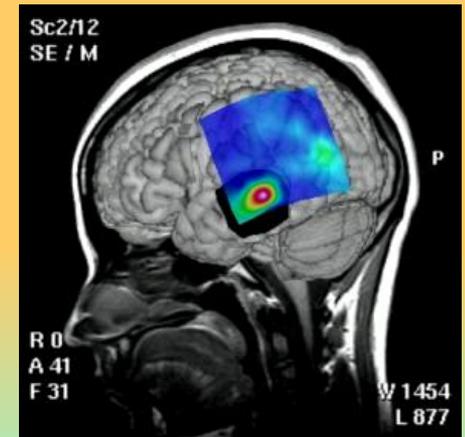
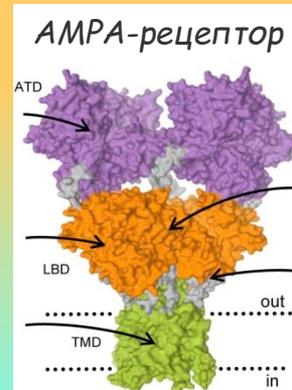
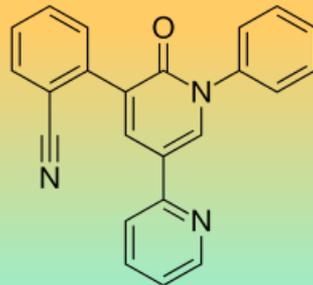
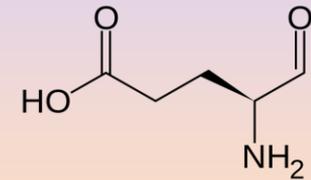


Дубынин Вячеслав Альбертович,
д.б.н., профессор биологического факультета МГУ

26.10.2017, Москва

Глутамат. Глутаматергическая система. Эпилепсия.



Глутаминовая кислота (Glu, главный возбуждающий медиатор) **и**
гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, главный тормозный медиатор) – **конкуренты и партнёры.**

При нарушении баланса Glu и ГАМК в ЦНС:

- синдром дефицита внимания и гиперактивности детей (СДВГ);
- повышенная нервозность и тревожность взрослых;
- нарушения сна, бессонница;
- эпилепсия (часто врожденная патология, у 0.5-1% населения).



В клинических целях используют агонисты ГАМК и антагонисты Glu.

Антагонисты ГАМК и агонисты Glu – яды, вызывающие судороги (конвульсанты; модели патологий на эксперим. животных).

Глутаминовая кислота.

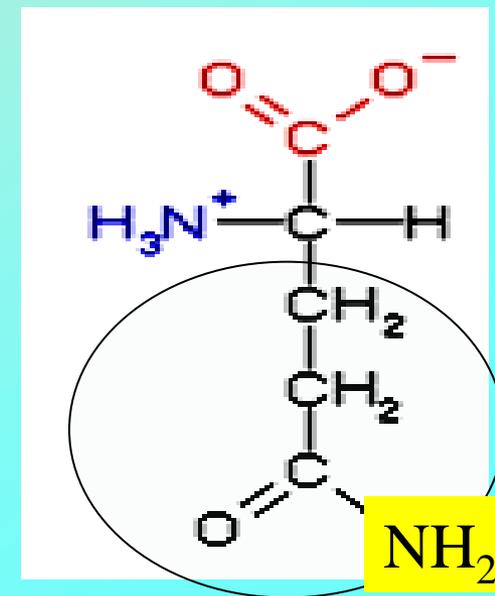
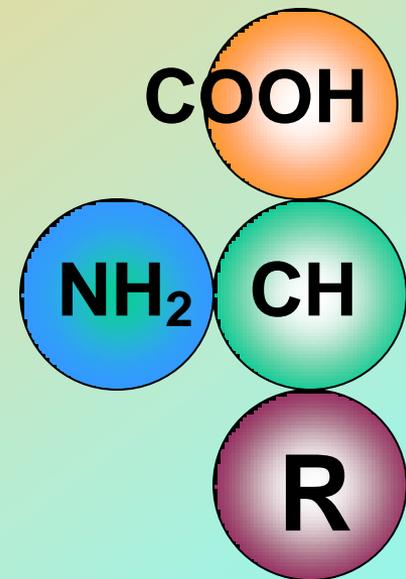
Пищевая аминокислота – входит в состав белков пищи и белков нашего тела; самая распространенная: потребляем с едой 5-10 г в сутки.

Стандартная структура; радикал $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

В водных растворах существует в ионизированном виде, то есть в форме отрицательно заряженного остатка глутамата.

Во всех тканях организма (в т.ч. в мозге) очень много Glu. В связи с этим долгое время не могли поверить, что столь распространенное вещество является медиатором ЦНС.

Однако это именно так, причем пищевой глутамат почти не преодолевает ГЭБ, и для выполнения медиаторных функций Glu синтезируется непосредственно в пресинаптических окончаниях из глутамина; вклад вносит также образование Glu из α -кетоглутаровой кислоты (продукт цикла Кребса).

