on the use of perampanel in everyday clinical practice in Russia. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya.* 2018;10(3):71-8 (In Russ.)].
13. Gonzalez-Cuevas M, Romero O, Toledo M, et al. Effect of adjunctive perampanel on the quality of sleep and daytime somnolence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016 Oct;63:57-62. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.10.002. eCollection 2017.
14. 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.
15. Rocamora R, Alvarez I, Chavarria B, et al. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure.* 2020 Feb 10;76:137-42. doi: 10.1016/j.seizure.2020.01.021. Online ahead of print.
16. Abenza-Abildua MJ, Suarez-Gisbert E, Thuissard-Vasallo IJ, et al. Perampanel in chronic insomnia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 May;192:105724. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105724. Epub 2020 Feb 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.09.2020/30.10.2020/7.11.2020

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.

Филин А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9854-357X>
Тардов М.В. <https://orcid.org/0000-0002-6673-5961>
Кунельская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1001-2609>
Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2132-9679>