



电子、语音版

·综述·

吡仑帕奈治疗局灶性癫痫的研究进展

易珈沁, 孙丹

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科, 湖北 武汉 430016

摘要: 吡仑帕奈为第三代新型抗癫痫发作药物, 通过非竞争性抑制 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑啉丙酸受体来发挥其抗癫痫发作作用。多个国家已批准用于 ≥ 4 岁局灶性癫痫患者 (伴或不伴继发全面性发作) 的单药及添加治疗。该文总结了吡仑帕奈治疗局灶性癫痫患者的作用机制、药代动力学、疗效及不良反应等的相关文献, 以期为临床医师治疗局灶性癫痫提供更多的药物选择, 从而更好地为临床上合理化用药提供依据。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(4): 85–89]

关键词: 局灶性癫痫; 吡仑帕奈; 治疗

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.04.016

Research advances in perampanel in treatment of patients with focal-onset epilepsy

YI Jiaqin, SUN Dan

Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430016, China

Corresponding author: SUN Dan, Email: bloveriver@163.com

Abstract: As a novel third-generation antiepileptic drug, perampanel exerts an antiepileptic effect through noncompetitive inhibition of α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptor. It has been approved for monotherapy and add-on therapy for patients with focal-onset epilepsy (with or without secondary generalized seizures) aged ≥ 4 years in many countries. This article summarizes related articles on the mechanism of action, pharmacokinetics, therapeutic efficacy, and adverse events of perampanel, so as to provide more drugs for the treatment of focal-onset epilepsy among clinicians and a basis for rational drug use in clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(4): 85–89]

Keywords: focal-onset epilepsy; perampanel; treatment

癫痫是常见的慢性神经系统疾病, 影响着全球超 7 000 万人^[1]。抗癫痫发作药物为治疗癫痫首选方法, 经合理用药后仍近 1/3 患者无法得到有效控制^[2]。因此研发新的抗癫痫发作药物十分必要。吡仑帕奈为第三代新型抗癫痫发作药物, 其通过非竞争性抑制 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑啉丙酸 (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA) 受体来发挥作用^[3]。2021 年 7 月, 在我国批准吡仑帕奈用于 ≥ 4 岁的局灶性癫痫 (伴或不伴继发全面性发作) 单药及添加治疗。

1 作用机制

谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质, 可以产生兴奋性突触后电位, 是神经元网络兴奋连接的关键介质, 并在触发、维持和传播癫痫活动方面发挥重要作用^[4]。AMPA 为突触后膜的谷氨酸受体, 介导兴奋性突触后电位形成的快速部分。吡仑帕奈通过非竞争性结合 AMPA 受体的细胞外侧结构域, 抑制 AMPA 诱导的细胞内钙浓度增加, 减少神经元兴奋性, 从而发挥抗癫痫作用^[5]。与超兴奋状态的拮抗剂相比, 吡仑帕奈为非竞争

基金项目: 湖北省儿童神经发育障碍临床医学研究中心建设项目 (鄂科技发社 2020-19 号)。

收稿日期: 2022-09-26; 修回日期: 2023-05-22

作者简介: 易珈沁 (1998—), 女, 在读硕士, 从事小儿神经系统疾病研究。Email: 984034529@qq.com。

通信作者: 孙丹 (1973—), 女, 硕士研究生导师, 从事小儿神经系统疾病研究。Email: bloveriver@163.com。

性拮抗剂,与谷氨酸结合的部位不同。因此,即使在较高谷氨酸浓度的情况下,拮抗作用也会持续,而竞争性拮抗剂则需较高浓度维持作用,因此更有可能诱发不良反应且耐受性较低^[6]。见图1。