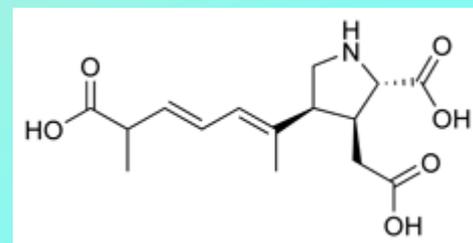
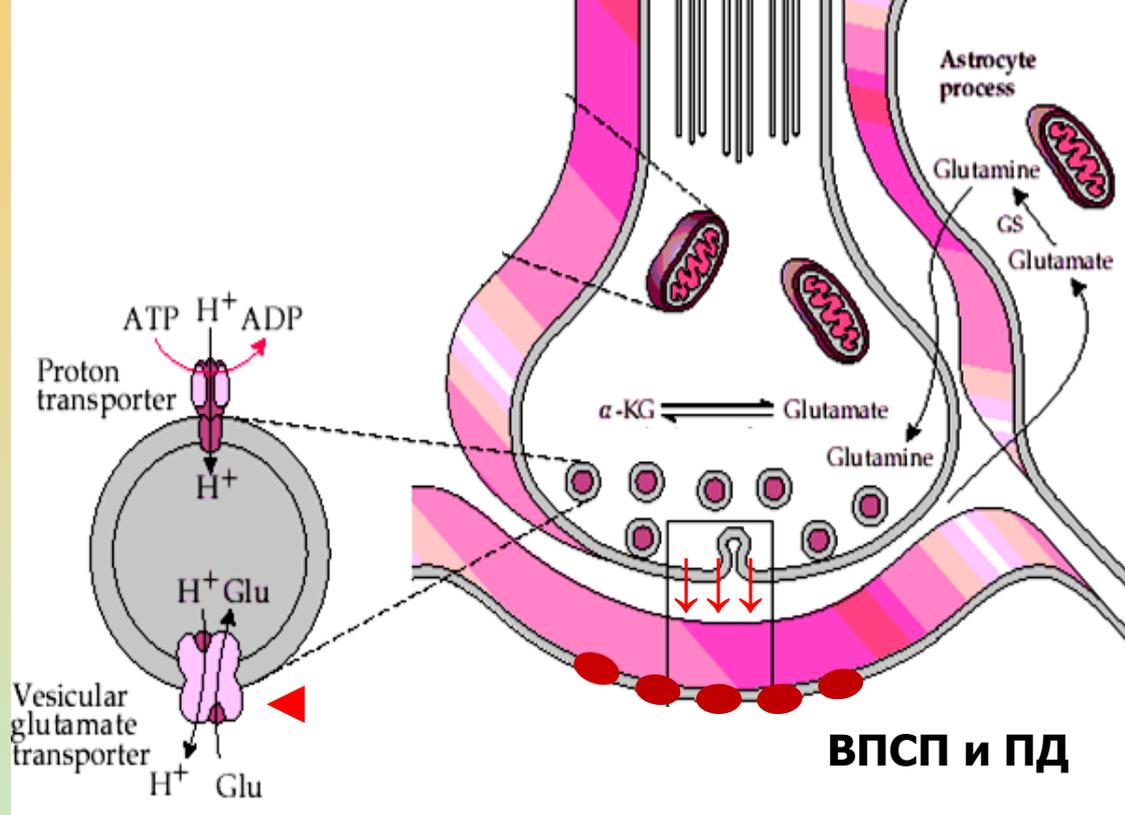


После синтеза Glu загружается в везикулы (◀), выбрасывается в синаптическую щель при приходе ПД и влияет на постсинаптические рецепторы (↓↓↓↓), запуская ВПСП.

Введение Glu в желудочки мозга вызывает возбуждение ЦНС и судороги.

Сходные эффекты наблюдаются при отравлении агонистами Glu, часть из которых является токсинами растений.

Пример: домоевая кислота; вырабатывается некоторыми одноклеточными водорослями.



Рецепторы глутамата.

В настоящее время выделяют три типа ионотропных и восемь типов метаботропных рецепторов к Glu. Все они запускают ВПСП, повышая проводимость Na^+ .

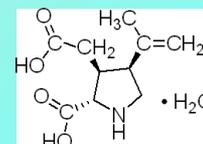
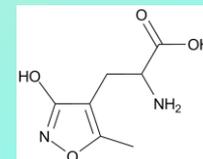
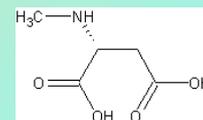
Метаботропные рец. (mGluR1, mGluR2, ...) действуют через цАМФ и ряд других вторичных посредников **10 тыс.**

Ионотропные рец. (тетрамеры) названы по агонистам:

NMDA-рецепторы (агонист N-метил-D-аспартат) **41 тыс.**

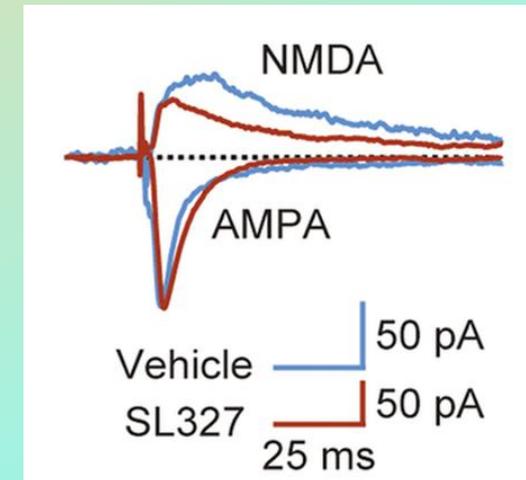
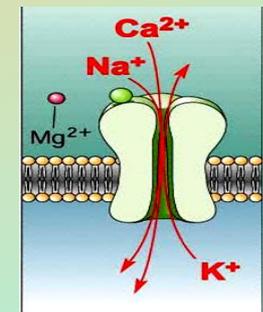
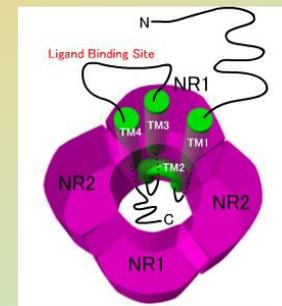
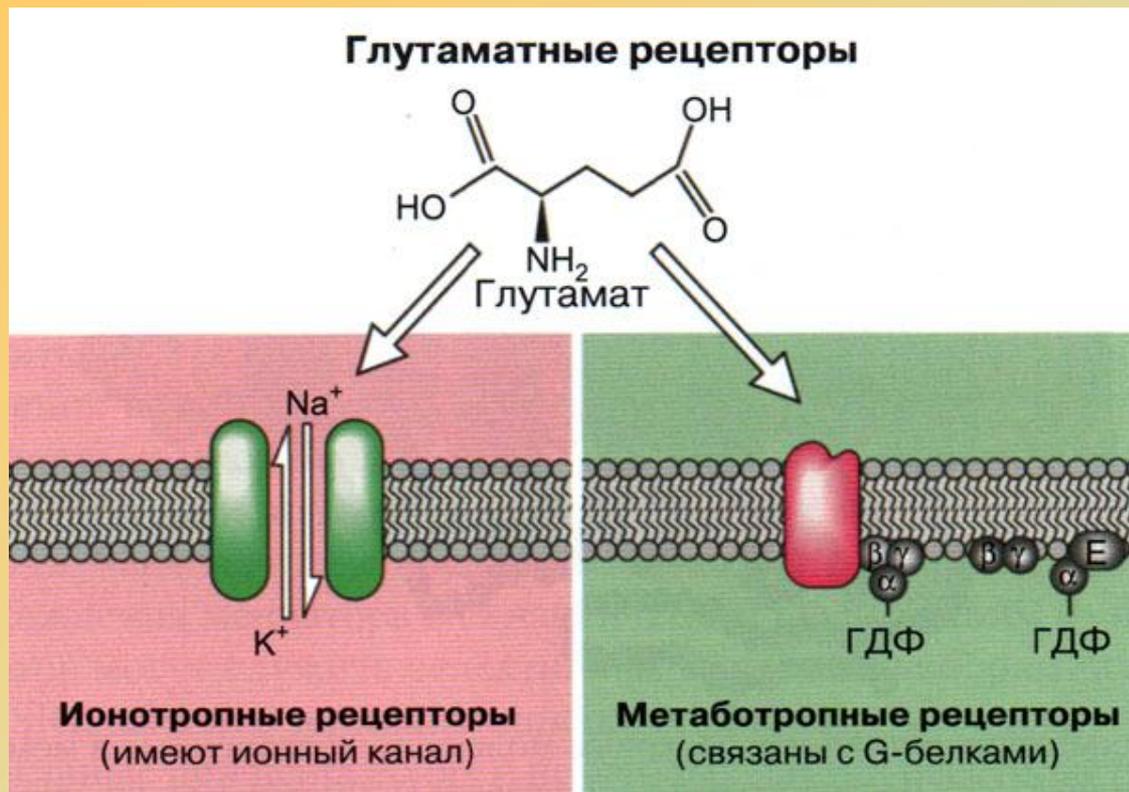
AMPA-рецепторы (агонист аминоксизол-пропионовая кислота) **15 тыс.**

