

## Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей

М.Ю. Бобылова, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya\_bobylova@mail.ru

**Введение.** Несмотря на широкие возможности современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения фармакорезистентных форм эпилепсии у детей, остается значительная часть пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией, у которых оперативное лечение невозможно и альтернативные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) неэффективны. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных антиэпилептических препаратов. В статье приведены собственные данные по эффективности и переносимости перампанела у детей с эпилепсией.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное наблюдение 55 детей в возрасте до 18 лет (33 мальчика, 22 девочки), получающих перампанел. Исследование выполнено без спонсорской поддержки на клинической базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в период 2015–2017 гг.

**Результаты.** Отмечены высокая эффективность перампанела в отношении генерализованных (миоклонических и тонических) приступов у детей и средняя степень эффективности в отношении фокальных моторных приступов; препарат был малоэффективен при атипичных абсансах и неэффективен в отношении атонических приступов. Перампанел в целом хорошо переносится пациентами. Среди нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, наиболее часто встречались сонливость и психическая вялость — отмена терапии проведена в 9 (16,4 %) случаях из 55. Реже отмечались такие нежелательные явления, как аггравация (4 %), психотический эпизод (2 %), идиосинкразия (2 %), которые также привели к отмене препарата. Транзиторные состояния — атаксия (21 %), снижение аппетита (13 %), расслабление мышц (24,5 %) — не потребовали отмены перампанела. Эффективность перампанела в нашем исследовании составила 60 %. В настоящее время 36,4 % пациентов продолжают прием перампанела. У 20,7 % пациентов с хорошим терапевтическим эффектом перампанел был отменен в связи с развитием нежелательных явлений. Отсутствие положительного эффекта и нежелательных явлений отмечено у 40 % пациентов.

**Выводы.** Необходимы дальнейшие исследования перампанела у детей в возрасте до 12 лет в связи с полученными данными об эффективности препарата в отношении эпилептических приступов при фармакорезистентных формах эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия у детей, антиэпилептический препарат, перампанел

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20

### PERAMPANEL IN THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN CHILDREN

M. Yu. Bobylova, K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia

**Background.** Despite the existing variety of available methods for the treatment of drug-resistant epilepsy in children, there are still many patients that are not suitable for surgical treatment and have no response to alternative therapeutic measures (vagus nerve stimulation and ketogenic diet). In these patients, the problem of searching for new antiepileptic drugs is particularly urgent. The article presents original data on the efficacy and tolerability of perampanel in children with epilepsy.

**Materials and methods.** Our retrospective study included 55 children (33 males and 22 females) under the age of 18 that received perampanel. This study was performed without external sponsor support at the Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy during 2015–2017.

**Results.** Perampanel demonstrated high efficiency against generalized (myoclonic and tonic) seizures and moderate efficiency against focal motor seizures. The drug was significantly less effective in patients with atypical absence seizures and ineffective in children with atonic seizures. Perampanel was generally well tolerated by the majority of patients. The most frequent adverse effects that required the drug to be withdrawn (9 out of 55 cases, 16.4 %) were psychic exhaustion and apathy. Less frequent side effects that lead to perampanel cessation included aggravation (4 %), psychotic episode (2 %) and idiosyncrasy (2 %). Such transient states as ataxia (21 %), decreased appetite (13 %) and muscle relaxation (24.5 %) did not require perampanel withdrawal. Our results suggest that the efficacy of perampanel is 58.5 %. Currently, 37.8 % of patients continue receiving the drug, whereas in 20.7 % of children it was withdrawn due to adverse reactions, despite its high efficacy against seizures. In 41.5 % of patients, we observed neither positive effect nor adverse reactions.

**Conclusions.** Further studies on perampanel in children under 12 years old are needed, since our results suggest its efficiency for drug-resistant epilepsy.

**Key words:** epilepsy, drug-resistant epilepsy in children, antiepileptic drug, perampanel

## Введение

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний у детей и подростков [6]. Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении эпилепсии, 30–36 % случаев эпилепсии у детей являются фармакорезистентными [10]. Фармакорезистентную эпилепсию определяют как невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении 2 хорошо переносимых и правильно выбранных антиэпилептических препаратов (АЭП) (в режиме моно- или политерапии). Патогенез формирования фармакорезистентности объясняется нарушением функционирования мишеней вольтажзависимых ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов, а также белков-переносчиков АЭП в результате мутаций в генах данных белков либо структурных или воспалительных изменений [1]. Рефрактерные приступы у детей младшего возраста являются огромной проблемой, поскольку и сама по себе фармакорезистентная эпилепсия у ребенка-дошкольника, сопровождающаяся труднокурабельными приступами с выраженными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), и ее лечение с постоянным подбором АЭП приводят к формированию поведенческих и интеллектуальных нарушений или (чаще) усугубляют уже имеющиеся нарушения развития. Фармакорезистентная эпилепсия, как правило, развивается у детей либо с выраженными структурными дефектами головного мозга, либо с генетическими или хромосомными синдромами. По данным K. Aso и K. Watanabe (2000), в группе из 169 детей со структурными (криптогенными или симптоматическими фокальными) формами эпилепсии снижение интеллекта отмечалось у 56 %, двигательные нарушения — у 22 %, структурные изменения в головном мозге при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) — у 54 % пациентов [8].

**Предикторы фармакорезистентности.** По данным ретроспективных исследований, на вероятность развития рефрактерности указывают такие факторы, как симптоматическая фокальная эпилепсия, височная локализация эпилептического фокуса, характерные нарушения на ЭЭГ (высокий индекс эпилептиформной активности в фоновой записи, полиморфизм эпилептиформных изменений, наличие нескольких независимых очагов, очаговая эпилептиформная активность в сочетании с диффузной медленной активностью), несколько типов приступов, первоначальная высокая частота приступов, склонность к серийности и развитию эпилептического статуса, рецидив приступов, умственная отсталость или задержка развития в момент дебюта эпилепсии [15]. Возраст дебюта не является явным предиктором рефрактерности. Вопреки сложившемуся мнению, долгосрочные исследования не подтверждают развития обязательной рефрактерности при дебюте приступов на 1-м году жизни [14].