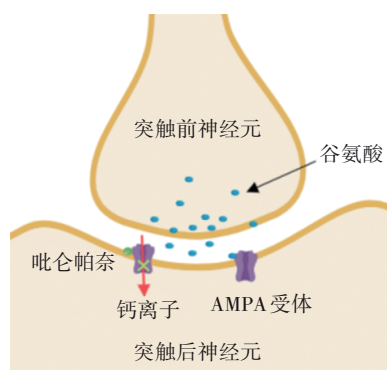


图1 吡仑帕奈作用机制示意图

2 药代动力学

2.1 一般药代动力学

吡仑帕奈符合一级药物动力学,无明显首关效应,生物利用度高达100%。在体内吸收迅速,禁食状态下,0.5~2.5 h能达到血药浓度峰值。95%~97%的吡仑帕奈以结合形式存在,主要与血浆中的白蛋白和 α -1-酸糖蛋白结合,其余则为游离活性形式存在。吡仑帕奈具有高体积分布(1.1 L/kg),可迅速透过血脑屏障,也能较快重新分布于外周组织^[7]。吡仑帕奈需通过肝脏的细胞色素P450酶(如CYP3A4等)进行一系列氧化和葡萄糖醛酸化,最终形成无抗癫痫作用的代谢产物,70%经粪便排出,30%则经尿液。相较于大多数抗癫痫药物吡仑帕奈代谢时间偏长,半衰期为105 h^[8]。

性别及种族差异不会对吡仑帕奈药代动力学产生明显影响^[9]。然而,吡仑帕奈在与肝酶诱导药物(如苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥)同时服用时会加快其清除率,致使其血药浓度分别降低(51%、61%、31%)。因此,在与肝酶诱导剂联合治疗时,临床上建议需监测吡仑帕奈血药浓度,推荐血药浓度维持在200~600 ng/mL,若超过600 ng/mL,不良反应发生率会明显增加^[10]。

2.2 特殊人群药代动力学

肾功能不全患者的药物清除率要低于正常水平。轻度肾功能不全的患者(肌酐清除率50~80 mL/min)可不调整用药,中至重度肾功能不全患者建议调整用药,极重度肾功能不全及血液透析患者不建议使用。轻度和中度肝功能不全(Child-Pugh A和B)患者吡仑帕奈稳态药时曲线下面积是正常人的1.8~3.3倍,且达到血药稳态浓度时间更长,故建议以2 mg为起始量,每周滴定不超过2 mg直至目标剂量^[11]。2~12岁儿童药代动力学与年龄、体重无关,提示可能不需要根据体重及年龄为基础进行调

药^[12]。国内建议根据患儿体重范围分层给药,4~12岁患者,若体重>30 kg,起始剂量为2 mg/d;若体重20~30 kg,起始剂量为1 mg/d;<4岁或体重<20 kg,可考虑0.5 mg/d^[13]。≥65岁的老年患者,因药物不良反应的风险增加,建议药物增量滴定频率不快于每2周1次^[14]。吡仑帕奈为妊娠期C类用药,有研究表明在妊娠期间,由于CYP3A4活性增加,血浆白蛋白含量减少,会导致血浆中游离型的吡仑帕奈增多,药物清除率增高,致使妊娠期的吡仑帕奈药物浓度为非妊娠女性的三分之一,尽管未对疗效造成显著影响,但仍需在密切监测其血药浓度^[15]。吡仑帕奈在乳汁分布浓度较低,且未发现妊娠及哺乳期服用吡仑帕奈会对胎儿及婴儿生长发育造成明显危害^[16]。但目前有关妊娠期及哺乳期的临床研究较少,在此类人群用药时需权衡利弊。

3 吡仑帕奈的临床疗效

3.1 吡仑帕奈单药治疗局灶性癫痫

治疗局灶性癫痫患者一线药物为奥卡西平、拉莫三嗪。若无精神障碍病史,左乙拉西坦也可考虑作为一线用药,上述药物总体无发作率为60%~70%^[17]。吡仑帕奈同样在单药治疗局灶性癫痫患者方面显示出良好疗效,总体无发作率为55.0%~80.0%^[18-22]。相较一线药物,其较少出现药物性皮炎及肝肾功能损伤,建议慢滴定(滴定周期≥2周)更有利于疗效稳定。