Каинатные рецепторы (агонист каиновая кислота) **8 тыс.**



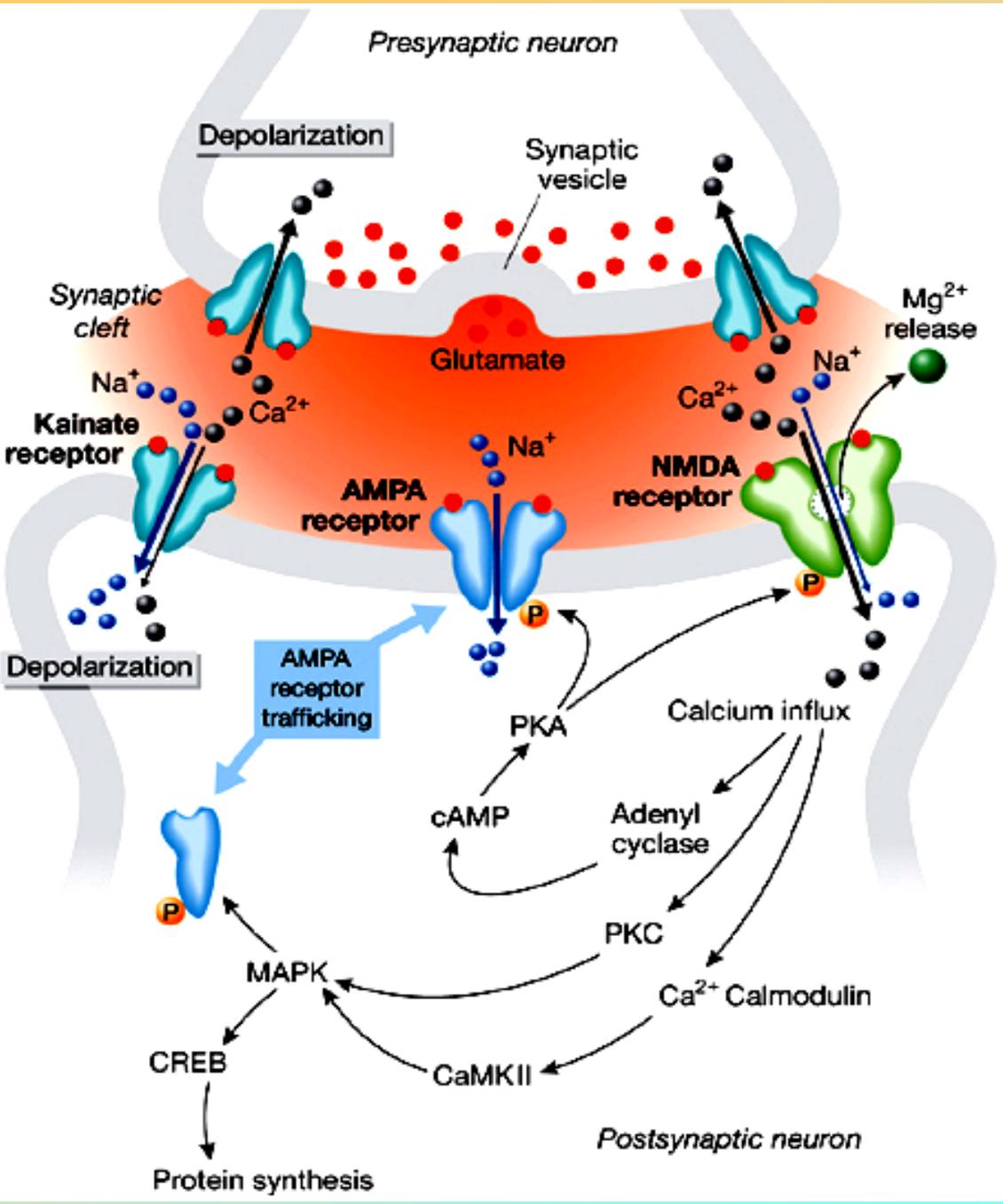
Рецепторы разных типов различаются по скорости развития ВПСП и способности пропускать не только ионы Na^+ , но также ионы Ca^{2+} .

Ca^{2+} , в свою очередь, способен действовать как вторичный посредник, изменяя состояние близлежащей постсинаптической мембраны, а также постсинаптической клетки в целом (пластические перестройки синаптической передачи).



Рецепторы разных типов различаются по скорости развития ВПСР и способности пропускать не только ионы Na^+ , но также ионы Ca^{2+} .

Ca^{2+} , в свою очередь, способен действовать как вторичный посредник, изменяя состояние близлежащей постсинаптической мембраны, а также постсинаптической клетки в целом (пластические перестройки синаптической передачи).



Варианты пластич. перестроек Glu-синапсов:

выбивание Mg²⁺-пробок NMDA-рецепторов;

«всплывание» и фосфорилирование AMPA-рецепторов;

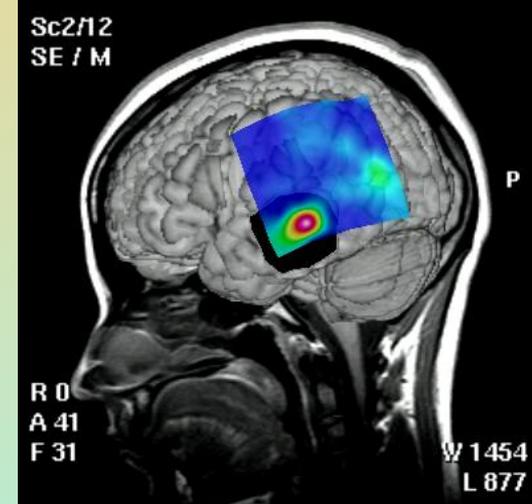
влияние на ядерную ДНК (через вход Ca²⁺ и CREB), ведущее к синтезу доп. белков-рецепторов.

