



电子、语音版

·综述·

## 吡仑帕奈作为添加治疗及单药治疗疗效评价及 真实世界研究现状

罗廷, 陈娅, 黄浩

遵义医科大学附属医院神经内科, 贵州 遵义 563000

**摘要:** 癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一。迄今为止, 在所有的抗癫痫治疗方法中, 药物治疗仍然是治疗癫痫患者的基石。目前, 已有20多种抗癫痫药可供临床医师选择, 但只有约70%的癫痫患者可以通过抗癫痫药治疗, 使癫痫发作得到充分控制。吡仑帕奈(PER)作为第三代新型抗癫痫药带来了新的作用机制和更优的药代动力学, 且已在多个国家上市并投入临床使用。目前PER多用于癫痫患者的添加治疗, 并取得了良好的疗效。而PER在单药治疗中的应用前景同样值得我们关注。该文对PER的药物特点、临床疗效及不良反应等进行阐述, 并着重对吡仑帕奈作为添加治疗和单药治疗的临床试验疗效评价及近期真实世界应用现状进行汇总, 为实际临床应用提供理论依据。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 70-76]

**关键词:** 癫痫; 吡仑帕奈; 添加治疗; 单药治疗; 真实世界研究

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.014

### Efficacy evaluation of perampanel as add-on therapy and monotherapy and current status of real-world study

LUO Ting, CHEN Ya, HUANG Hao

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Corresponding author: HUANG Hao, Email: haohuang325@163.com

**Abstract:** Epilepsy is one of the most common chronic nervous system diseases around the world. Up to now, pharmacotherapy remains the cornerstone treatment of patients with epilepsy among all antiepileptic therapies. There are currently more than 20 antiepileptic drugs available to clinicians, but only 70% of the patients with epilepsy can be treated by antiepileptic drugs to achieve adequate control of epileptic seizure. Perampanel (PER), as the third-generation antiepileptic drug, has a new mechanism of action and excellent pharmacokinetics and has been launched and put into clinical use in many countries. At present, PER is mainly used in the add-on therapy for patients with epilepsy and has achieved good efficacy, while further studies are needed to explore the application prospect of PER in monotherapy. This article reviews the characteristics, clinical efficacy, and adverse reactions of PER and summarizes the clinical trials and real-world application of PER as add-on therapy and monotherapy, in order to provide a theoretical basis for clinical application.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 70-76]

**Keywords:** epilepsy; perampanel; add-on therapy; monotherapy; real world study

**基金项目:** 国家自然科学基金(81760247; 82171450); 贵州省科技计划项目[黔科合基础(2019)1350]; 贵州省教育厅青年科技人才成长项目[黔教合KY字(2017)202]; 遵义医学院神经病学研究生工作站(GZZ2017004); 省部共建协同创新中心项目(教科厅函[2020]39号); 遵义医学院附属医院博士科研启动基金[院字(2016)14]; 遵义市科合HZ字(2019)62号。

**收稿日期:** 2022-05-30; **修回日期:** 2022-10-24

**作者简介:** 罗廷(1995—), 女, 硕士研究生, 主要从事癫痫的基础与临床的研究。

**通信作者:** 黄浩(1983—), 男, 副主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 主要从事癫痫、神经电生理及睡眠障碍基础与临床机制的研究。Email: haohuang325@163.com。

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一。据2021年世界卫生组织报道,全球大约存在5 000万癫痫患者<sup>[1]</sup>,其中中国大约有1 000万癫痫患者<sup>[2]</sup>。迄今为止,在所有的抗癫痫治疗方法中,药物治疗仍然是治疗癫痫患者的基石。在过去的20年中,大量抗癫痫药得到了开发和许可,目前已有20多种抗癫痫药可供临床医师选择<sup>[3-4]</sup>,但只有约70%的癫痫患者可以通过抗癫痫药治疗,使癫痫发作得到充分控制<sup>[5]</sup>。随着药物研发水平的不断提高,第三代新型抗癫痫药的出现提供了新的作用机制和更佳的药代动力学<sup>[6-7]</sup>,给癫痫患者带来了新的希望。吡仑帕奈(perampanel, PER)是新型抗癫痫药的代表之一,目前已在许多国家上市并投入临床使用,并于2019年在国内正式获批上市,取得了显著的临床疗效。本文对PER的药物特点、临床试验疗效评价以及真实世界应用现状进行综述。

