

Применение перампанела (Файкомпы) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»,
Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Перампанел (Файкомпа, ООО «Эйсай») – новейший антиэпилептический препарат, зарегистрированный для применения в дополнительной терапии у пациентов 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. Перампанел был лицензирован в США и странах Европы в 2012 г.; в 2013 г. зарегистрирован и в 2014 г. поступил на фармацевтический рынок России.

Перампанел имеет принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличный от других антиэпилептических препаратов. Перампанел – мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и гиппокампа. Эффективность и переносимость перампанела при резистентных фокальных приступах были доказаны в клинических исследованиях III фазы. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата один раз в день в дозе 4–12 мг/сут достоверно уменьшает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости. Открытые наблюдательные исследования, исследования длительной терапии также продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при продолжительном лечении (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта.

Целью исследования было изучение эффективности и переносимости перампанела (Файкомпы) в дополнительной терапии у пациентов с резистентными формами эпилепсии. В исследование были включены 12 пациентов (6 – мужского пола и 6 – женского пола) в возрасте от 3 до 37 лет, принимавших Файкомпу с периодом катamnестического наблюдения свыше 6 мес. Все пациенты страдали тяжелыми резистентными формами эпилепсии (6 случаев – генетические заболевания, 6 – симптоматические фокальные эпилепсии). Отмечена эффективность и хорошая переносимость Файкомпы. В целом уменьшение продолжительности и/или тяжести приступов было отмечено в 83 % случаев. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. Авторы сделали выводы о благоприятных перспективах применения Файкомпы в разных популяциях пациентов с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, фокальные приступы, перампанел, механизм действия, глутамат, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, режим дозирования, эффективность, переносимость

PERAMPANEL (FYCOMPA) FOR TREATMENT OF EPILEPSY (EXPERIENCE OF THE SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY AND EPILEPSY)

K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

Perampanel (Fycompa, Eisai LLC) is the most recent antiepileptic drug registered for application for additional therapy of patients of 12 y.o. and older with focal and secondary generalized seizures. Perampanel was licensed in the USA and European countries in 2012; it was registered in 2013 and entered the pharmaceutical market of Russia in 2014.

Perampanel has a fundamentally different mechanism of antiepileptic action, different from other antiepileptic drugs. Perampanel is a powerful highly selective noncompetitive inhibitor of ionotropic AMPA receptors of postsynaptic membranes of neurons on level of the neocortex and the hippocampus. Efficacy and tolerability of perampanel with resistant focal seizures were proved in clinical studies of the III phase. Randomized placebo controlled studies of additional therapy with perampanel demonstrated the fact that intake of the drug in the dosage of 4 to 12 mg/day, which validly decreases the frequency of focal seizures of patients with pharmacoresistant epilepsy with favorable indicators of safety and tolerability. Open observational studies as well as long-term therapy studies also demonstrated favorable indicators of efficacy and safety with long-term treatment (up to 3 years) and long-term maintenance of therapeutic effect.

The objective of the evaluation was study of efficacy and tolerability of perampanel (Fycompa) for additional therapy of patients with resistant forms of epilepsy. The study included 12 patients (6 males and 6 females) at the age of 3 to 37 y.o. with the intake of Fycompa with the period of follow-up study of over 6 months. All patients suffered from severe resistant forms of epilepsy (6 cases are genetic diseases, 6 cases are symptomatic focal epilepsy). Efficacy and good tolerability of Fycompa were marked. In general, decreasing of duration and/or severity of seizures was marked in 83% of cases. No serious side effects were registered. The authors made the conclusion of favorable prospectives of intake of Fycompa in various populations of patients that suffer from epilepsy.

Key words: epilepsy, focal seizures, perampanel, mechanism of action, glutamate, pharmacokinetics, drug interactions, dosage mode, efficacy, tolerability

Введение

Перампанел (Файкомпа, ООО «Эйсай») — новейший антиэпилептический препарат (АЭП), зарегистрированный для применения в дополнительной терапии у пациентов 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. Перампанел был лицензирован в США и странах Европы в 2012 г. [23–25]; в 2013 г. зарегистрирован и в 2014 г. поступил на фармацевтический рынок России.