NMDA-рецепторы – кратковремен. память; AMPA-рецепторы – более долговремен. процессы.

Зюзина Алена Борисовна, работы на виноградной улитке, постоянная «циркуляция» AMPA-рец. как механизм сохранения долговременной памяти.

Эпилепсия: в коре больших полушарий, как правило, присутствует очаг постоянного возбуждения.

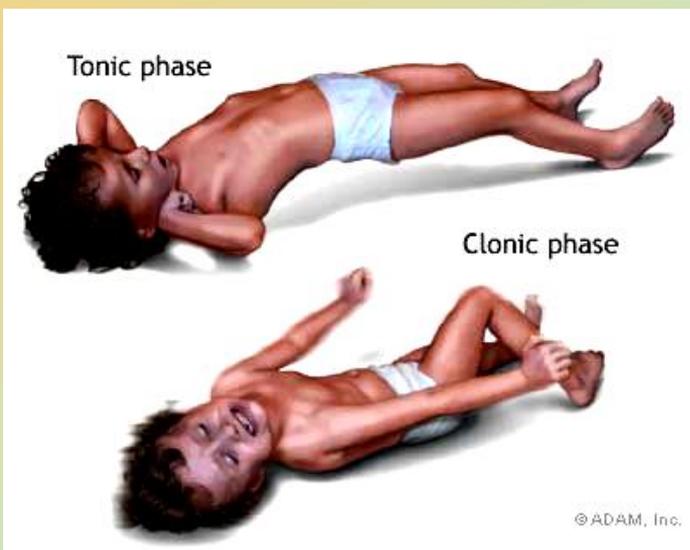
Симптомы: скачки эмоций, мышления, нарушения поведения, мал. и большие припадки.



Большой генерализованный припадок: падение, потеря сознания, тоническая и клоническая фазы.

Малый генерализован. припадок (абсанс): замирание, сенсорные нарушения (звон, вспышки, запахи, галлюцинации), вегетативные нарушения (сердцебиение, потоотделение, расширение зрачков и др.).

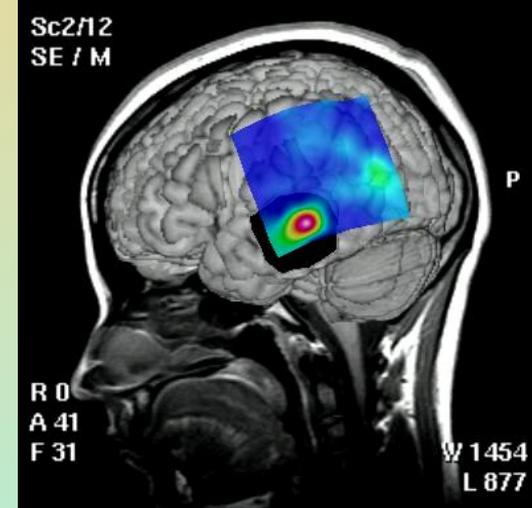
Парциальные приступы: моторные, сенсорные, вегетативные, аффективные и др.; как с нарушением сознания, так и без.



Провоцируют припадок:

сильные эмоции, сильные сенсорные сигналы (громкий звук, вспышки света), спазм сосудов, недостаток кислорода, возбуждающие вещества (кофеин, глутамат в больших количествах), общее изменение состояния (сон, менструации).

Но есть и самопроизвольные припадки.



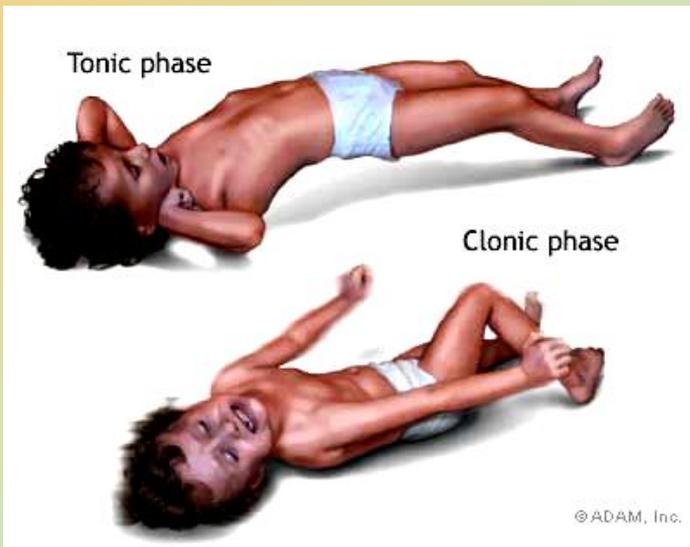
Большой генерализованный припадок:

падение, потеря сознания, тоническая и клоническая фазы.

Малый генерализован. припадок (абсанс):

замирание, сенсорные нарушения (звон, вспышки, запахи, галлюцинации), вегетативные нарушения (сердцебиение, потоотделение, расширение зрачков и др.).

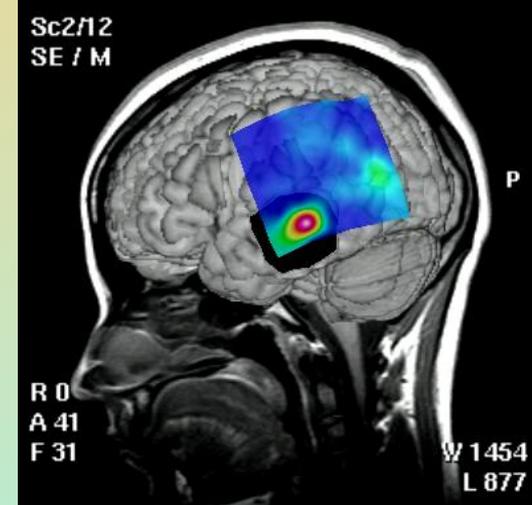
Парциальные приступы: моторные, сенсорные, вегетативные, аффективные и др.; как с нарушением сознания, так и без.



Провоцируют припадок:

сильные эмоции, сильные сенсорные сигналы (громкий звук, вспышки света), спазм сосудов, недостаток кислорода, возбуждающие вещества (кофеин, глутамат в больших количествах), общее изменение состояния (сон, менструации).

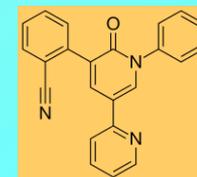
Но есть и самопроизвольные припадки.