Фармакорезистентное течение нередко заставляет одновременно с подбором терапии пересматривать диагноз, искать причину резистентности. Следует помнить, что 20–30 % пациентов с не поддающимися лечению приступами имеют неправильно установленный диагноз [16]. К назначению неэффективного АЭП может привести неправильное классифицирование типа приступа, формы эпилепсии. Лечение может быть неэффективно из-за отсутствия комплаентности со стороны родителей пациента, неверно подобранной антиэпилептической терапии [4].

Диагностика причин фармакорезистентной эпилепсии включает этапы:

- тщательный сбор анамнеза;
- медикаментозный анамнез (оценка адекватности принимаемых препаратов и их доз);
- клинический осмотр с исследованием кожных покровов (на предмет выявления факоматов) и неврологического статуса (например, асимметрия тонуса и рефлексов может свидетельствовать о латерализации очага, семиотика приступов может соответствовать топическому неврологическому диагнозу);
- видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ), проводимый в специализированном эпилептологическом центре, позволяет выявить и локализовать эпилептический очаг;
- МРТ головного мозга (обзорный снимок, а при отсутствии изменений на нем — проведение МРТ с высоким разрешением по эпилептологической программе), так как пороки развития коры головного мозга, склероз гиппокампа могут быть причинами резистентности;
- лабораторные исследования крови, мочи, цереброспинальной жидкости для выявления нарушений метаболизма (большинство наследственных болезней обмена протекают с некурабельными приступами) и аутоиммунных процессов (лимбические энцефалиты, NMDA-энцефалиты, синдром Расмуссена);
- кариотипирование и хромосомный микроматричный анализ;
- анализ на наличие синдрома Мартина—Белл (данный синдром не диагностируется при проведении кариотипирования и хромосомного микроматричного анализа);
- секвенирование отдельных генов и экзона в целом [9].

Констатация факта рефрактерности эпилепсии у детей сложна и иногда занимает несколько лет, но в результате в ряде случаев становится возможным применение немедикаментозных методов лечения [2]. Фокальное начало приступа в ходе ВЭМ — показание к хирургическому обследованию, включающему поиск очага с помощью высокоразрешающей МРТ

по программе эпилептического сканирования, проведение магнитоэнцефалографии, однофотонной эмиссионной компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии, Wada-теста.

Стимуляция блуждающего нерва представляет собой хроническую электростимуляцию левого блуждающего нерва с помощью имплантируемого стимулятора. Точный механизм действия неизвестен. Работающий стимулятор блуждающего нерва усиливает кровоток в мозжечке, таламусе, коре большого мозга, значительно повышает выработку тормозных нейромедиаторов (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин), подавляет глутаматергическое возбуждение, а также вызывает десинхронизацию ЭЭГ, повышая активирующие влияния ретикулярной формации, тем самым подавляя корковую эпилептиформную активность. Имплантируемый стимулятор обычно хорошо переносится. Побочные эффекты включают хриплый голос, покашливание, диспноэ, парестезии. Стимулятор редко полностью избавляет от приступов, но может уменьшить их частоту. Максимальный эффект стимуляции блуждающего нерва наступает через 1–2 года. При катamnестическом наблюдении частота приступов снижается примерно на 50 % [18].

Кетогенная диета (модифицированная диета Аткинса) основана на повышенном потреблении жиров в сочетании с понижением потребления углеводов и белков. При кетогенной диете частота приступов снижается более чем на 50 % через 3–6 мес лечения. В сравнении со стимуляцией блуждающего нерва кетогенная диета работает быстрее: обычно улучшение заметно уже через 2–4 нед. Одновременно улучшается поведение и психическое развитие. Эффект кетогенной диеты сохраняется и после возвращения пациента к обычному рациону. Наиболее выраженный эффект диеты отмечен при атипичных абсансах, миоклонических и атонических приступах; по данным С.О. Айвазяна (2016), количественное снижение приступов этого типа отмечалось у 74 % пациентов, а полное купирование — у 8 % [1].

Несмотря на возможности применения немедикаментозных методов лечения эпилепсии, остается значительная часть пациентов, у которых оперативное лечение невозможно и альтернативные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) неэффективны. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных АЭП. В настоящее время появились новейшие АЭП с принципиально новым механизмом действия и меньшим числом побочных эффектов. Одним из новейших АЭП является перампанел (файкомпа), зарегистрированный в Российской Федерации в 2013 г. Показание к применению перампанела — дополнительная терапия у пациентов в возрасте от 12 лет и старше с фокальными и генерализованными

приступами [17]. Механизм антиэпилептического действия перампанела — высокоселективное неконкурентное ингибирование AMPA-рецепторов глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора центральной нервной системы), расположенных в постсинаптических мембранах нейронов на уровне неокортекса и гиппокампа [11, 17]. Благодаря высокоселективному механизму действия перампанел обладает ограниченным числом нежелательных явлений, которых можно избежать путем увеличения времени титрации или снижения дозы [3].

Представляем результаты исследования эффективности и переносимости перампанела у детей с фармакорезистентной эпилепсией, проведенного на клинической базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в период 2015–2017 гг.

**Целью исследования** явилось изучение анамnestических, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных и генетических особенностей пациентов детского и подросткового возраста с фармакорезистентными формами эпилепсии, эффективности и переносимости перампанела в данной группе пациентов.

#### Материалы и методы

В исследование включены 55 пациентов детского и подросткового возраста, обратившихся в Институт детской неврологии им. Святителя Луки в связи с некурабельностью эпилептических приступов. Все пациенты были обследованы клинически неврологом, проведены ВЭМ с включением сна, МРТ-исследование, консультация детского психиатра, консультация генетика с выполнением кариотипирования и необходимых генетических исследований. Перампанел (файкомпа) назначали по результатам обследования в качестве дополнительной терапии. Во всех случаях родители пациентов были информированы о том, что перампанел (файкомпа) зарегистрирован в России для применения у пациентов в возрасте с 12 лет, и давали информированное согласие на прием препарата, учитывая тяжесть течения эпилепсии, некурабельность приступов при применении других АЭП и невозможность применения альтернативных немедикаментозных методов лечения.