## 1 PER概述

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质。 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体是主要的谷氨酸门控离子通道,可介导大脑中大部分快速突触兴奋<sup>[8-10]</sup>。AMPA受体功能调节受损可导致神经元过度兴奋,并诱发癫痫发作,这使得AMPA受体成为癫痫治疗的潜在靶点<sup>[11]</sup>。PER是一种选择性非竞争性AMPA受体拮抗剂,其与突触后膜上的AMPA受体非竞争性结合,从而使谷氨酸介导的兴奋性神经传递减弱,达到抑制癫痫发作的目的<sup>[12-13]</sup>。见图1。

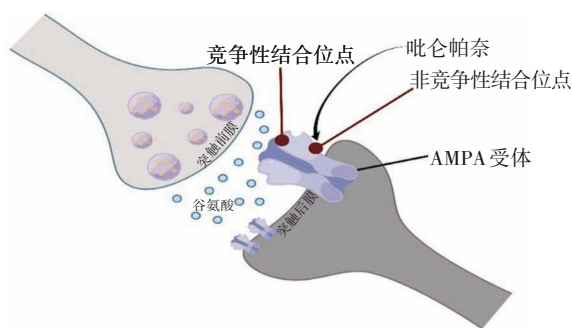


图1 PER作用机制示意图(本图由Figdraw绘制)

PER作为第三代新型抗癫痫药,其口服片剂于2012年由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,初期仅可用于 $\geq 12$ 岁的局灶性癫痫发作(focal seizures, FS)患者的添加治疗。2015年,FDA扩大PER的用药指征,可用于 $\geq 12$ 岁的原发性全面强直-阵挛性发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)癫痫患者的添加治疗。2017年,FDA批准PER可用于 $\geq 12$ 岁的FS患者的单药治疗。2018年,FDA再次扩大其用药指征,可用于 $\geq 4$ 岁的FS患者<sup>[14]</sup>。PER于2019年在我国成功获批上市,用于成人及 $\geq 12$ 岁

儿童FS伴或不伴GTCS患者的添加治疗,并于次年批准用于癫痫患者的单药治疗。

PER的药代动力学呈线性关系,口服后吸收迅速,空腹时药物作用达峰时间 $T_{max}$ 为0.5~2.5 h,进食不会影响其吸收程度,只会减慢药物吸收的速度,生物利用度为100%,与血浆蛋白结合率为98%<sup>[15]</sup>。PER在肝脏中进行代谢,主要通过细胞色素P450 3A4酶(CYP3A4)介导代谢为各种代谢产物,在成人体的半衰期约为105 h。PER对抗癫痫药之间的药物相互作用较为敏感。目前已知细胞色素P450(CYP)诱导剂与PER同时使用时,会降低PER的血药浓度<sup>[16]</sup>。故PER与卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠等抗癫痫药联合使用时,应个体化增加PER的用药剂量。Yamamoto等<sup>[17]</sup>评估了同时应用CYP诱导剂对血清PER浓度的影响,发现同时使用苯妥英、卡马西平和苯巴比妥会分别降低了PER血药浓度的51%、67%和37%。

## 2 PER疗效评价

### 2.1 PER作为添加治疗的疗效评价

2.1.1 PER在成人和青少年( $\geq 12$ 岁)作为添加治疗的疗效评价 PER在各个国家和地区上市初期多用于成人和青少年(年龄 $\geq 12$ 岁)癫痫患者的添加治疗,从最初仅针对FS患者,到现如今可应用于GTCS患者,甚至有作为广谱抗癫痫药的潜力<sup>[18]</sup>。来自5项III期双盲临床试验及开放标签扩展试验的事后分析中<sup>[19]</sup>,评估了PER添加治疗(年龄 $\geq 12$ 岁)对于FS伴或不伴局灶扩展至双侧强直-阵挛发作(focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCS)及GTCS患者的临床疗效,安慰剂与PER相比,50%缓解率(定义为癫痫发作频率减少50%以上)分别为31.7%与37.4%(FS)、48.4%与51.9%(FBTCS)、33.3%与61.1%(GTCS),无癫痫发作率分别为1.7%与9.2%(FS)、16.1%与25.3%(FBTCS)、16.7%与44.4%(GTCS),这证实了PER对于FS患者作为添加治疗的良好临床疗效,且无论是否合并有FBTCS或GTCS。其他国家地区的研究结果也与之相似<sup>[20]</sup>。对于存在惊厥性癫痫发作的患者,PER添加治疗适合长期使用以控制癫痫发作<sup>[21]</sup>。