Припадки опасны сами по себе (потеря сознания, падение, перегрузка сердца), а также тем, что в это время нейроны чрезвычайно перевозбуждаются и могут погибнуть (Ca^{2+} и NMDA-рецепторы; «нейротоксическое действие глутамата»).

Кроме того, каждый очередной припадок делает наступление следующего припадка более вероятным («патологическое обучение»). В связи с этим очень важно не допускать новых припадков.

В качестве лекарств используются вещества, увеличивающие активность ГАМК-синапсов (депакин, бензонал, финлепсин), и вещества, снижающие активность глутаматных синапсов (в т.ч. перампанел).



История противосудорожных препаратов:

конец 19 в.- нач. 20 в.: бромиды (бром замещает хлор при работе ГАМК_A-рецепторов)

1912: фенобарбитал; позже появились и другие барбитураты-антиконвульсанты; много недостатков (побочные эффекты, привыкание и др.);

50-е годы: бензодиазепины (диазепам, клоназепам);

60-е и 70-е годы: карбамазепин (блокада Na⁺-каналов) + вальпроаты;

80-е и 90-е годы: габапентин (рост синтеза ГАМК) + тиагабин (подавление обр. захвата ГАМК) + ламотриджин (блокада Na⁺-каналов).

Сейчас: использование путей воздействия на Glu-систему, а также блокада Na⁺-каналов и Ca²⁺-каналов, активация K⁺-каналов.



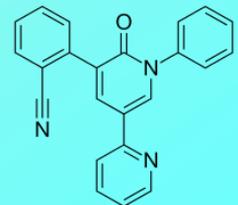
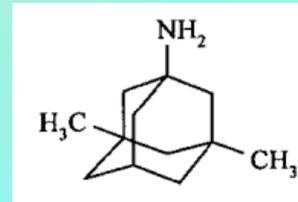
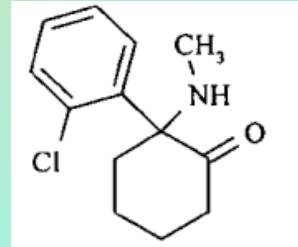
Антагонисты Glu-рецепторов.

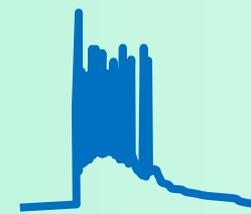
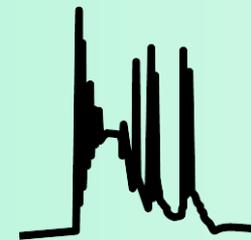
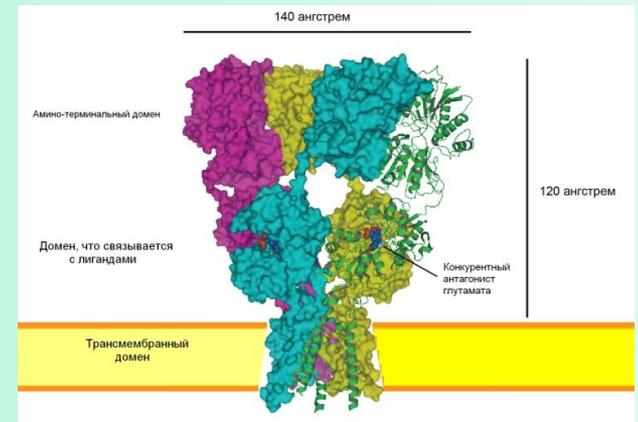
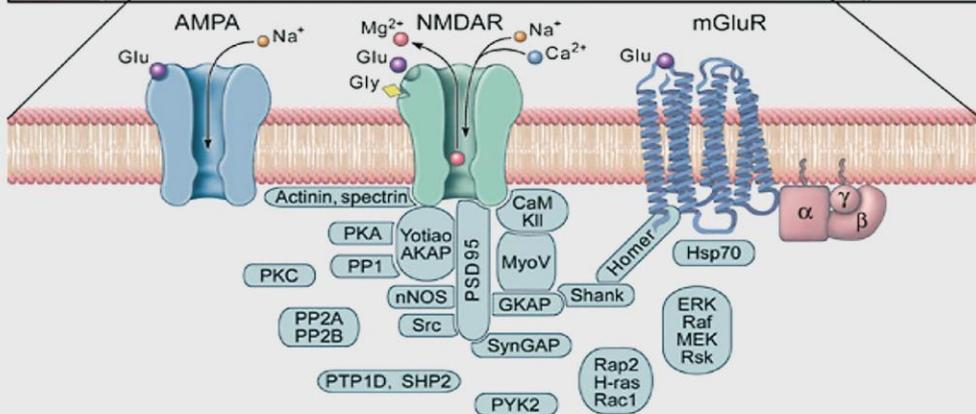
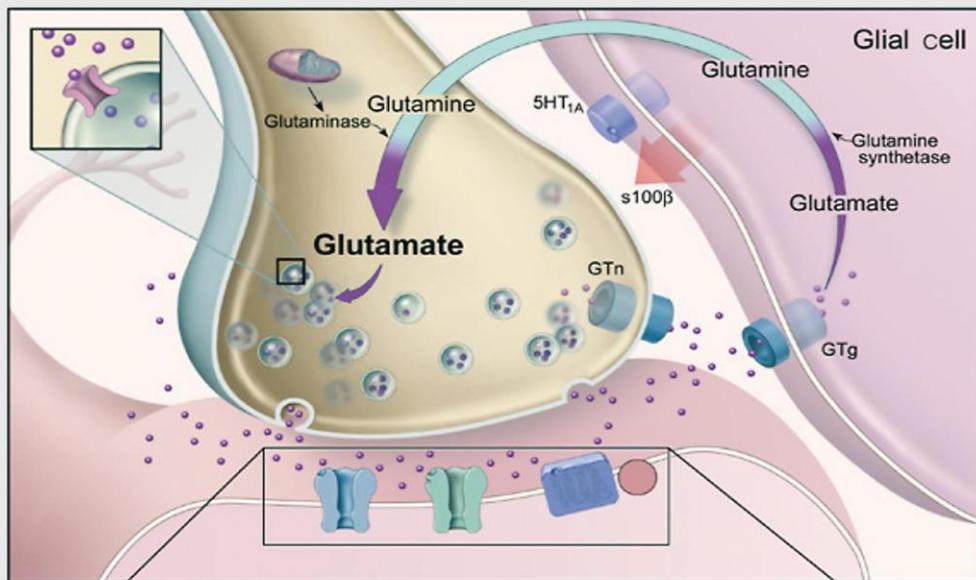
В настоящее время более известны антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин, кетамин), хотя встречаемость AMPA-рецепторов выше.