#### Результаты

Перампанел был назначен 65 пациентам в возрасте до 18 лет с фармакорезистентным течением эпилепсии. По разным причинам 10 пациентов выбыли из дальнейшего наблюдения. Таким образом, исследование включило 55 пациентов (33 мальчика и 22 девочки) в возрасте от 2 до 18 лет. Регионы их проживания: Москва (18 пациентов), Московская область (12), Красноярский край (4), Курск (2), Калининград

Таблица 1. Диагнозы пациентов, включенных в исследование (n = 55)

Table 1. Diagnoses of patients included in the study (n = 55)

Диагноз Diagnosis	Число пациентов Number of patients
Синдром Веста, симптоматический. Последствие перинатальной гипоксии и асфиксии (инфантильные спазмы с дебютом в возрасте 3–8 мес), фармакорезистентное течение West syndrome (symptomatic). Consequence of perinatal hypoxia and asphyxia (infantile spasms with onset at 3–8 months), drug resistance	16
Синдром Веста, симптоматический. Последствие внутрижелудочкового кровоизлияния; окклюзионная гидроцефалия, шунтированная West syndrome (symptomatic). Consequence of intraventricular hemorrhage; shunted occlusive hydrocephalus	10
Хромосомные и генетические заболевания, подтвержденные Chromosomal and genetic disorders (confirmed)	14
Вероятно, генетические формы эпилепсии, сопровождающиеся множественными аномалиями развития и лейкопатией (вероятно, пероксисомные/митохондриальные заболевания) Genetic forms of epilepsy (suspected) accompanied by multiple developmental disorders and leukopathy (probable peroxisome/mitochondrial disorders)	2
Последствие герпетического менингоэнцефалита, кистозно-глиозная трансформация головного мозга Consequence of herpetic meningoencephalitis, cystic glial transformation of the brain	3
Последствие острого нарушения мозгового кровообращения Consequence of acute stroke	1
Последствие черепно-мозговой травмы Consequence of traumatic brain injury	1
Симптоматическая фокальная эпилепсия, фокальная кортикальная дисплазия лобно-височной области Symptomatic focal epilepsy, focal cortical dysplasia of the frontotemporal area	2
Симптоматическая фокальная эпилепсия, фокальная кортикальная дисплазия теменно-затылочной области Symptomatic focal epilepsy, focal cortical dysplasia of the parietooccipital area	4
Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна Epilepsy with electric status epileptic during slow sleep	2

(2 пациента), Тамбов, Тверь, Владимир, Челябинск, Новокузнецк, Татарстан, Башкирия, Мурманск, Нижний Новгород, Владивосток, Тула, Рязань, Брянск, Сочи, Томск — по 1 пациенту. Установленные диагнозы включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

**Неврологический статус.** При исследовании функции черепных нервов у 9 пациентов отмечено косоглазие, у 5 — нистагм, у 25 — псевдобульбарный синдром, при этом 9 из них получали энтеральное питание через назогастральный зонд. В двигательной сфере отмечены повышение мышечного тонуса по спастическому типу (22 пациента), диффузная мышечная гипотония — синдром «вялого ребенка» (14 пациентов), дистонические атаки (5 пациентов), гиперкинезы по типу хореоатетоза и баллизма (4 пациента), атаксия (10 пациентов). У 23 пациентов отмечены двигательные стереотипии в виде потирания рук, периодического облизывания рук,

хлопанья в ладоши, потряхивания кистями. Подчеркнем, что результаты исследования неврологического статуса были в норме у 17 пациентов.

**Психическое развитие** оценивали с помощью теста Векслера (вербального и невербального вариантов). Лишь у 3 пациентов уровень психического развития соответствовал нижней границе возрастной нормы. Эти дети обучались по программе массовой школы на дому (с учетом продолжающихся эпилептических приступов). Полное отсутствие моторных, речевых и психоэмоциональных навыков отмечено у 22 пациентов. Умственная отсталость средней и средне-тяжелой степени диагностирована у 25 пациентов, расстройство аутистического спектра — у 11. У 5 пациентов отмечены задержка психоречевого развития и гипердинамический синдром.

Отдельно оценивали речь: в 3 случаях речевое развитие соответствовало норме, скудная аграмматичная речь со словарным запасом в пределах



**Таблица 2.** Семиология приступов у пациентов, включенных в исследование (n = 55)

**Table 2.** Semiology of epileptic seizures in study participants (n = 55)

Тип приступов Type of seizures	Число пациентов Number of patients
Генерализованные: Generalized:	
тонические tonic	20
миоклонические myoclonic	15
атонические atonic	4
тонико-клонические tonic-clonic	15
Фокальные: Focal:	
фокальные моторные (фарингооральные или гемиклонические) focal motor (pharyngooral or hemiclonic)	22
окуломоторные oculomotor	5
версивные versive	5
атипичные абсансы atypical absence seizures	6
Эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов Status epilepticus of generalized tonic-clonic seizures	5

100 слов отмечена у 7 пациентов. У 37 пациентов экспрессивная речь полностью отсутствовала, они не понимали обращенную речь и не выполняли инструкции. У 8 пациентов речь не была сформирована, но присутствовали лепет и дифференцированные эмоциональные реакции (например, дети различали своих и чужих, радовались при обращении к ним, фиксировали взгляд на лице взрослого, реагировали на окружающее).

**Характеристика приступов.** Семиология приступов представлена в табл. 2.

Частота приступов варьировала от 1 раза в неделю до 1000 раз (тонические спазмы и атипичные абсансы) в сутки (табл. 3). В исследовании преобладали пациенты, у которых отмечалось несколько десятков приступов в сутки.

Провоцирующие факторы: у 5 пациентов приступы провоцировались лихорадкой, у 3 приступы возникали при пробуждении и фотостимуляции.

**Изменения на ЭЭГ.** На ЭЭГ преобладали региональные изменения, реже выявлялась билатеральная синхронизация, а также генерализованные паттерны (пик-полипик-волновая эпилептиформная активность) (табл. 4).

**Таблица 3.** Частота эпилептических приступов у пациентов, включенных в исследование (n = 55)

**Table 3.** Frequency of epileptic seizures in study participants (n = 55)

Частота приступов Frequency of seizures	Число пациентов Number of patients
1 раз в неделю Once a week	5
1–10 раз в день 1–10 times a day	10
10–20 в день 10–20 times a day	9
30–500 раз в день 30–500 times a day	20
1000 и более раз в день Over 1000 times a day	11

Данные МРТ головного мозга представлены в табл. 5. Следует отметить, что случаи эпилепсии, развившейся в результате перинатального поражения головного мозга гипоксически-ишемического генеза, соответствовали на МРТ перивентрикулярной лейкомаляции и корково-подкорковой атрофии, как локальной, так и диффузной (суммарно 27 случаев), а перинатальное поражение головного мозга, осложнившееся кровоизлиянием, — кистозной трансформации и гидроцефалии (суммарно 17 случаев). Таким образом, эпилепсия, фармакорезистентная в результате перинатальных факторов, составила 44 случая из 55, т.е. подавляющее большинство. Все случаи нормальной картины МРТ соответствовали генетическим нарушениям. В ряде случаев имелось сочетание нескольких типов структурных изменений.