上述研究论证了PER在成人和青少年作为添加治疗的良好疗效,但多数试验只涉及了在基线期同时接受两种或两种以上抗癫痫药的患者。为了评估PER作为第一添加药物的治疗效果,Kim等<sup>[22]</sup>的研究(412号项目)纳入了85名(年龄 $\geq 12$ 岁)伴或不伴FBTCS的FS患者,这些患者在入组前均以稳定剂量服用某种抗癫痫药治疗至少8周,但未能有效控制癫痫发作,随后进行PER添加治疗,在药物滴定期(12周)依据个体需求以2 mg/d的速度递增至最大值12 mg/d,滴定期结束时的最终剂量用于维持期治疗(24周),在维持期间有80%的患者达到50%总体缓解率(总癫痫发作频率减少50%以上),87.5%的患者FBTCS发作频率减少50%以上。2021年10月意大利发

表了临床实践共识,认为当癫痫患者应用单一的抗癫痫药未能有效控制癫痫发作时,PER可作为首个添加治疗的抗癫痫药<sup>[23]</sup>。Jaramillo等<sup>[24]</sup>的1项前瞻性研究中,纳入了113名接受PER添加治疗的FS患者,当PER作为患者的第一次与第二次添加治疗时,其12个月时的无癫痫发作率显著提高(分别为38.1%和19.7%)。与治疗后期开始添加使用PER相比,早期使用PER治疗的患者往往会获得更好的疗效<sup>[25]</sup>。提示在临床欲将PER作为添加治疗用于癫痫患者时,宜尽早优先使用PER。

近年来有关PER在成人和青少年作为添加治疗的真实世界研究中,其在癫痫患者中的实际应用价值也得到了体现<sup>[26-28]</sup>。近期1项大规模多中心真实世界研究中<sup>[29]</sup>纳入了超过1700名接受PER治疗的全年龄段癫痫患者,98.4%的患者为PER添加治疗,其中最常联用的抗癫痫药为左乙拉西坦(34.6%)、拉考沙胺(27.9%)和氯巴占(24.3%)。此外,仅有约21%的患者接受了PER联合酶诱导性抗癫痫药治疗,最常联用的酶诱导性抗癫痫药为奥卡西平(45.8%)、卡马西平(25.1%)、苯妥英(19.0%)和艾司利卡西平(14.2%)。PER作为添加治疗时通常联用的抗癫痫药种类众多,包含了传统抗癫痫药(如奥卡西平、氯巴占)以及第三代新型抗癫痫药(拉考沙胺、艾司利卡西平)等,但由于联用酶诱导性抗癫痫药会降低PER的血药浓度,故临床实用中存在局限性。Lattanzi等<sup>[30]</sup>的多中心回顾性研究纳入了92名老年癫痫患者(年龄≥65岁),所有患者均接受了PER添加治疗,在治疗12个月时,57.6%的患者癫痫发作频率与基线相比减少超过50%,23.9%的患者无癫痫发作。癫痫患者应用PER作为添加治疗在各个年龄段均体现出了良好的治疗效果,但不同年龄人群的疗效存在差异,且PER在老年癫痫患者中的相关应用研究较少,有待后续研究进一步论证。见表1。

**2.1.2 PER在儿童(4~12岁)作为添加治疗的疗效评价** PER在12岁及以上青少年及成人癫痫患者作为添加治疗的疗效已得到临床证实。随着PER适应证的不断扩大,其在4~12岁癫痫患儿中的应用价值也逐渐显露。

Ikemoto等<sup>[31]</sup>将难治性癫痫患者按年龄分为12岁以上及12岁以下2组,并在治疗6个月后评估疗效,发现2个年龄组患者的癫痫症状缓解率无明显差异,提示PER的适用范围不仅局限于青少年或成年人。Fogarasi等<sup>[32]</sup>的全球多中心开放标签核心研究(311号项目)由146名患者完成,其核心结果表明对于4~12岁的FS或GTCS(伴或不伴FBTCS)患儿,PER作为添加治疗是安全的、耐受性良好且有效的。并与前述成人研究中的结果一致。

在真实世界研究中,有2项针对耐药性癫痫患儿的回顾性研究也表明了PER作为添加治疗的良好疗效<sup>[33-34]</sup>。此外,有研究显示PER在未成年人群(<18岁)作为添加治疗中同成年人相似,越早添加使用PER,缓解期呈现无

癫痫发作状态的概率越高<sup>[35]</sup>。

PER用于癫痫患儿添加治疗的治疗效果逐渐得到认可,且早期添加使用或疗效更佳。但目前检索到的有关PER在儿童作为添加治疗的真实世界研究数量较少,且多数样本量较小。或碍于国内PER药品说明书中的适应证限制,目前涉及国内应用PER于12岁以下患儿的研究罕见,且国内将PER用于12岁以下患儿的用药经验有限,有待更多的真实世界研究为临床医师提供儿童用药参考。见表1。