Мемантин: блокирует канал рецептора в его верхней части; при травмах и деменции; снижает тревожность и проявления СДВГ (3 тыс. ссылок с 1975 года)

Кетамин (калипсол): блокирует канал рецептора в его нижней части. Вызывает кратковременный, но глубокий наркоз (используется в ветеринарии). На выходе из наркоза возникают галлюцинации (наркотик-диссоциатив + фенциклидин, ибогаин) (16 тыс. ссылок с 1965 года)

Перампанел: AMPA-антагонист («Файкомпа»; 260 ссылок с 2008 года, 60 – на экспериментальных животных); неконкурентный антагонист, перекрывает канал, но не «соревнуется» с Glu, и потому не вытесняется Glu с рецепторов.





Эпилептиформная активность в фоне,

после блокады NMDA-рецепторов,

после блокады NMDA и AMPA-рец.

AMPA: 4 типа субъединиц («димер димеров», чаще всего – тип 2) хромосомы 4, 5, 11, X

Traub et al. *J Physiol.* 1993;461:525-47 (гиппокамп морской свинки)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Seizure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yseiz

Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of perampanel and other antiepileptic drugs in a rat amygdala kindling model



Ting Wu^{a,d}, Yoko Nagaya^{b,e}, Takahisa Hanada^{a,c,*}

^a Global Biopharmacology, Neuroscience & General Medicine Product Creation System, Eisai Co Ltd, Tsukuba, Ibaraki, Japan

^b Drug Metabolism and Pharmacokinetics Japan, Eisai Product Creation Systems Eisai Co Ltd, Tsukuba, Ibaraki, Japan

^c Center for Tsukuba Advanced Research Alliance, Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 January 2014

Received in revised form 28 May 2014

Accepted 2 June 2014

Keywords:

Localization-related epilepsy

Kindling

EEG

Antiepileptic drugs

ABSTRACT

Purpose: This study explored the pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of combining perampanel (PER) with commonly co-administered AEDs.

Method: A strong stimulus intensity (three-fold higher than after-discharge threshold) was used to elicit drug-resistant seizures in a rat amygdala kindling model. Vehicle, low-dose PER (0.75 mg/kg), or high-dose PER (1.5 mg/kg), in combination with vehicle, levetiracetam (LEV) 50 mg/kg, lamotrigine (LAM) 20 mg/kg, carbamazepine (CBZ) 20 mg/kg, or valproic acid (VPA) 200 mg/kg, were administered intraperitoneally to groups of 6–13 rats. Seizure score, electroencephalography (EEG) seizure duration, and motor seizure duration were evaluated, with pharmacodynamic interactions determined by two-way analysis of variance (ANOVA). Motor impairment was evaluated by rotarod test and two-way ANOVA.

Results: High-dose PER, but not low-dose PER, LEV, LAM, CBZ, or VPA, reduced EEG seizure duration, motor seizure duration, and seizure score compared with vehicle alone. However, when low-dose PER was administered in combination with LEV, LAM, CBZ, or VPA, seizure severity parameters were reduced compared with the concomitant AEDs alone. These pharmacodynamic interactions were statistically significant in some cases, but the same AED combinations were not associated with statistically significant neurotoxic interactions. Efficacy may have been slightly affected by changes in PER plasma concentrations in the presence of other AEDs: PER plasma concentrations increased with LEV or LAM co-administration, and decreased with CBZ or VPA co-administration.

Conclusion: Overall, these data support published Phase III data demonstrating the efficacy of PER as adjunctive therapy for the treatment of refractory partial-onset seizures in patients aged ≥ 12 years.

© 2014 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND

Перампанел (1,5 мг/кг)
или
перампанел (0,75 мг/кг) +
ламотриджин (20 мг/кг),
вальпроат (200 мг/кг) и др.

Perampanel effects in the WAG/Rij rat model of epileptogenesis, absence epilepsy, and comorbid depressive-like behavior

*Rita Citraro, *Antonio Leo, †Valentina Franco, ‡Roberto Marchiselli, †‡Emilio Perucca, *Giovambattista De Sarro, and *Emilio Russo

Epilepsia, 58(2):231–238, 2017
doi: 10.1111/epi.13629

SUMMARY

Objective: Perampanel (PER), a selective non-competitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)-receptor antagonist, exhibits broad-spectrum anticonvulsant activity in several seizure models, but its potential disease-modifying effects have not been investigated. Because of the relevance of AMPA receptors in epileptogenesis and psychiatric comorbidities, we studied the effects of PER in the WAG/Rij rat model of epileptogenesis, absence epilepsy, and depressive-like comorbidity.

Methods: We investigated the effects of acute, subchronic, and chronic treatment with PER (0.25–3 mg/kg) on absence seizures, their development, and related psychiatric/neurologic comorbidity in WAG/Rij rats. Depression-related behavior was studied by using the forced swimming and the sucrose preference test; anxiety-related behavior by using the open field and elevated plus maze test; and memory by using the passive avoidance test.

Results: PER (3 mg/kg/day orally for 17 weeks starting from P30) significantly reduced the development of absence seizures at 6 months of age (1 month after treatment withdrawal), but this effect was not maintained when reassessed 4 months later. Attenuated absence seizure development was accompanied by reduced depressive-like behavior in the forced swimming test (FST), whereas no effects were observed on anxiety-related behavior and memory. Subchronic (1 and 3 mg/kg/day orally for 1 week) and acute PER (0.25–1 mg/kg, i.p.) dosing did not affect established absence seizures and behavior.

Significance: These results suggest that AMPA receptors are involved in mechanisms of epileptogenesis in an established model of absence epilepsy, and that these mechanisms differ from those responsible for seizure generation and spread when epilepsy has become established.



Перампанел – 0,25-3 мг/кг; хроническое введение 2-5 месяцы жизни; снижение эпилептических и депрессивных проявлений.