**Медикаментозный анамнез** включал применение от 4 до 11 АЭП (рис. 1).

Перампанел назначали в качестве дополнительного препарата: у 2 пациентов — 4-м препаратом, у 32 — 3-м препаратом, у 19 — 2-м препаратом (производилась замена предыдущего дополнительного препарата). Терапевтическая доза перампанела варьировала от 2 до 12 мг/сут в зависимости от переносимости и клинического эффекта (рис. 2).

Максимальная продолжительность терапии перампанелом в процессе катamnестического наблюдения составила 2 года 8 мес, минимальная — 1 мес (в этом случае препарат был отменен в связи с выраженными побочными эффектами в виде сонливости).

**Эффективность.** Эффективность перампанела (рис. 3) оценивали стандартным методом — по уменьшению частоты приступов (сокращение приступов на 25 % — незначительное улучшение, на 50–75 % — улучшение, на 75 % и более — значительное улучшение).

**Таблица 4.** Изменения на электроэнцефалограмме у пациентов, включенных в исследование (n = 55)

**Table 4.** Changes in the electroencephalogram in patients included in the study (n = 55)

Вид эпилептиформной активности Type of epileptiform activity	Число пациентов Number of patients
Региональная эпилептиформная активность: Regional epileptiform activity:	
лобно-височная frontotemporal	22
теменно-затылочная parietooccipital	16
Мультирегиональная эпилептиформная активность Multiregional epileptiform activity	26
Билатерально-синхронная эпилептиформная активность с диффузным распространением Bilateral synchronous epileptiform activity with a diffuse spreading	13
Полипик-волновые разряды Polyspike-and-wave discharges	6
Паттерн «вспышка—подавление» Burst—suppression pattern	5
Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, электрический эпилептический статус медленного сна Benign epileptiform discharges of childhood, electric status epileptic during slow sleep	6
Периодическое региональное замедление Regional periodic slowing	10

**Таблица 5.** Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов, включенных в исследование (n = 55)

**Table 5.** Findings of magnetic resonance imaging of the brain in study participants (n = 55)

Картина на магнитно-резонансной томограмме Findings of magnetic resonance imaging	Число пациентов Number of patients
Структурных изменений не выявлено No structural changes have been detected	13
Корково-подкорковая атрофия (диффузная и локальная) Cortical-subcortical atrophy (diffuse and local)	22
Кистозная трансформация головного мозга Cystic transformation of the brain	11
Многоуровневая гидроцефалия Multiloculated hydrocephalus	6
Перивентрикулярная лейкомаляция Periventricular leukomalacia	5
Гиппокампальный склероз Hippocampal sclerosis	2
Локальный глиоз Local gliosis	2
Туберы Tubers	2
Лиссэнцефалия Lissencephaly	2
Фокальная кортикальная дисплазия Focal cortical dysplasia	1

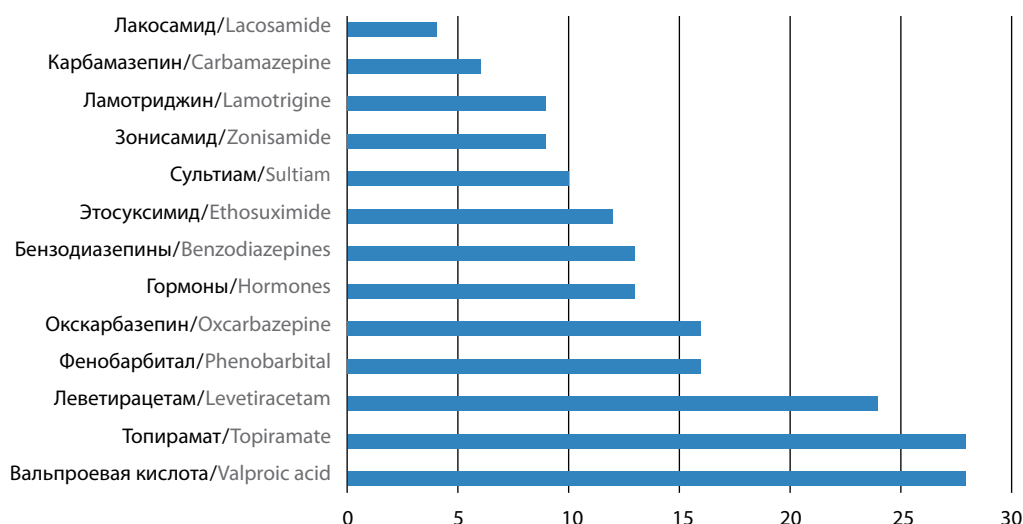


Рис. 1. Антиэпилептические препараты, получаемые пациентами, включенными в исследование  
Fig. 1. Antiepileptic drugs administered to study participants

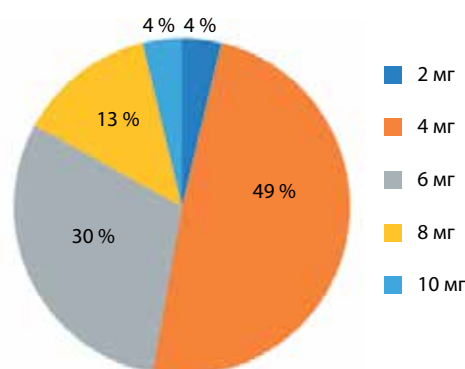


Рис. 2. Максимальные терапевтические дозы перампанела, применявшиеся у включенных в исследование пациентов  
Fig. 2. Maximum therapeutic doses of perampanel used in study participants

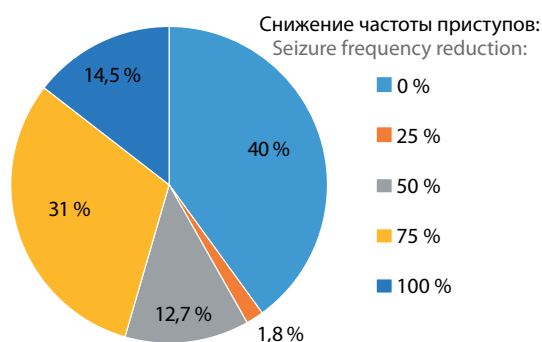


Рис. 3. Эффективность перампанела у включенных в исследование пациентов  
Fig. 3. Efficiency of perampanel in study participants

ние). Не отмечено терапевтического эффекта при приеме перампанела у 22 (40 %) пациентов, в остальных 33 (60 %) случаях перампанел снизил частоту приступов: на 25 % — у 1 (1,8 %) пациента, на 50 % — у 7

(12,7 %), на 75 % — у 17 (31 %), и полностью купировал приступы у 8 (14,5 %) пациентов.