## 2.2 PER作为单药治疗的疗效评价

癫痫患者的用药原则为优先使用某一种抗癫痫药,即尽可能单药治疗。对于癫痫病患者而言,单药治疗不良反应少、治疗费用低、服药依从性好,同时单药治疗也是新诊断癫痫病患者的首选治疗方案。

在常规临床实践中,接受单药治疗的癫痫患者一般通过2种方式,第一种是新诊断的癫痫患者开始选用一种抗癫痫药进行治疗,第二种是既往服用过多种抗癫痫药的癫痫患者逐渐减少药物种类,而转换至某一种药物继续治疗。随着PER用药指征的不断完善,越来越多的癫痫患者开始应用PER单药疗法。

Yamamoto等<sup>[36]</sup>的开放标签试验(342号项目)纳入了89名FS伴或不伴FBTCS患者(年龄≥12岁),所有患者均为新诊断癫痫或缓解期后出现癫痫复发(在最后一次抗癫痫药治疗停止后至少2年后复发),所有可以耐受的患者以4 mg/d的剂量维持单药治疗,若出现癫痫发作可滴定至8 mg/d维持治疗,PER表现出较好的临床疗效,以4 mg/d剂量维持治疗的患者无癫痫发作率为63.0%,总体无癫痫发作率为74.0%。PER单药治疗在真实世界研究中也呈现出与临床试验相似的疗效。Delgado等<sup>[37]</sup>的1项多中心回顾性研究中,纳入了98名FS和GTCS患者(年龄≥12岁),这些患者接受PER作为单药治疗或通过逐步减少背景抗癫痫药转换为PER单药治疗,其在治疗3、6和12个月后的缓解率分别为79.6%、70.1%和52.8%,同一时间点的无癫痫发作率分别为62.7%、56.1%和41.5%。Chinvarun<sup>[38]</sup>的回顾性研究中纳入了41名新发FS伴或不伴FBTCS患者(年龄≥15岁),所有患者均曾接受PER单药治疗,在治疗3、6和12个月后的无癫痫发作率分别为78%、80%和76%。对于FS和GTCS患者,从联合用药转换为相对低剂量的PER单药治疗是一种有效且耐受性良好的方案<sup>[39]</sup>。但是在PER达到有效剂量之前,不能仅根据癫痫症状改善情况停止或切换单药疗法<sup>[40]</sup>。

综上所述,PER单药疗法在年龄≥12岁的癫痫患者中疗效显著,但目前临床应用PER仍多以添加治疗为主,PER作为单药治疗尚处于探索阶段,尤其对于儿童(<12岁)的PER单药疗法研究甚少,需要更多的研究以充分评估其疗效及优越性。见表1。



表1 PER添加治疗及单药治疗主要研究汇总

作者	发表年份	研究类型	用药方式	样本量	年龄	持续时间	主要不良反应	主要结局指标
Weiping等 <sup>[19]</sup>	2021	III期临床试验、开放标签扩展试验	添加治疗	277	≥12岁	2~4年	头晕、嗜睡、头痛和体重增加	50%缓解率(癫痫发作频率减少50%以上)、无癫痫发作率
Mehndiratta等 <sup>[20]</sup>	2021	II期和III期临床试验、开放标签扩展试验	添加治疗	128	≥12岁	2~4年	头晕、头痛、发热、嗜睡	50%缓解率、无癫痫发作率
Resnick等 <sup>[21]</sup>	2022	III期临床试验、开放标签扩展试验	添加治疗	613	≥12岁	24个月	头晕、上呼吸道感染和易怒	24个月的无癫痫发作率
Kim等 <sup>[22]</sup>	2020	IV期临床试验、开放标签试验	添加治疗首次添加	85	≥12岁	36周	头晕、嗜睡和头痛	50%缓解率
Abril等 <sup>[24]</sup>	2020	前瞻性研究	添加治疗早期添加	113	≥12岁	12个月	易怒、头晕	6、12个月的50%缓解率和无癫痫发作率
Santamarina等 <sup>[25]</sup>	2020	回顾性RWS	添加治疗首次添加	149	≥12岁	12个月	头晕、易怒和嗜睡	12个月无癫痫发作率
Rodríguez等 <sup>[26]</sup>	2021	回顾性RWS	添加治疗早期添加	77	≥12岁	12个月	嗜睡、易怒和头晕	50%缓解率、无癫痫发作率
Yue等 <sup>[28]</sup>	2022	回顾性RWS	添加治疗	72	10~62岁	6个月	易怒、嗜睡、共济失调、头晕	6个月的缓解率和保留率
Fogarasi等 <sup>[32]</sup>	2020	开放标签试验	添加治疗	146	4~12岁	31周	嗜睡和鼻咽炎	50%缓解率、无癫痫发作率
Qu等 <sup>[34]</sup>	2021	回顾性RWS	添加治疗	96	2~14岁	12个月	易怒、嗜睡和头晕	6、12个月的缓解率
Yamamoto等 <sup>[36]</sup>	2020	III期临床试验、开放标签试验	单药治疗	89	≥12岁	32周	头晕、鼻咽炎、嗜睡和头痛	26周维持期内的无癫痫发作率
Toledano等 <sup>[37]</sup>	2020	回顾性RWS	单药治疗	98	≥12岁	12个月	轻度嗜睡、头晕、易怒	3、6和12个月后的缓解率和无癫痫发作率
Chinvarun等 <sup>[38]</sup>	2022	回顾性RWS	单药治疗	41	≥15岁	12个月	头晕、嗜睡和共济失调	3、6和12个月后的无癫痫发作率