Despite the introduction of many new antiepileptic drugs (AEDs) in the past three decades, one third of patients with epilepsy remains resistant to available pharmacologic

treatments.¹ Moreover, drugs currently used to treat epilepsy exert symptomatic effects, and none has been found to be clinically effective against epileptogenesis.¹

Обзор 2016; обсуждаются достоинства перампанела, а также его побочные эффекты. **Всего – 73 обзора.**

Perampanel (Fycompa)

A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy

Jessica Greenwood, MS, PharmD Candidate; and Jose Valdes, PharmD, BCPP



INTRODUCTION

Epilepsy is a serious neurological condition that affects more than 50 million individuals globally, 80% of whom live in developing countries.^{1,2} An estimated 1.7% of U.S. adults have been diagnosed with the condition.³ From prominent historical figures, such as Julius Caesar and Vladimir Lenin, to friends or family members, most people probably know someone affected by epilepsy.²

Epileptic seizures (defined by two or more unprovoked seizures separated by more than 24 hours, or one unprovoked seizure with high probability of an additional seizure in the next 10 years, or as better defined by an epileptic syndrome) are separated into two broad categories: partial-onset seizures (POS) and generalized seizures, which affect one or both hemispheres of the brain, respectively.¹ While many risk factors (e.g., infection, genetics, prenatal injury, or structural or metabolic abnormalities) have been elucidated, more than half of all cases of epilepsy are due to unknown causes.⁴ Regardless of the causative factor, epileptic seizures result from a persistent and uncontrolled increase in

is a regular columnist collaborated by Alan Caspi, PhD, PharmD, MBA, President of Caspi and Associates in New York, New York.

Disclosure: The authors report no financial or commercial relationships in regard to this article.

various receptors to reduce neuronal excitability and control seizures, thus reducing the risk of seizure-related injuries and death.⁵ Although monotherapy is ideal for treating epileptic seizures, only about 49% of patients achieve seizure freedom while using their first appropriately selected AED. Subsequently, 62% to 66% of patients might only be able to achieve seizure freedom with a second or third appropriately selected AED, respectively, leaving up to one-third of patients with inadequate control of their seizures.⁶ In addition, patients may have a higher risk of toxicity if AEDs with similar mechanisms of action are used concomitantly.⁷ In the last two decades, the number of agents commercially available in the armamentarium against epilepsy has risen fourfold, few with a novel mechanism of action.¹

The Food and Drug Administration approved perampanel (Fycompa, Eisai, Inc.) in October 2012 as an adjunctive agent for the treatment of POS with or without secondary generalization in patients with epilepsy at least 12 years of age. In June 2015, the agency approved a second indication for primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures in patients. Studies suggest that AMPA receptor antagonism can lead to reduced overstimulation and anticonvulsant effects, as well as inhibiting seizure generation and spread. In addition, AMPA receptor antagonists may prevent neuronal death.¹⁰

PHARMACOKINETICS

Absorption

Administration of perampanel results in rapid and complete absorption with negligible first-pass metabolism. The median time to reach peak concentration varies between 0.5 to 2.5 hours fasting (delayed by two to three hours when taken with food). Peak plasma concentration is reached in approximately one hour (decreased by 40% when taken with food). It is worth noting that the extent of absorption is not affected by food.^{8,10}

Distribution

Fycompa is approximately 95% to 96% protein-bound in the concentration range of 20 ng/mL to 2,000 ng/mL.⁸

Metabolism

Mediated by cytochrome P450 (CYP) 3A4/5, CYP1A2, and CYP2B6, perampanel is metabolized extensively through oxidation followed by glucuronidation based on *in vitro* results.⁸ Radiolabeled perampanel administration resulted in approximately 30% and 70% of oxidative and conjugated metabolites being found in urine and feces, respectively.¹⁰

PGTC seizures, and with those undergoing uncontrolled, drug-resistant, or refractory POS. These trials are summarized in Table 1. In all studies, the primary efficacy endpoint was the percent change in seizure frequency per 28 days,

Table 2 Most Common Adverse Reactions in Clinical Trials in Patients With Partial-Onset Seizures^{11*}

	Placebo n = 442 %	Perampanel		
		4 mg n = 172 %	8 mg n = 431 %	12 mg n = 255 %
Dizziness	9	16	32	43
Somnolence	7	9	16	18
Headache	11	11	11	13
Irritability	3	4	7	12
Fatigue	5	8	8	12
Falls	3	2	5	10
Ataxia	0	1	3	8
Nausea	5	3	6	8
Vertigo	1	4	3	5
Back pain	2	2	2	5

* Reactions in at least 5% of patients at highest dose in Studies 1, 2, and 3

Table 3 Most Common Adverse Reactions in Patients With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures^{12*}

	Placebo n = 82 %	Perampanel 8 mg n = 81 %
Dizziness	6	32
Fatigue	6	15
Headache	10	12
Somnolence	4	11
Irritability	2	11
Vertigo	2	9
Vomiting	2	9
Weight gain	4	7
Confusion	4	6
Nausea	5	6
Abdominal pain	1	5
Anxiety	4	5

* Reactions in at least 5% of patients in Study 4

Table 4 Hostility and Aggression in Partial-Onset Seizure Trials¹³

	Placebo %	Perampanel		
		4 mg %	8 mg %	12 mg %
Irritability	3	4	7	12
Aggression	1	1	2	3
Anger	<1	0	1	3
Anxiety	1	2	3	4

REVIEW

Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients

Heung Dong Kim¹, Ching-Shiang Chen², Visudtibhan⁵, Charcrin Nabangchan⁶, Shang-Yeong Kwan¹⁰, Fe De Los Reyes¹¹, Tso Lee¹⁴, Ada Yung¹⁵ & Amitabh Dash¹

Обзор 2016; дается экспертное заключение о перспективности применения перампанела в случае пациентов 12-17 лет.

Keywords

Adolescent, Anticonvulsants, consensus, epilepsy, perampanel, receptors AMPA

Correspondence

Amitabh Dash, Eisai Pharmaceuticals India Pvt. Ltd., Marwah Centre, 1st Floor, B Wing, Krishanlal Marwah Marg, Andheri East, Mumbai 400072, India. Tel: +91 22 91675 26147; Fax: +91 22 2857 9720; E-mail: a-dash@eisai.co.in

Funding Information

The expert meeting in Taipei, Taiwan was funded by Eisai Co., Ltd.