При анализе эффективности препарата в зависимости от типа приступов (табл. 6) было выявлено, что наиболее чувствительны к перампанелу генерализованные приступы; максимальный эффект отмечен в отношении тонических и миоклонических приступов. Средняя эффективность перампанела выявлена при фокальных моторных приступах и атипичных абсансах. Перампанел был неэффективен в отношении атонических приступов во всех наблюдаемых нами случаях. Интересно отметить, что после назначения перампанела у пациентов, имевших в анамнезе эпилептический статус, он больше не повторялся, а у 2 пациентов с фебрильно-провоцируемыми приступами на фоне перампанела при повышении температуры провокации приступов не отмечалось.

Подробнее рассмотрим случаи моногенных эпилептических энцефалопатий (табл. 7), поскольку в этих случаях можно проанализировать действие перампанела при известном механизме эпилептогенеза. На фоне приема перампанела достигнута ремиссия в отношении ведущего типа приступов (случаи 1–6). Генерализованные приступы купировались на фоне терапии перампанелом у мальчика 4 лет и девочки 2 лет с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией II типа (мутация гена *CDKL5*), а также у мальчика 16 лет и девочки 12 лет с синдромом Драве, причем при обоих заболеваниях были купированы именно генерализованные приступы, но сохранились атипичные абсансы у мальчика с верифицированной мутацией *CDKL5* и фебрильные фокальные моторные приступы у обоих детей с синдромом Драве. Тем не менее прием перампанела улучшил качество жизни семей

Таблица 6. Эффективность перампанела в зависимости от типа приступов

Table 6. Efficiency of perampanel depending on the type of seizures

Тип приступов Type of seizures	Число пациентов Number of patients	Число пациентов с полученным терапевтическим ответом на перампанел (эффективность, %) Number of patients achieved a therapeutic response to perampanel (efficiency, %)
Генерализованные: Generalized:		
тонические tonic	20	14 (70,0)
миоклонические myoclonic	15	9 (60,0)
атонические atonic	4	0 (0)
тонико-клонические tonic-clonic	13	5 (38,5)
Фокальные: Focal:		
фокальные моторные (фарингооральные или гемиклонические) focal motor (pharyngooral or hemiclonic)	20	9 (45,0)
окуломоторные oculomotor	5	1 (20,0)
версивные versive	5	2 (40,0)
атипичные абсансы atypical absence seizures	6	2 (33,0)
Фебрильные Febrile	5	2 (40,0)
Эпилептический статус Status epilepticus	5	5 (100)

этих пациентов. У мальчика 2 лет с эпилептической энцефалопатией, ассоциированной с мутацией гена *PNKP*, на фоне приема перампанела были полностью купированы генерализованные приступы, но сохранялись частые (до 20 раз в день) фокальные моторные приступы. Однако у всех 5 пациентов (случаи 1–4, 6) на фоне приема перампанела больше не отмечалось развития эпилептического статуса (до начала терапии перампанелом в анамнезе у каждого из перечисленных пациентов зарегистрировано несколько эпизодов эпилептического статуса, купировавшихся в отделении реанимации и интенсивной терапии тиопенталовым наркозом). Высокая эффективность перампанела в отношении билатеральных тонико-клонических приступов отмечена у пациента с мутацией гена *GABRB3*, кодирующего белок ГАМК-рецептора (случай 9). У пациентки с синдромом Ангельмана (случай 10) на фоне приема перампанела отмечено значительное урежение фокальных моторных приступов, достигнута ремиссия билатеральных тонико-клонических приступов и на 50 % снизилась частота атипичных абсансов.

Если обратить внимание на функции генов, то продукт *CDKL5* является модификатором продукта *MeCP2*,

который, в свою очередь, является внутриклеточным белком, отвечающим за активность образования межнейронных связей аксонов. Иными словами, из продукта гена *CDKL5* не строятся рецепторы клетки. Более того, этот белок максимально экспрессирован только во время синаптогенеза. Таким образом, сыграв свою тератогенную роль в виде недоразвития арборизации у детей старше 1 года, сам продукт *CDKL5* не влияет на ионные каналы. Совершенно иной механизм эпилептогенеза при синдроме Драве: мутантный ген *SCN1A* постоянно (пожизненно) влияет на поток натрия и работу калиево-натриевых каналов нейронов. Гены семейства *GABRB* отвечают за функционирование важнейших тормозящих связей — ГАМКергических.

Перампанел оказался полностью неэффективен в отношении эпилепсии при туберозном склерозе (случаи 7 и 8). Здесь уместно заметить, что в обоих случаях попытка ввести перампанел вместо вигабатрина проводилась по просьбе родителей в связи с труднодоступностью последнего препарата на территории Российской Федерации. У обеих девочек (8 и 6 лет) с туберозным склерозом на фоне применения вигабатрина отмечались редкие фокальные моторные (перед



Таблица 7. Эффективность перампанела у пациентов с верифицированной генетической эпилепсией

Table 7. Efficiency of peramppanel in patients with verified genetic predisposition to epilepsy