注:RWS=真实世界研究(Real World Study)

2.3 PER在其他特殊癫痫发作患者的应用

近年来,另有诸多研究尝试了将PER应用在其他特殊癫痫发作患者中。局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)是引起难治性癫痫最常见的先天性脑发育异常之一。da Silva等<sup>[41]</sup>首次在FCD患者脑组织切片中证实,PER具有明确的抗癫痫作用,并且证明了这种效应与FCD患者微电路中突发放电行为的减少相关。PER在结节性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)和Dravet综合征患儿中短期和长期的缓解率均很高<sup>[42-43]</sup>。PER在癫痫共病偏头痛患者中对减少癫痫发作和偏头痛发作均表现出良好的疗效<sup>[44]</sup>。另有研究显示,PER在癫痫持续状态患者中亦有一定的应用价值<sup>[45-46]</sup>,但目前缺少高质量的证据以确定其使用的剂量和时间窗。此外,PER还在进行性肌阵挛癫痫(progressive myoclonic epilepsies, PME)<sup>[47]</sup>、热性感染相关性癫痫综合征(febrile infection associated epilepsy syndrome, FIRES)<sup>[33]</sup>、脑肿瘤相关性癫痫(brain tumor related epilepsy, BTRE)<sup>[48-49]</sup>等患者中体现了一定的临床疗效和良好的耐受性。但鉴于目前证据有限,需要更多的前瞻性研究加以证实。

3 PER的不良反应

所有的抗癫痫药都存在着不良反应,PER也不例外,其严重程度因人而异。抗癫痫药不良反应是导致癫痫病患者治疗失败的一个重要原因。大多数临床一线抗癫痫药的不良反应最常涉及中枢神经系统,包括有嗜睡、镇静、头晕、共济失调、认知或记忆障碍等。PER亦与之相似,主要包括头晕、嗜睡、易怒、精神行为异常等,其中临床最常见的是头晕和嗜睡<sup>[50]</sup>。

作为非竞争性AMPA受体拮抗剂,PER带来了新的作用机制,其无论作为添加治疗或单药治疗,均呈现出良好的药物耐受性<sup>[26,34,37]</sup>。有研究推荐夜晚睡前服药有利于解决患者嗜睡和头晕所带来的困扰<sup>[51]</sup>。Liguori等<sup>[52]</sup>的研究显示,PER作为添加治疗时与左乙拉西坦和丙戊酸相比,患者易怒程度可能更低。另有研究<sup>[53]</sup>发现,PER作为添加治疗时与左乙拉西坦相比有更好的耐受性,但可能与PER的低治疗剂量有关。由于AMPA受体在中枢神经系统起着至关重要的作用,PER的治疗剂量窗口较传统抗癫痫药窄,增加用药剂量出现不良反应的风险更高<sup>[12]</sup>。