Перампанел имеет принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличный от других АЭП: посредством неконкурентного ингибирования ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС)) препарат вызывает уменьшение нейрональной возбудимости. Перампанел — мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и гиппокампа [6, 9, 26]. По мнению многих авторов, перампанел — первый АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (опосредованное глутаматом возбуждение в ЦНС), эффективность и переносимость которого при резистентных фокальных приступах были доказаны в клинических исследованиях III фазы [9, 12–16, 19–21].

Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем окисления с последующей глюкуронизацией. Основные метаболиты — гликозилированный перампанел и различные глюкуронид-конъюгаты. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, хотя также может участвовать CYP3A5. В терапевтической концентрации перампанел не оказывает ингибирующего или индуцирующего влияния на основные изоэнзимы CYP или UGT, однако оказывает слабый ингибиторный эффект на CYP2C8, UGT1A9 и слабый индуцирующий эффект на CYP2B6 и CYP3A4/5. Примерно 2 % перампанела выводится в неизменном виде с мочой, что, как правило, не значимо с клинической точки зрения. Период полувыведения составляет около 52–129 ч (в среднем — 105 ч) после однократного приема и 66–90 ч — после многократного приема, это позволяет принимать препарат один раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии). Пиковая концентрация в плазме достигается через 0,25–2 ч после приема препарата [6, 17].

Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 2, 4, 6, 8, 10 или 12 мг действующего вещества. Рекомендуются прием 1 раз в день (на ночь).

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела

с другими АЭП и препаратами других групп, которые подробно описаны в обзоре P.N. Patsalos (2013). В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин, а также окскарбазепин и топирамат) могут ускорять метаболизм перампанела, увеличивая его клиренс, что приводит к снижению средней AUC и C_{max} , уменьшению среднего периода полувыведения, возможно также снижение плазменной концентрации перампанела. Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина, вальпроевой кислоты и мидазолама (на 10 %, вероятно, клинически незначимо), а также снижать клиренс окскарбазепина, увеличивая среднюю плазменную концентрацию (анализ плазменной концентрации фармакокинетически активного метаболита окскарбазепина не проводился, поэтому клиническое значение данных взаимодействий остается неизвестным). Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [17].

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата один раз в день в дозе 4–12 мг/сут достоверно уменьшает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости [6–8, 10, 11, 13, 16, 18, 22].

Открытые обсервационные исследования [23–25], исследования длительной терапии [6, 12, 15] также продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при продолжительном лечении (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и переносимости перампанела (Файкомпы) в дополнительной терапии у пациентов с резистентными формами эпилепсии.

Материалы и методы

В настоящее время в ИДНЭ им. Святителя Луки Файкомпу получает 21 пациент. Однако катамнез свыше 6 мес (от 7 мес до 1 года 7 мес) был прослежен у 12 из 21 пациента, которые и были включены в данное исследование.

Таким образом, мы включили в наше исследование 12 пациентов (6 — мужского пола и 6 — женского пола) в возрасте от 3 до 37 лет (средний возраст — 13,08 года): 4 пациента в возрасте до 12 лет (3–11 лет), 4 пациентки — 12–13 лет, 2 пациента — 17 лет, 2 пациентки — 21 и 37 лет.

Все участвующие в исследовании пациенты страдали тяжелыми, резистентными к медикаментозной терапии формами эпилепсии. У всех больных ранее

применялись многочисленные АЭП в разных комбинациях без существенного эффекта.

У всех пациентов были диагностированы симптоматические формы эпилепсии:

- симптоматические фокальные (структурные) эпилепсии ($n = 6$);
- эпилепсия при генетических синдромах ($n = 6$, из них 4 – дети до 12 лет).