Пациент Patient	Пол Gender	Генетический триггер эпилепсии Genetic trigger for epilepsy	Типы приступов, полностью купированные перампанелом Seizures, completely stopped by peramppanel	Типы приступов, сохраняющиеся несмотря на лечение (уменьшение частоты, %) Seizures that were not stopped by peramppanel (frequency reduction, %)
1	Муж Male	<i>CDKL5</i>	Тонические, миоклонические Tonic, myoclonic	Атипичные абсансы (50) Atypical absences (50)
2	Жен Female	<i>CDKL5</i>	Миоклонические Myoclonic	—
3	Муж Male	<i>SCN1A</i>	Фокальные моторные Focal motor	Фебрильные Febrile
4	Жен Female	<i>SCN1A</i>	Фокальные моторные Focal motor	Фебрильные Febrile
5	Жен Female	<i>CACNA1</i>	Миоклонические Myoclonic	—
6	Муж Male	<i>PNKP</i>	Тонические, миоклонические Tonic, myoclonic	Фокальные моторные Focal motor
7	Жен Female	<i>TS</i>	—	Фокальные моторные, тонические, атипичные абсансы Focal motor, tonic, and atypical absences
8	Жен Female	<i>TS</i>	—	Фокальные моторные, тонические, атипичные абсансы Focal motor, tonic, and atypical absences
9	Муж Male	<i>GABRB3</i>	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Атипичные абсансы (50) Atypical absences (50)
10	Жен Female	<i>GABRB2, GABRB3</i> (синдром Ангель- мана) (Angelman syndrome)	Билатеральные тонико- клонические Bilateral tonic-clonic	Атипичные абсансы (25) Atypical absences (25)
11	Муж Male	<i>KCNMA1</i>	Агgravация приступов Aggravation of seizures	Фокальные моторные Focal motor

пробуждением) и ночные тонические приступы, а также ежедневные атипичные абсансы. Замену терапии проводили в 2 этапа: сначала вводили перампанел, а затем постепенно отменяли вигабатрин. На 1-м этапе при введении перампанела никаких изменений, в том числе нежелательных явлений, не наблюдалось. На 2-м этапе по мере снижения дозы вигабатрина отмечалось увеличение частоты фокальных моторных и тонических приступов, которые стали почти ежедневными. Поэтому далее прием вигабатрина был восстановлен в прежней дозе, а перампанел — отменен. Данное наблюдение показывает не столько неэффективность перампанела, сколько эффективность вигабатрина, являющегося «золотым стандартом» фармакотерапии при туберозном склерозе.

Представляет интерес случай пациента 11, у которого возникла агgravация приступов, —

мальчика 7 лет с фенотипом умственной отсталости средней степени, отсутствием вербальной коммуникации и недостаточной сформированностью навыков самообслуживания. У этого пациента была диагностирована эпилептическая энцефалопатия вследствие мутации гена *KCNMA1*, кодирующего калиевые каналы. До введения перампанела фарингооральные приступы, возникающие вскоре после засыпания, наблюдались с частотой 1 раз в месяц, на фоне приема перампанела приступы участились до 1 раза в неделю. Не исключено, что механизм действия перампанела каким-то образом связан с потоками ионов калия или калиевыми каналами.

В качестве клинического примера эффективности перампанела при хромосомной патологии представим историю болезни пациентки 13 лет с диагнозом

«синдром Ангельмана, симптоматическая мультифокальная эпилепсия».

*Из анамнеза:* ребенок от 1-й физиологически протекавшей беременности, 1-х срочных родов. Единственный ребенок в семье; наследственность не отягощена. Моторные навыки формировались по возрастным нормам. Начала самостоятельно ходить в 11 мес, с этого возраста и до настоящего времени сохраняется атактическая походка. Психоречевое развитие с задержкой. Отдельные слова начала произносить в возрасте 2,5 года.

Эпилептические приступы дебютировали в возрасте 5 мес. Отмечались версивные приступы вправо и гемиклонические правосторонние приступы, эпизодически с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП); частота — до 1–2 приступов в неделю. Назначен карбамазепин. Частота приступов значительно уменьшилась, однако появились пароксизмы в виде «замирания» длительностью до 30 с. Добавлен вальпроат с начальным 50 % эффектом; в течение последующего года вальпроат утратил эффективность. В 1,5 года появились приступы с альтернирующими гемиконвульсиями, участились БТКП. В дальнейшем получала вальпроат в комбинации с топираматом (временный положительный эффект), вальпроат в комбинации с левитирацетамом (резкая аггравация всех типов приступов) и ламотриджином (аггравация БТКП). С 7 лет участились «замирания» (преимущественно в утреннее время), выражавшиеся в остановке деятельности, гипомимии, легком наклоне туловища и головы, слюнотечении, отсутствии реакции на внешние стимулы (атипичные абсансы). В дальнейшем в течение ряда лет получала комбинацию депакина хроно в дозе 47 мг/кг/сут и этосуксимида в дозе 33 мг/кг/сут. Частота БТКП составляла 1–2 раза в неделю, абсансы возникали каждое утро и днем после сна.

*В неврологическом статусе:* парезы отсутствуют. Диффузная мышечная гипотония. Походка атактическая. Словарный запас — около 20 слов. Инструкции понимает частично, выполняет избирательно, с большим трудом, после многократного повторения. Характерное «счастливое», «улыбающееся» выражение лица. Масса тела — 30 кг.

*МРТ:* умеренная кортикальная атрофия. ВЭМ с включением сна: замедление основной активности фона, частые длительные пробеги высокоамплитудной дельта-активности с включением спайков, биокципитально, с преобладанием слева, с нарастанием во сне. Интериктально изолированно в левой лобной области регистрируется редкая пик-волновая активность.

В связи с характерным фенотипом, резистентными эпилептическими приступами и специфическими изменениями на ЭЭГ пациентка направлена на молекулярно-генетическую диагностику. Обнаружена мутация *de novo* в локусе 15q11 — верифицирован синдром Ангельмана.

В возрасте 12 лет принято решение о добавлении к вальпроату и этосуксимида перампанела, начиная с дозы 2 мг/сут на ночь с увеличением на 2 мг каждые 2 нед. Конечная доза — 8 мг/сут однократно на ночь. Добавление перампанела после выхода на полную дозу немедленно оказало эффект на частоту эпилептических приступов и результаты ВЭМ: в течение 4 последующих месяцев констатировалось полное отсутствие фокальных моторных приступов и БТКП, частота атипичных абсансов уменьшилась более чем на 75 %. Следует отметить, что практически в течение всей жизни пациентки не было периодов отсутствия фокальных приступов в течение 4 мес. ВЭМ с включением сна продемонстрировал полное блокирование фокуса эпилептиформной активности в левой лобной области и значительное уменьшение индекса патологической биокципитальной активности. Спустя 4 мес терапии перампанелом фокальные моторные приступы возобновились. В настоящее время пациентка продолжает получать перампанел, общая продолжительность терапии — 16 мес. Частота фокальных моторных приступов составляет 1–2 раза в месяц, БТКП стойко отсутствуют, уменьшилась частота атипичных абсансов. Побочные эффекты терапии не отмечены.