此外,患者应用PER后出现的异常精神行为反应值

得我们重点关注。在PER最初上市时,FDA就曾对PER的精神行为不良事件加以黑框预警。Piña-Garza等<sup>[54]</sup>的1项多中心双盲研究评估了PER对青少年癫痫患者认知功能的长期影响,除了在治疗结束时出现了注意力下降外,使用PER对患者的注意力连续性、情景记忆质量、工作记忆质量和记忆速度均没有影响。其他有关PER对癫痫患者认知功能的研究中也没有观察到患者认知能力下降<sup>[55]</sup>。接受PER治疗亦不会对患者的执行功能产生影响,甚至可以在一定程度上改善其执行功能<sup>[56]</sup>。就目前的研究而言,尚没有实质性的研究证据表明使用PER会对患者的认知功能产生显著影响。PER在异常行为方面的不良事件主要包括易激惹、攻击性行为等。有研究<sup>[57]</sup>发现,合并抑郁症状和应用高剂量PER是患者出现攻击性行为的预测因素,而同时使用托吡酯则对患者的攻击性行为具有一定的保护作用。患者存在智力障碍或合并有其他精神系统疾病也是PER精神系统不良事件的危险因素<sup>[58]</sup>。PER不同精神系统不良事件的危险因素存在差异,其中既往合并精神疾病史的患者应用PER时最应警惕。

有研究发现,患者过量服用PER后最常见的毒副反应为嗜睡(19.6%)、兴奋躁动(14.5%)、共济失调(9.4%)和精神错乱(8.7%)<sup>[59]</sup>。Phabphal等<sup>[60]</sup>报道了1例低体重指数的青年女性,此患者一次性服用了80 mg的PER(正常维持剂量的40倍),入院后未经洗胃以及其他特殊治疗,她仅出现了一定程度的意识障碍,没有其他任何全身性不良反应,并且于第3天近乎完全恢复正常。另有个案<sup>[61]</sup>报道了1例20个月大的幼儿,在摄入8 mg的PER的1 h后,出现了躯干共济失调、易怒和嗜睡,此患者于儿科重症监护病房常规治疗4 d后出院,出院时生命体征完全正常,意识和步态也恢复如常。从这些个案看,PER急性过量服用似乎不会产生严重的系统性不良反应,但目前有关PER用药过量所引起的毒性反应的报道太少,且无具体的治疗方案。

#### 4 结语

PER作为第三代新型抗癫痫药,其真实世界应用的疗效与临床试验结果相一致。无论作为添加治疗还是单药治疗,均展现出了良好的疗效和安全性,适用人群广泛,有作为广谱抗癫痫药的潜力,在FS伴或不伴FBTCS及GTCS患者中均适用。PER作为添加治疗时宜尽早开始使用,可推荐作为首个添加治疗的抗癫痫药。但需注意酶诱导性抗癫痫药(奥卡西平、卡马西平、苯妥英等)与PER联用会降低其血药浓度,临床应用存在一定限制,故更多推荐联用其他类型抗癫痫药如左乙拉西坦、拉考沙胺等。PER的不良反应较为常见,但大多数较为轻微,多数患者可以耐受。目前尚没有发现应用PER会对患者的认知功能产生显著影响,但既往合并有精神系统疾病的

患者使用PER时应谨慎。

迄今为止,PER在实际临床应用中仍多用于添加治疗,但PER在单药治疗的应用前景有目共睹,并且在某些特殊癫痫患者中也展现了一定的疗效,给更多癫痫患者和临床医师带来了新的选择。未来需要更多的研究来细化PER在不同应用情景下的治疗方案,探索其更多的临床价值。

#### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Strategy and plan of action on epilepsy[EB/OL]. 2021-03-26. <https://www.who.int/publications/m/item/strategy-and-plan-of-action-on-epilepsy>.
- [2] DING D, ZHOU D, SANDER JW, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- [3] JOHANNESSEN LANDMARK C, JOHANNESSEN SI, PAT-SALOS PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(3): 227-238.
- [4] FATTORUSSO A, MATRICARDI S, MENCARONI E, et al. The pharmaco-resistant epilepsy: an overview on existent and new emerging therapies[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 674483.
- [5] MIZIAK B, KONARZEWSKA A, ULAMEK-KOZIOŁ M, et al. Anti-epileptogenic effects of antiepileptic drugs[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2340.
- [6] STEFANOVIĆ S, JANKOVIĆ SM, NOVAKOVIĆ M, et al. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(2): 153-159.
- [7] VIDAURRE J, HERBST J. [New antiepileptic drugs][J]. *Medicina (B Aires)*, 2019, 79 Suppl 3: 48-53.
- [8] KAMALOVA A, NAKAGAWA T. AMPA receptor structure and auxiliary subunits[J]. *J Physiol*, 2021, 599(2): 453-469.
- [9] HANADA T. Ionotropic glutamate receptors in epilepsy: a review focusing on AMPA and NMDA receptors[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 464.
- [10] MIYAZAKI T, ABE H, UCHIDA H, et al. Translational medicine of the glutamate AMPA receptor[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2021, 97(1): 1-21.
- [11] CHARSOUEI S, JABALAMELI MR, KARIMI-MOGHADAM A. Molecular insights into the role of AMPA receptors in the synaptic plasticity, pathogenesis and treatment of epilepsy: therapeutic potentials of perampanel and antisense oligonucleotide (ASO) technology[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(3): 531-544.
- [12] SILLS GJ, ROGAWSKI MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 107966.
- [13] POTSCHKA H, TRINKA E. Perampanel: does it have broad-spectrum potential?[J]. *Epilepsia*, 2019, 60 Suppl 1: 22-36.
- [14] KANNER AM, ASHMAN E, GLOSS D, et al. Practice guideline