Среди пациентов с генетическими и хромосомными нарушениями:

- 1 пациент (4 года) с диагнозом: хромосомная аномалия (частичная трисомия хромосомы 15), симптоматическая мультифокальная эпилепсия с приступами по типу тонических флексорных спазмов;
- 1 пациент (2 года) с мутацией в гене *NRXN1* (Питта–Хопкинса-подобный синдром); серийные тонические аксиальные спазмы и атипичные абсансы;
- 1 пациент (5 лет) с синдромом Дауна и симптоматическими фокальными приступами;
- 1 пациентка (12 лет) – синдром Ангельмана, симптоматическая мультифокальная эпилепсия; версивные и гемиклонические правосторонние приступы (эпизодически с вторичной генерализацией), атипичные абсансы;
- 2 пациента с диагностированным синдромом Драве. Один мальчик (3 года) – с мутацией в локусе *SCN1A*, выявленной при проведении сравнительной геномной гибридизации; приступы генерализованные тонико-клонические, длительные, с тенденцией к статусному течению. Часть приступов имеют черты затылочных: обмякание, рвота, головная боль. Второй пациент (3 года) с диагнозом: верифицированный синдром Драве (*SCN1A*-мутация) с фокальными версивными и псевдогенерализованными (атипичные абсансы с миотоническим компонентом) приступами.

Среди пациентов с симптоматическими фокальными (структурными) эпилепсиями:

- 1 пациентка (37 лет), диагноз: артериовенозные мальформации области подкорковых узлов слева, состояние после радиохирургического лечения (2008). Лучевой некроз левой височно-теменной области. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Фокальные моторные приступы в правой руке с парезом Тодда, втоично-генерализованные судорожные приступы;
- 2 пациента с фокальными кортикальными дисплазиями;
- 1 пациент (7 лет) с диагнозом: врожденный порок развития мозга – лиссэнцефалия-пахигирия. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия. Тонические приступы, серийные, ежедневные;
- 2 пациента с последствиями гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатии.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало в себя: подробный сбор анамне-

стических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций); продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (Нейроскоп 5.4, «Биола»; ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03, модификация 11, «Медиком», Россия). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц; открывания–закрывания глаз с включением ночного и/или дневного сна. Методы нейровизуализации включали проведение всем пациентам магнитно-резонансной томографии (1,5 Тл, Signa Infinity, General Electric). Для исключения побочных эффектов терапии проводили клинический (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический (с включением ферментов печени) анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра.

Консультация генетика с проведением генетического обследования, включая определение кариотипа, микроматричный хромосомный анализ, таргетное исследование генов, ассоциированных с эпилепсией и аутистическим расстройством, а также анализы для исключения отдельных генетических синдромов, – проводились по показаниям, до начала исследования. На основании проведенных исследований генетические аномалии были диагностированы у 6 из участвующих в исследовании пациентов.

При применении Файкомпы в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина в крови методом газожидкостной хроматографии (утром, до приема препарата).

Режим приема

Во всех случаях Файкомпу вводили в качестве дополнительного препарата в политерапии. Два пациента получали Файкомпу в сочетании с одним другим АЭП (фенобарбиталом или бромидом калия), 8 пациентов – в комбинации с двумя АЭП (чаще применялись вальпроаты), в 2 случаях – в комбинации с тремя АЭП.

Результаты

Эффективность

Эффективность оценивалась по уменьшению частоты и тяжести эпилептических приступов. Выраженным терапевтическим эффектом считали уменьшение частоты и/или тяжести приступов на 50 % и более. В 10

Эффективность Файкомпы в исследуемой группе пациентов

Эффективность, n	Отсутствие эффекта, n	Агравация, n
10 (83 %)	2 (17 %)	0

(83 %) из 12 случаев было достигнуто значительное снижение частоты фокальных и вторично-генерализованных судорожных приступов (редукция на 50 % и более). В 2 (17 %) случаях отмечены минимальная эффективность или отсутствие эффекта (таблица). Ни в одном случае не было достигнуто стойкой ремиссии продолжительностью более 6 мес. Однако следует учитывать, что все включенные в исследование пациенты были абсолютно резистентны к медикаментозной терапии. Важно отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось агgravации приступов.

У всех 6 пациентов с генетическими синдромами констатировалась эффективность Файкомпы (снижение частоты приступов более чем на 50 %).

В целом уменьшение продолжительности и/или тяжести приступов было отмечено в 83 % случаев.

У 2 (17 %) из 12 пациентов препарат был отменен из-за низкой эффективности, ни в одном случае из-за плохой переносимости и у 4 больных — из-за невозможности покупать препарат самостоятельно (33 % случаев!). Шесть пациентов продолжают принимать Файкомпу: более 6 мес — 2 пациента, более 1 года — 4 пациента.