Received: 16 February 2016; Revised: 26 April 2016; Accepted: 2 May 2016

Brain and Behavior, 2016; 6(9), e00505, doi: 10.1002/brb3.505

Abstract

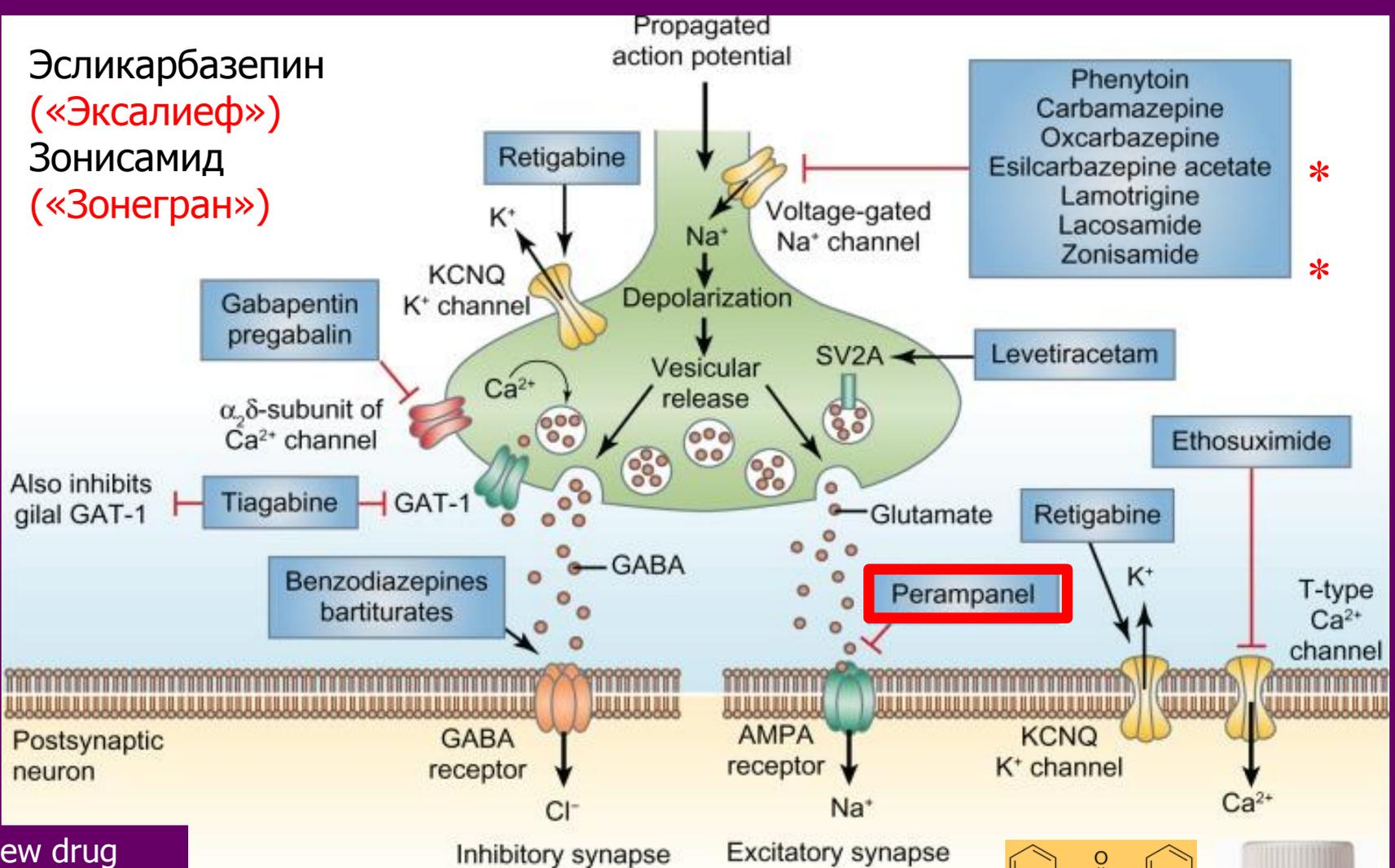
Aim: To assess the clinical trial and real-world data for adjunctive perampanel in adolescents and develop consensus recommendations to guide the use of perampanel in this population in clinical practice. **Methods:** In May 2015, 15 epilepsy experts attended a Consensus Development Meeting to assess the clinical trial data for perampanel, specific to the adolescent age group (12–17 years) and develop consensus treatment recommendations. **Results and Discussion:** Analysis of the adolescent subgroup data of three pivotal placebo-controlled, double-blind, phase 3 trials investigating perampanel in patients with ongoing focal epileptic seizures despite receiving one to three antiepileptic drugs found that perampanel 4–12 mg was superior to placebo. The tolerability profile of perampanel was generally acceptable. Adolescent patients receiving long-term treatment with perampanel in an open-label extension study maintained improvements in seizure control compared with baseline, with a favorable risk-benefit profile. A phase 2 study showed that perampanel had no clinically important effects on cognitive function, growth, and development. **Conclusion:** Perampanel is a welcome addition to the armamentarium of existing antiepileptic drugs as it represents a new approach in the management of epilepsy, with a novel mechanism of action, and the potential to have a considerable impact on the treatment of adolescents with epilepsy.

Introduction

Glutamate is the mediator of most fast excitatory neurotransmission in the central nervous system. There are

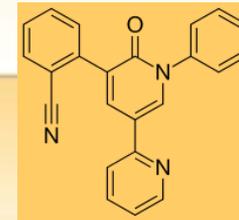
three classes of ionotropic receptors, each with distinct physiological roles that mediate glutamate's fast excitatory neurotransmission at the synapses: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), N-methyl-

Эсликарбазепин
 («Эксалиеф»)
 Зонисамид
 («Зонегран»)



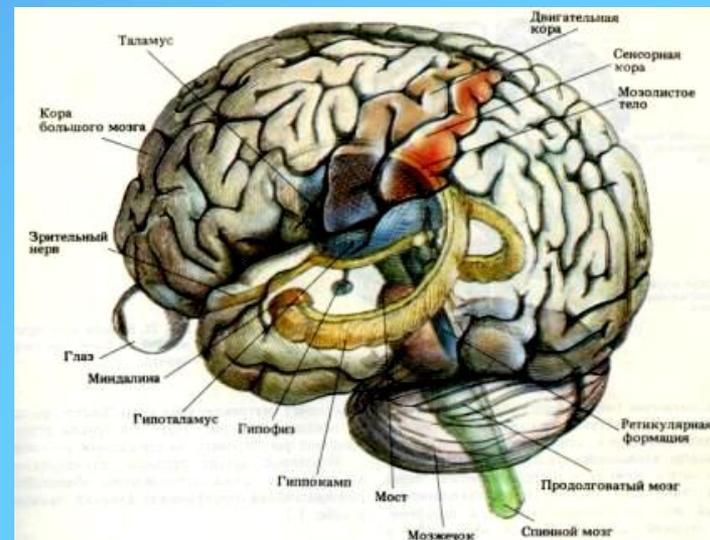
Not illustrated:

- Vigabatrin → ↓GABA degradation and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑GABA turnover, ↓ Na⁺ channels, ↓NMDA receptors
- Topiramate → ↓Na⁺ channels, ↓AMPA/kainate receptors, ↑GABA_A receptors
- Felbamate → ↓ Na⁺ channels, ↑GABA_A receptors, ↓NMDA receptors



New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. Shih JJ et al. Ther Clin Risk Manag (2013)

Спасибо за внимание!



Дубынин Вячеслав
Альбертович, д.б.н.,
биологический ф-т МГУ