- update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81.
- [15] PATSALOS PN, ZUGMAN M, LAKE C, et al. Serum protein binding of 25 antiepileptic drugs in a routine clinical setting: a comparison of free non-protein-bound concentrations[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1234-1243.
- [16] PATSALOS PN, SPENCER EP, BERRY DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526-548.
- [17] YAMAMOTO Y, SHIRATANI Y, ASAI S, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2020, 83: 181-186.
- [18] TRINKA E, LATTANZI S, CARPENTER K, et al. Exploring the evidence for broad-spectrum effectiveness of perampanel: a systematic review of clinical data in generalised seizures[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(8): 821-837.
- [19] LIAO WP, ZHOU D, HONG Z, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive perampanel in patients from China with focal seizures or generalized tonic-clonic seizures: post hoc analysis of phase III double-blind and open-label extension studies[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(3): 330-340.
- [20] MEHNDIRATTA MM, GULHANE M, JABEEN SA, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in patients with focal seizures or generalized tonic-clonic seizures: post hoc analysis of Phase II and Phase III double-blind and open-label extension studies in India[J]. *Epilepsia open*, 2021, 6(1): 90-101.
- [21] RESNICK T, PATTEN A, NGO LY, et al. Sustained seizure freedom with adjunctive perampanel in patients with convulsive seizures: post hoc analysis of open-label extension studies 307 and 332[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 128: 108528.
- [22] KIM JH, KIM DW, LEE SK, et al. First add-on perampanel for focal-onset seizures: an open-label, prospective study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(2): 132-140.
- [23] BONANNI P, GAMBARDELLA A, TINUPER P, et al. Perampanel as first add-on antiseizure medication: Italian consensus clinical practice statements[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 410.
- [24] ABRIL JARAMILLO J, ESTÉVEZ MARÍA JC, GIRÓN ÚBEDA JM, et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON)[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106655.
- [25] SANTAMARINA E, BERTOL V, GARAYOA V, et al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs[J]. *Seizure*, 2020, 83: 48-56.
- [26] RODRÍGUEZ - OSORIO X, LEMA - FACAL T, RUBIO - NAZÁBAL E, et al. Perampanel effectiveness and safety as early add-on treatment for focal-onset seizures: PEREAGAL study[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 172: 106570.
- [27] LOSSIUS IMB, SVENDSEN T, SØDAL HF, et al. Effect and tolerability of perampanel in patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 119: 107965.
- [28] ZHANG Y, HAN X, ZHAO P, et al. Perampanel add-on therapy for drug-refractory epilepsy: a single-center retrospective study based on 6-month treatment outcomes in Central China[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 129: 108617.
- [29] WECHSLER RT, WHELESS J, ZAFAR M, et al. PROVE: retrospective, non-interventional, phase IV study of perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy[J]. *Epilepsia open*, 2022, 7(2): 293-305.
- [30] LATTANZI S, CAGNETTI C, FOSCHI N, et al. Adjunctive perampanel in older patients with epilepsy: a multicenter study of clinical practice[J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(7): 603-610.
- [31] IKEMOTO S, HAMANO SI, HIRATA Y, et al. Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years[J]. *Seizure*, 2019, 73: 75-78.
- [32] FOGARASI A, FLAMINI R, MILH M, et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 125-137.
- [33] LIM GY, CHEN CL, CHAN WEI SHIH D. Utility and safety of perampanel in pediatric FIRES and other drug-resistant epilepsies[J]. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211055335.
- [34] QU R, DAI YY, CHEN XQ, et al. Effectiveness and safety of perampanel in Chinese paediatric patients (2-14 years) with refractory epilepsy: a retrospective, observational study[J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(6): 854-864.
- [35] FERNANDES M, DAINESI F, OPERTO F, et al. Perampanel effectiveness and tolerability in patients with epilepsy at long-term follow-up[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 121(Pt A): 108069.
- [36] YAMAMOTO T, LIM SC, NINOMIYA H, et al. Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: the open-label study 342 (FREEDOM Study)[J]. *Epilepsia open*, 2020, 5(2): 274-284.
- [37] TOLEDANO DELGADO R, GARCÍA-MORALES I, PAREJO-CARBONELL B, et al. Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: experience from a national multicenter registry[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1109-1119.
- [38] CHINVARUN Y. A retrospective, real-world experience of perampanel monotherapy in patient with first new onset focal seizure: a Thailand experience[J]. *Epilepsia open*, 2022, 7(1): 67-74.
- [39] TOLEDANO R, GIL-NAGEL A. [Treatment of epilepsy with perampanel: conversion from add-on therapy to monotherapy][J]. *Rev Neurol*, 2021, 73(s03): S01-S07.