Следует отметить особую эффективность Файкомпы в отношении нескольких типов приступов.

В 3 случаях добавление Файкомпы привело к снижению частоты атипичных абсансов на 75 % (синдром Ангельмана, хромосомная микроделеция, симптоматическая фокальная эпилепсия); также отмечен хороший эффект препарата в отношении тонических приступов.

Пациенту Д. А. (4 года) с диагнозом: хромосомная аномалия (частичная трисомия хромосомы 15), симптоматическая мультифокальная эпилепсия с приступами по типу тонических флексорных спазмов препарат Файкомпа был назначен с 4 лет в политерапии (дуотерапия, разные комбинации — вальпроат, лискантин, люминал); эффективность в отношении тонических флексорных спазмов составила > 50 %.

У пациентки В. У. (12 лет) с синдромом Ангельмана добавление Файкомпы (после выхода на полную дозу) оказало немедленный эффект на частоту эпилептических приступов и результаты ВЭМ. В течение последующих 4 мес констатировалось полное отсутствие фокальных моторных и вторично-генерализованных судорожных приступов, при этом частота атипичных абсансов уменьшилась более чем на 75 %. Следует отметить,

что практически в течение всей жизни пациентки не было периода отсутствия фокальных приступов длительностью 4 мес. ВЭМ со сном продемонстрировал полное блокирование левостороннего лобного фокуса эпилептиформной активности и значительное уменьшение индекса патологической биоэлектрической активности. Спустя 4 мес терапии перампанелом фокальные моторные приступы возобновились. В настоящее время пациентка продолжает получать перампанел (длительность лечения — более 1,5 года). Данный случай был подробно описан нами [3].

Пациентка Б. А. (37 лет) наблюдалась нами с диагнозом: артериовенозная мальформация области подкорковых узлов слева, состояние после радиохирургического лечения (2008), лучевой некроз левой височно-теменной области. После применения радиохирургии у нее развилась симптоматическая фокальная эпилепсия. Фокальные моторные приступы в правой руке с парезом Тодда, вторично-генерализованные судорожные приступы. Добавление к карбамазепину и вальпроатам Файкомпы в суточной дозе 8 мг привело к полному прекращению аутомоторных и атонических приступов на период 3 мес; в последующем приступы рецидивировали, но частота их была невелика (эффективность 75 %).

Пациент В. А. (7 лет) наблюдался нами с диагнозом: врожденный порок развития мозга (лиссэнцефалия-пахигирия). Симптоматическая мультифокальная эпилепсия с ежедневными тяжелыми тоническими приступами. Введение Файкомпы в дозе 6 мг/сут в сочетании с вальпроатом и фенобарбиталом привело к значительному укорочению, уменьшению тяжести приступов и снижению их частоты на 50 %.

Пациент Б. А. (9 лет) с диагнозом: последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Детский церебральный паралич, тетрапаретическая форма. Аутистическое поведение. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Через 4 нед после назначения Файкомпы в дозе 4 мг/сут (в сочетании с вальпроатом и топамаксом) эффект в отношении фокальных приступов достигал > 50 %, приступы стали короче, легче и реже, практически родители их не замечают (до назначения Файкомпы приступы были с частотой до 5 раз в сутки). Качество жизни пациента и его семьи значительно повысилось.

Переносимость

В целом отмечена хорошая переносимость препарата.

Побочные эффекты наблюдались у 3 (25 %) из 12 пациентов и были расценены как легкие или умеренные и включали: сонливость и усиление атаксии (1 пациент с синдромом Драве), возбудимость, нарушение сна (1 пациент с микроделецией); выраженную возбудимость и агрессивность (1 пациентка с симптоматической фокальной эпилепсией).

У всех 3 пациентов побочные эффекты значительно уменьшились или исчезли при снижении дозы на 2 мг (2 случая) или спонтанно (1 случай — пациент с синдромом Драве).

Отмены препарата из-за побочных эффектов не было ни в одном случае!