首次吡仑帕奈单药治疗单中心、回顾性临床研究,共纳入40例年龄≥12岁患者,总体无发作率高达55.0%^[18]。随后,一项单臂、开放标签Ⅲ期临床试验共纳入89例≥12岁患者,经过32周治疗期(6周滴定期,26周维持期),总体无发作率为63.0%^[19]。另一项回顾性、多中心临床试验共纳入98例患者,其中78例为转换单药治疗(conversion monotherapy, CM),20例为首次单药治疗(primary monotherapy, PM),CM的维持剂量为6 mg/d,PM为4 mg/d。尽管结果提示PM的疗效要优于CM(6个月时无发作率为71.4%和51.2%,12个月时无发作率为58.3%和37.5%)但差异无统计学意义^[20]。另一项多中心、前瞻性单药治疗临床研究中,提示快滴定疗效劣于慢滴定。两组50%应答率及无发作率分别为83.1%和73.1%,49.2%和42.3%^[21]。最新的一项回顾性研究中,纳入41例≥15岁的新发局灶性癫痫患者,3、6、12个月中无发作率分别是78%、80%和76%^[22]。除某些研究中有极个别的儿童单药(含转换单药治疗)的报道,目前无针对≤12岁年龄组单药治疗的研究^[23-24]。

3.2 吡仑帕奈添加治疗局灶性癫痫

在添加治疗中,不仅要考虑疗效,同时也要考虑药物间的相互作用及耐受性。最新一项系统评价采用Cochrane检索方法,评估吡仑帕奈添加治疗药物难治性癫痫患者的利弊。最终共纳入7项随机对照试验,结果提

示 4 mg/d、8 mg/d 及 12 mg/d 治疗组与安慰剂组有效率的风险比值分别为 1.38、1.83 和 2.38。尽管 12 mg/d 的疗效要高于其余组,但其不良反应发生率也随着上升^[25]。一项事后分析指出,在不降低疗效条件下,4 mg/d 治疗量可作为添加治疗局灶性癫痫患者的最佳维持剂量^[26]。另一项回顾性研究表明,4~6 mg/d 维持剂量时,其有效率可维持在 60.0% 以上^[27]。据此,为达到疗效与耐受性平衡,建议低剂量(≤ 12 mg)为维持剂量。肝酶诱导药物合并用药,基线发作频率高或既往联用抗癫痫药物数量多,都可能降低添加治疗有效率,需注意剂量调整^[26-27]。

3.3 吡仑帕奈对特殊人群局灶性癫痫添加治疗

鉴于儿童与成人在癫痫的疾病进展、用药反应及药物暴露反应等方面相似,美国食品药品监督管理局已批准抗癫痫发作药物可外推至 ≥ 4 岁患儿用药。在一项纳入 120 例年龄 4~12 岁癫痫患儿的全球多中心临床研究,局灶性发作 50% 有效率和无发作率分别为 47% 和 12%,并发现疗效与年龄及是否合并使用肝酶诱导药物无关^[28]。最近一项真实临床研究纳入 1 121 例年龄 1~18 岁患儿,根据年龄分为青春期前组(1~12 岁)和青春组(12~18 岁)。经过 24 月的观察期,两组药物保留率均 $>40\%$,且两组 50% 有效率都 $>38\%$,提示吡仑帕奈在治疗癫痫患儿中具有良好的耐受性及有效性^[29]。目前 ≥ 65 岁老年患者研究较少,近期一项纳入 3 808 例年龄 ≥ 18 岁的前瞻性临床研究,其中 690 例 ≥ 65 岁的患者,根据年龄分为 18~65 岁和 >65 岁两个亚组, <65 岁年龄组的 50% 有效率为 60.1%,而 ≥ 65 岁年龄组的 50% 有效率为 89.0%,提示吡仑帕奈疗效可能随年龄增长,疗效可能更明显,这表明吡仑帕奈有望作为老年群体的治疗新选择^[30]。