- [40] HUSNI RE, NGO LY, SENOKUCHI H, et al. Experience of perampanel monotherapy beyond initial titration to achieve seizure freedom in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed or currently untreated recurrent epilepsy: a post hoc analysis of the open-label study 342 (FREEDOM)[J]. *Epilepsia open*, 2022, 7(1): 59-66.
- [41] BRITO DA SILVA A, PENNIFOLD J, HENLEY B, et al. The AMPA receptor antagonist perampanel suppresses epileptic activity in human focal cortical dysplasia[J]. *Epilepsia open*, 2022, 7(3): 488-495.
- [42] CHANG FM, FAN PC, WENG WC, et al. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy[J]. *Seizure*, 2020, 75: 82-86.
- [43] TURÓN-VIÑAS E, DÍAZ-GÓMEZ A, COCA E, et al. Long-term efficacy of perampanel in a child with dravet syndrome[J]. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211050711.
- [44] FERNANDES M, DONO F, DAINESE F, et al. Perampanel may represent an effective treatment for the prevention of migraine comorbid with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 125: 108391.
- [45] LIM SN, WU T, TSENG WEJ, et al. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review[J]. *J Neurol*, 2021, 268(10): 3744-3757.
- [46] PEREZ DQ, ESPIRITU AI, JAMORA RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: a systematic review[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 128: 108583.
- [47] ASSENZA G, NOCERINO C, TOMBINI M, et al. Perampanel improves cortical myoclonus and disability in progressive myoclonic epilepsies: a case series and a systematic review of the literature[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 630366.
- [48] MASCHIO M, ZARABLA A, MAIALETTI A, et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: observational pilot study[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(6): e01612.
- [49] HEUGENHAUSER J, IGLSEDER S, MUIGG A, et al. Perampanel in brain tumor and SMART-syndrome related epilepsy - a single institutional experience[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 423: 117386.
- [50] VILLANUEVA V, D'SOUZA W, GOJI H, et al. PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice[J]. *J Neurol*, 2022, 269(4): 1957-1977.
- [51] CHINVARUN Y, HUANG CW, WU Y, et al. Optimal use of perampanel in Asian patients with epilepsy: expert opinion[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 739-746.
- [52] LIGUORI C, TURNER K, IZZI F, et al. Preliminary evidence about irritability in patients with epilepsy treated by perampanel as first add-on therapy compared to levetiracetam and valproic acid[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(5): 632-637.
- [53] LIGUORI C, IZZI F, MANFREDI N, et al. Efficacy and tolerability of perampanel and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: a retrospective single center study[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 173-176.
- [54] PIÑA-GARZA JE, LAGAE L, VILLANUEVA V, et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 50-58.
- [55] AHN SJ, KIM TJ, CHA KS, et al. Effects of perampanel on cognition and quantitative electroencephalography in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 115: 107514.
- [56] OPERTO FF, PASTORINO GMG, MAZZA R, et al. Perampanel tolerability in children and adolescents with focal epilepsy: effects on behavior and executive functions[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106879.
- [57] LEE SA, JEON JY, KIM HW. Effect of perampanel on aggression in patients with refractory focal epilepsy: a 6-month longitudinal study[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106658.
- [58] YAMAMOTO Y, SHIRATANI Y, ASAI S, et al. Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108356.
- [59] MINHAI FS, LEONARD JB, KLEIN-SCHWARTZ W. Clinical effects and outcomes of perampanel overdoses reported to U.S. poison centers[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2022, 60(2): 239-242.
- [60] PHABPHAL K, KOONALINTIP P. Perampanel overdose in low body mass index patients with epilepsy: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 147.
- [61] WINKLER GA, MINNS AB, KRESHAK AA. Severe perampanel toxicity in a pediatric patient with prolonged symptoms[J]. *J Emerg Med*, 2021, 61(5): e99-e102.

责任编辑:龚学民