**Нежелательные эффекты** перампанела, наблюдавшиеся в нашем исследовании, подробно представлены в табл. 8.

**Причины отмены перампанела** представлены на рис. 4. Учитывая высокую частоту приступов у включенных в исследование пациентов, при отсутствии эффекта в течение 3 мес препарат признавали неэффективным и отменяли. Подобная картина полного отсутствия эффекта от приема перампанела наблюдалась у 22 пациентов. Следует отметить, что доза перампанела повышалась до 8 мг/сут, но при этом ни в одном случае среди 22 пациентов без положительного эффекта не отмечено и побочных эффектов. Лишь у 4 пациентов в начале повышения дозы отмечалась небольшая сонливость, которая регрессировала по мере дальнейшего приема перампанела.

Другие причины отмены включали случаи, когда на низких дозах препарата эффекта в отношении приступов не отмечалось, а при повышении дозы приступы купировались, но развивалась резкая сонливость (8 случаев). Тяжелая сонливость с развитием сопора, дисфагии, диспноэ, приведшая к немедленной отмене перампанела и потребовавшая госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, отмечена в 1 случае — у пациентки с мутацией *CDKL5*. В 2 случаях родители пациентов были вынуждены отменить препарат в связи с его высокой стоимостью.

В настоящее время 20 (36,4 %) пациентов продолжают прием перампанела.

**Таблица 8. Нежелательные эффекты перампанела, отмеченные у пациентов**

**Table 8. Adverse effect of perampanel in study participants**

Нежелательный эффект Adverse effect	Число пациентов Number of patients	Примечания Comment	Результат Outcome
Сонливость Drowsiness	10	Желаемый побочный эффект, так как ранее дети мало спали, были возбуждены, гиперактивны. На фоне приема перампанела улучшился сон, дети стали усидчивее, внимательнее, появилась возможность введения развивающих занятий Drowsiness was a desirable adverse effect, because these children used to be hyperactive and agitated, slept very little. The use of perampanel improved their assiduity and attentiveness, allowed developing lessons, and normalized sleep	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
	8	Транзиторная сонливость, проходящая через 5–10 дней приема или при снижении дозы (как правило, с 6 до 4 мг) Transient drowsiness, eliminated during 5–10 days after starting perampanel or after dosage reduction (usually, from 6 to 4 mg)	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
	2	Выраженная сонливость: дети спали ночью и днем. Во всех случаях приступы были купированы, однако из-за резкой сонливости препарат отменен по просьбе родителей, но с их сожалением: «Очень хороший препарат в отношении приступов, но ребенок все время спит. Лучше приступы у активного ребенка, чем постоянный сон» Pronounced drowsiness during the day and night. In all patients, seizures were stopped; however, the drug was ceased due to severe drowsiness upon parents' request. Parents stressed that the drug was "very good in terms of the seizures, but it made the child sleep all the time". They declared that they would rather have an active child with seizures than constantly sleeping child	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
	3	Выраженная постоянная (ночная и дневная) сонливость, не проходящая со временем Permanent and pronounced drowsiness (during the day and night), which does not disappear over time	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
	1	Выраженная сонливость, появление слабости мышц глотки, дисфагия, диспноэ. Проведена немедленная отмена перампанела и дезинтоксикация в отделении реанимации и интенсивной терапии. Восстановление функции глотания и самостоятельного дыхания через 48 ч после отмены перампанела Pronounced drowsiness, weakness of the pharyngeal muscles, dysphagia, and dyspnoea. Perampanel was immediately ceased; patients underwent detoxification in the intensive care unit. Swallowing function and spontaneous breathing were restored within 48 hours after perampanel cessation	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
Вялость, безынициативность Apathy, passivity	8	Нормализация состояния после снижения дозы Normalization after a dosage reduction	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
	7	Снижение дозы не помогло Dosage reduction was ineffective	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
Мышечная гипотония Muscle hypotonia	17	Во всех случаях эффект расценен как положительный, так как уменьшилась исходная спастика In all patients, the effect was considered positive, because perampanel reduced initial spasticity	Продолжают прием перампанела 13 пациентов Continue treatment with perampanel (13 patients)
Атаксия Ataxia	7	В большинстве случаев уменьшилась по мере привыкания. Изолированная атаксия (без сонливости) ни в одном случае не послужила причиной отмены препарата In most of the patients, it steadily decreased. None of the patients stopped perampanel due to ataxia alone (without drowsiness)	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
Отказ от еды Refusal to eat	11	Нормализация аппетита по мере привыкания. В дальнейшем отмечено умеренное снижение аппетита Steady normalization of appetite with subsequent moderate reduction of it	Продолжают прием перампанела Continue receiving perampanel

Окончание таблицы 8

End of the table 8

Нежелательный эффект Adverse effect	Число пациентов Number of patients	Примечания Comment	Результат Outcome
Агgravация приступов Aggravation of seizures	2	—	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
Возбуждение, появление навязчивых мыслей и высказываний Excitation, obsessive thoughts and sayings	1	Отмечались у девушки-подростка, которая до дебюта эпилепсии в 16 лет наблюдалась психиатром с диагнозом «расстройство аутистического спектра, шизотипическое расстройство». Эффект купирован добавлением антипсихотика (по назначению психиатра) The effect was detected in a 16-year-old girl, which was earlier (prior to epilepsy onset) under the supervision of a psychiatrist due to an autism spectrum disorder and schizotypal disorder. The adverse effect was eliminated by a antipsychotic (prescribed by a psychiatrist)	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel

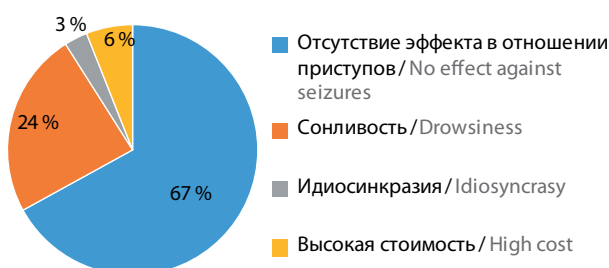


Рис. 4. Причины отмены перампанела у включенных в исследование пациентов

Fig. 4. Reasons for perampanel withdrawal among study participants

### Обсуждение

На момент написания данной статьи опубликовано несколько исследований, касающихся эффективности перампанела у детей [11, 19], в том числе исследований российских авторов [5, 7].