4 吡仑帕奈的安全性

4.1 一般不良反应

吡仑帕奈最常见的治疗期间不良事件(发生率 $\geq 10\%$)为头晕、嗜睡、头痛、疲劳、跌倒、易怒和共济失调,但一般为轻度和中度^[31]。不良反应多出现在滴定期,临床医师需注意监测调药期间的不良反应,并建议采取低起始剂量(2 mg)、缓慢滴定期(≥ 2 周滴定周期)以降低不良反应的发生率及减轻不良反应的程度。较高维持剂量更易造成不良反应发生,相较于安慰剂组 8 mg/d 及 12 mg 治疗组发生治疗期间不良事件的风险更高,与 4 mg/d 相比,3 组间疗效未见明显差异。这提示在不降低疗效情况下,维持低剂量可以减少不良反应^[32]。

精神方面治疗期间不良事件(发生频率 $>1\%$)为睡眠障碍、焦虑、攻击性、混乱状态和愤怒。根据 MedDRA 标准化医疗问卷分析,精神方面治疗期间不良事件与剂量相关。4、8 和 12 mg 治疗组,精神方面治疗期间不良事件发生率分别为 5%、12% 和 20%,安慰剂组为 6%^[33]。尽管严重的精神方面治疗期间不良事件不常见,但需密切监

测情感障碍。一旦出现抑郁和自杀倾向等严重治疗期间不良事件,应及时停止用药^[34]。

4.2 特殊人群中的不良反应

吡仑帕奈对儿童安全性及耐受性相对较好,最常见的不良事件为嗜睡(26%)及鼻咽炎(19%)。低年龄组(4~7 岁)治疗期间发生不良事件比例高于高年龄组(7~12 岁)^[28]。但一项临床试验指出,在低年龄组(1~12 岁)常见不良事件倾向于情绪障碍,如攻击性(6%)、易怒性(4.6%)^[29]。同时,儿童作为特殊群体正处于神经和行为形成关键时期,故抗癫痫发作药物对其认知功能的影响是用药关注重点。最新的一项 Meta 分析,通过标准化神经心理学评估方法得出,吡仑帕奈对患儿认知功能并无恶化或改善。该研究纳入 9 篇文章,共 241 例(12~69 岁)添加治疗的患者(46% 为儿童)^[35]。目前唯一一项随机多中心双盲安慰剂对照研究,评估吡仑帕奈对局灶性癫痫青少年(12~17 岁)认知的影响,通过认知药物研究系统全球认知评分分析,与基线期对比,19 周时注意力连续方面及记忆速度有所下降,但在 52 周观察结束时,该情况消失,但是否会对患儿造成上述影响,仍需更多对照试验来佐证^[36]。

老年患者发生头晕、疲劳和跌倒等不良反应风险较高。尤其是老年女性患者及病史较长(≥ 10 年)更易发生,治疗时需慢滴定达到疗效与耐受性平衡,同时在日常护理中多关注,以免发生因头晕或跌倒造成严重的后果^[37]。

5 小结

吡仑帕奈为第三代新型抗癫痫发作药物,在癫痫局灶性发作的添加治疗中显示出良好的疗效及安全性。但有关单药治疗、特殊人群(如儿童及老年患者)的疗效及安全性方面,需要更多的临床试验来验证,以期让更多的癫痫患者提供新的治疗选择。

参 考 文 献

- [1] LÖSCHER W, POTSCHKA H, SISODIYA SM, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
- [2] STERIADE C, FRENCH J, DEVINSKY O. Epilepsy: key experimental therapeutics in early clinical development[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(4): 373-383.
- [3] HANADA T, HASHIZUME Y, TOKUHARA N, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(7): 1331-1340.
- [4] CELLI R, FORNAI F. Targeting ionotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(6): 747-765.
- [5] YELSHANSKAYA MV, SINGH AK, SAMPSON JM, et al. Structural bases of noncompetitive inhibition of AMPA-subtype