Данные отечественной и зарубежной литературы также свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости перампанела [1–5]. В том числе проводились исследования, показавшие эффективность и хорошую переносимость препарата у детей. В наиболее полное исследование педиатрической когорты пациентов A. Biro et al. (2013) включили 54 ребенка с резистентной фокальной эпилепсией различной этиологии в возрасте от 2 до 18 лет (из них 30 детей в возрасте до 12 лет). Файкомпа назначалась как добавочный АЭП. На фоне терапии перампанелом ремиссия достигнута у 9,3 % пациентов; значительное урежение приступов — у 30 % и аггравация приступов — у 9,3 %.

Ни в одном случае не было серьезных побочных эффектов. Все побочные эффекты исчезали после снижения дозы или отмены препарата [5].

Таким образом, по результатам нашего исследования могут быть сделаны следующие выводы:

- препарат Файкомпа высокоэффективен при фокальных формах эпилепсии, как при структурных, так и при генетических синдромах;
- Файкомпа хорошо переносится при длительном применении;
- препарат очень удобно дозируется и титруется;
- нет сомнения, что препарат эффективен и хорошо переносится у детей до 12 лет;
- перспективны исследования по применению Файкомпы в монотерапии, в том числе при генерализованных формах эпилепсии;
- необходимо добиваться включения Файкомпы в льготное обеспечение (хотя бы для педиатрической категории пациентов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н. Клинический случай применения Файкомпы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):5. [Vlasov P.N. Clinical case of application of fycempa. *Epilepsy and Paroxysmal States* 2014;(special issue):5. (In Russ.)].
2. Жидкова И.А. Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):13–4. [Zhidkova I.A. Management of undesirable phenomena that arise on the background of perampanel intake. *Epilepsy and Paroxysmal States* 2014;(special issue):13–4. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Применение перампанела у ребенка с резистентной эпилепсией при синдроме Ангельмана. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):15. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Perampanel for children with resistant epilepsy of the Angelman syndrome. *Epilepsy and Paroxysmal States* 2014;(special issue):15. (In Russ.)].
4. Перунова Н.Ю. Клинический случай применения Файкомпы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):9. [Perunova N.Yu. Clinical case of application of Fycompa. *Epilepsy and Paroxysmal States* 2014;(special issue):9. (In Russ.)].
5. Biro A., Stephani U., Tarallo T. et al. Effectiveness and tolerability of Perampanel in children and adolescents with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17 (Suppl 1):S47–8.
6. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013;70(1):35–40.
7. French J.A., Krauss G.L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79(6):589–96.
8. French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54(1):117–25.
9. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(4):449–58.
10. Kerling F., Kasper B.S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):25–9.
11. Ko D., Ramsay R.E. Perampanel: expanding therapeutic options for patients with medically refractory secondary generalized convulsive seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):36–43.
12. Krauss G.L. Perampanel: a selective AMPA antagonist for treating seizures. *Epilepsy Curr* 2013;13(6):269–72.
13. Krauss G.L., Bar M., Biton V. et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012;125(1):8–15.
14. Krauss G.L., 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. *Epilepsia* 2014;55(7):1058–68.
15. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia* 2013;54(1):126–34.
16. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78(18):1408–15.
17. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) — part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(11):927–66.
18. Rektor I., Krauss G.L., Bar M. et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012;126(4):263–9.
19. Rheims S., Ryvlin P. Profile of perampanel and its potential in the treatment of partial onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:629–37.
20. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents* 2011;11(2):56–63.
21. Satlin A., Kramer L.D., Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):3–8.
22. Shih J.J., Tatum W.O., Rudzinski L.A. New drug classes for the treatment of partial onset

epilepsy: focus on perampanel. Ther Clin Risk Manag 2013;9:285–93.

23. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. Epilepsia 2014;55 Suppl 1:9–12.

24. Steinhoff B.J., Bacher M., Bast T. et al. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients.

Epilepsia 2014;55 Suppl 1: 16–8.

25. Steinhoff B.J., 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. Epilepsia 2013;54(8):1481–9.

26. Zwart R., Sher E., Ping X. et al. Perampanel, an antagonist of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors for the treatment of epilepsy: studies in human epileptic brain, non-epileptic brain, and in rodent models. J Pharmacol Exp Ther 2014;351(1): 124–33.