Мультицентровое ретроспективное неспонсируемое исследование коллектива авторов из Австрии, Германии и Дании включало 58 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст — 10,5 года) с фармакорезистентным течением эпилепсии. В исследуемую группу вошли пациенты со следующими формами эпилепсии: симптоматическая фокальная эпилепсия (36 случаев), генерализованная эпилепсия (12 случаев), синдром Леннокса—Гасто (5 случаев), синдром Веста (3 случая), синдром Драве (2 случая). Уменьшение приступов на 50 % и более через 3 мес после начала приема перампанела отмечено у 18 (31 %) пациентов, полный контроль над приступами достигнут у 5 (9 %) пациентов, агgravация приступов отмечена в 5 (9 %) случаях. Из побочных эффектов отмечали возбуждение (16 случаев) и нарушение поведения (14 случаев) [12].

Второе мультицентровое исследование проведено в Италии. Обследованы 62 пациента (53 % мальчиков) в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст — 14,2 года), включая 8 детей до 12 лет. Критерии включения пациентов в исследование: возраст до 18 лет, фармакорезистентное течение эпилепсии, продолжительность непрерывного приема перампанела — 5 мес. Критерии исключения: идиопатические генерализованные формы эпилепсии, отмена перампанела в течение первых 4 нед приема. Средний возраст дебюта эпилепсии составил 3,4 года, средняя длительность заболевания — 10 (1–16) лет. Отмечалось от 2 приступов в месяц до нескольких приступов в день. Симптоматическая фокальная эпилепсия верифицирована в 62,9 % случаев. Среднее число ранее применяемых АЭП — 7. Средняя доза перампанела — 7 (2–12) мг/сут. Положительный эффект перампанела отмечен в 50 % случаев. Приступы купированы у 5 % пациентов, уменьшение частоты приступов на 75 % и более отмечено у 16 % пациентов. Агgravация имела место в 9,7 % случаев. Нежелательные явления описаны у 19 (30,6 %) пациентов и привели к отмене перампанела в 4 (6,5 %) случаях. Частые нежелательные явления включали поведенческие нарушения (возбуждение, агрессивность), сонливость, вялость [13].

### Выводы

Проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы:

- перампанел высокоэффективен в отношении генерализованных (миоклонических и тонических) приступов у детей и в средней степени эффективен в отношении фокальных моторных приступов и атипичных абсансов;



- перампанел неэффективен в отношении атонических приступов;
- перампанел в целом хорошо переносится пациентами. Отмена перампанела по причине нежелательных явлений (сонливость + психическая вялость) проведена в 9 (16,4 %) случаях из 55. Кроме этого, отмечались такие нежелательные явления, как аггравация (4 %), психотический эпизод (2 %), идиосинкразия (2 %), которые также привели к отмене. Транзиторные состояния — атаксия (21 %), снижение аппетита (13 %), расслабление мышц (24,5 %) — не потребовали отмены препарата;
- эффективность перампанела в нашем исследовании составила 60 %. В настоящее время

продолжают прием перампанела 36,4 % пациентов. У 20,7 % пациентов с хорошим терапевтическим эффектом перампанел был отменен в связи с развитием нежелательных явлений;

- отсутствие положительного эффекта и нежелательных явлений отмечено у 40 % пациентов.

Таким образом, антиэpileптический препарат перампанел достаточно безопасен и эффективен для пациентов детского возраста. Необходимы дальнейшие исследования перампанела у детей в возрасте до 12 лет в связи с полученными данными об эффективности препарата в отношении эpileптических приступов при фармакорезистентных формах эpileпсии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айвазян С.О., Ширияев Ю.С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эpileпсией, доступные в Российской Федерации. Эpileпсия и пароксизмальные состояния 2016;8(1):22–8. [Ayvazyan S.O., Shiryayev Yu.S. Treatment of drug-resistant epilepsy: methods, currently available in Russia. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2016;8(1):22–8. (In Russ.)].
2. Белоусова Е.Д. Генетика эpileпсии: зачем и как обследовать детей с эpileпсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;6(suppl 1):4–8. [Belousova E.D. Genetics of epilepsy: why should we examine children with epilepsy and how to do it. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2014;6(suppl 1):4–8. (In Russ.)].
3. Жидкова И.А. Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела. Эpileпсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):13–4. [Zhidkova I.A. Management of adverse events in patients receiving perampanel. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2014; (special issue):13–4. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность. В кн.: Эpileпсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. С. 667–676. [Karlov V.A. Drug resistance and tolerance. In: Epilepsy in children and adult women and men: a guideline for physicians. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 667–676. (In Russ.)].
5. Карлов В.А., Беляев О.В., Власов П.Н. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016;(suppl 1):11–7. [Karlov V.A., Belyaev O.V., Vlasov P.N. et al. Russian experience of perampanel use in routine clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2016;(suppl 1):11–7. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эpileптические синдромы. Диагностика и лечение. М.: Системные решения, 2014. 376 с. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. Moscow: Sistemnye resheniya, 2014. 376 p. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эpileпсии: обзор литературы и описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):52–62. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):52–62. (In Russ.)].
8. Aso K., Watanabe K. Limitations in the medical treatment of cryptogenic or symptomatic localization-related epilepsies of childhood onset. Epilepsia 2000;41(suppl 9):18–20. PMID: 11156503.
9. Berg A.T. Defining intractable epilepsy. Adv Neurol 2006;97:5–10. PMID: 16383109.
10. Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R. et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. Neurology 2001;56(11):1445–52. PMID: 11402099.
11. Besag F.M., Patsalos P.N. Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:1215–20. DOI: 10.2147/NDT.S83842.
12. Biró A., Stephani U., Tarallo T. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. Neuropediatrics 2015;46(2):110–6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276.



13. De Liso P., Vigeveno F., Specchio N. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies — an Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res* 2016;127:93–100. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.08.021.
14. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009;51(6):1069–77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
15. Kwong K.L., Sung W.Y., Wong S.N., So K.T. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurol* 2003;29(1):46–52. PMID: 13679121.
16. Paolicchi J.M. The spectrum of non-epileptic events in children. *Epilepsia* 2002;43(suppl 3):60–4. PMID: 12060007.
17. Rohrer A., Brigo F., Höfler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810.
18. Sherman E.M.S., Connolly M.B., Slick D.J. et al. Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2008;23(9):991–8. DOI: 10.1177/0883073808315417.
19. Singh K., Shah Y.D., Luciano D. et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: a single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav* 2016;61(11):41–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.007.