- ionotropic glutamate receptors by antiepileptic drugs[J]. *Neuron*, 2016, 91(6): 1305-1315.
- [6] LATTANZI S, STRIANO P. The impact of perampanel and targeting AMPA transmission on anti-seizure drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14(3): 195-197.
- [7] DE BIASE S, GIGLI GL, NILO A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the clinical efficacy of perampanel in focal onset seizures[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(2): 93-102.
- [8] SCHULZE-BONHAGE A. Perampanel for epilepsy with partial-onset seizures: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(8): 1329-1337.
- [9] TABUCHI H, SHIBA S, YASUDA S, et al. Pharmacokinetics of perampanel in healthy Korean, White, and Japanese adult subjects[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2018, 7(6): 613-620.
- [10] 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.
- [11] PATSALOS PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 12-27.
- [12] RENFROE JB, MINTZ M, DAVIS R, et al. Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from ≥ 2 to <12 years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy[J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(5): 284-294.
- [13] 吴晔, 操德智, 冯建华, 等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议[J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(2): 95-98.
- [14] HUANG CW, BOONYAPISIT K, GUNADHARMA S, et al. Optimal use of perampanel in elderly Asian patients with epilepsy: expert opinion[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18: 825-832.
- [15] VAZQUEZ B, TOMSON T, DOBRINSKY C, et al. Perampanel and pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 698-708.
- [16] LANDMARK CJ, REKTORLI L, BURNS ML, et al. Pharmacokinetic data on brivaracetam, lacosamide and perampanel during pregnancy and lactation[J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(2): 426-431.
- [17] KANNER AM, BICCHI MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review[J]. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- [18] GIL-NAGEL A, BURD S, TOLEDO M, et al. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy[J]. *Seizure*, 2018, 54: 61-66.
- [19] YAMAMOTO T, GIL-NAGEL A, WHELESS JW, et al. Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: clinical trial and real-world evidence[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 136: 108885.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] HEYMAN E, LAHAT E, LEVIN N, et al. Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(4): 441-444.
- [24] MACROHON B, JANETTE RESURRECCION-DE LA CALZADA J, SANCHEZ-GAN B. Clinical experience on the use of perampanel in epilepsy among child neurologists in the Philippines[J]. *Brain Dev*, 2021, 43(3): 411-418.
- [25] BRESNAHAN R, HILL RA, WANG J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): CD010961.
- [26] STEINHOFF BJ, PATTEN A, WILLIAMS B, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel 4 mg/d for the treatment of focal seizures: a pooled post hoc analysis of four randomized, double-blind, phase III studies[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(2): 278-286.
- [27] ZHANG RR, QIAO S, FANG XQ, et al. Efficacy and tolerability of perampanel as adjunctive therapy in Chinese patients with focal-onset seizures: an observational, prospective study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 731566.
- [28] 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.
- [29] SEGAL E, MORETZ K, WHELESS J, et al. PROVE-phase IV study of perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy: interim analysis in pediatric patients[J]. *J Child Neurol*, 2022, 37(4): 256-267.
- [30] INOUE Y, SUMITOMO K, MATSUTANI K, et al. Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(1): 123-132.
- [31] KRAUSS GL, PERUCCA E, BEN-MENACHEM E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1058-1068.
- [32] MAHAJAN SS, PRAKASH A, SARMA P, et al. Efficacy, tolerability and safety of perampanel in population with pharmacoresistant focal seizures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsy Res*, 2022, 182: 106895.
- [33] STEINHOFF BJ, BEN-MENACHEM E, RYVLIN P, et al.

- Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1481-1489.
- [34] HASEGAWA N, TOHYAMA J. Positive and negative effects of perampanel treatment on psychiatric and behavioral symptoms in adult patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 117: 107515.
- [35] WITT JA, HELMSTAEDTER C. The impact of perampanel on cognition: a systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2022, 94: 107-111.
- [36] 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.
- [37] LEPPIK IE, WECHSLER RT, WILLIAMS B, et al. Efficacy and safety of perampanel in the subgroup of elderly patients included in the phase III epilepsy clinical trials[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 216-220.

责任编辑:龚学民