

Новые возможности применения перампанела у детей. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии (обзор литературы и опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова, Л.Ю. Глухова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Цель работы – анализ эффективности и переносимости перампанела в дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией, которые находились под наблюдением в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки (включая Институт детской неврологии и эпилепсии/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки), с акцентом на очередность назначения перампанела (с выделением групп ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 270 пациентов в возрасте 4–43 года (из них 125 пациентов мужского пола и 145 пациентов женского пола; 255 детей и подростков от 4 до 18 лет; 15 пациентов старше 18 лет; учитывался возраст пациентов на момент назначения перампанела; средний возраст – 10,8 года), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки.

Распределение пациентов по этиологии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия – 114 пациентов, генетическая и предположительно генетическая эпилепсия – 120 пациентов (включая синдромы Драве и Ангельмана, болезнь Лафора, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, хромосомные микроделеции и др.), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 36 пациентов. Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного антиэпилептического препарата (АЭП), чаще всего в комбинации с вальпроатом. На втором месте были препараты карбамазепин и окскарбазепин, вигабатрин, этосуксимид (в большинстве случаев в сочетании с вальпроатом), левитирацетам, топирамат; значительно реже – другие АЭП. Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в общей характеристике лекарственного препарата (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь. Большинство пациентов принимали перампанел в дозе 6 мг.

Общая длительность терапии перампанелом варьировала от 4 мес до 11 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент); 2-я группа – назначение перампанела в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента); 3-я группа – назначение перампанела не ранее чем 4-м и более по очередности АЭП в дополнительной терапии (195 пациентов). 1-я и 2-я группы рассматривались как группы ранней дополнительной терапии перампанелом, 3-я группа – как группа поздней дополнительной терапии перампанелом.

Критериями эффективности были доля (в процентах) респондеров (пациентов, у которых получен высокий терапевтический ответ со снижением частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходной, включая пациентов в ремиссии), доля пациентов с достигнутой ремиссией приступов (ремиссией считалось отсутствие приступов на протяжении не менее 6 мес). Пациенты, у которых частота приступов уменьшалась менее чем на 50 %, были отнесены в группу «без существенного эффекта». Пациенты, у которых терапевтический эффект отсутствовал или отмечалась аггравация (повышение частоты и/или тяжести приступов) при введении перампанела или при замене другого АЭП на перампанел, были отнесены в группу «отсутствие эффекта или аггравация». Также оценивался показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес лечения. Критериями переносимости были частота побочных эффектов и доля пациентов, у которых перампанел был отменен в связи с выраженными побочными эффектами.

Результаты. В общей группе пациентов ($n = 270$) доля респондеров составила 76 % (206 из 270), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 21,4 % (58 из 270), доля пациентов без существенного эффекта – 19,6 % (53 из 270), доля пациентов без эффекта или с аггравацией приступов – 4 % (11 из 270). В 1-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент)) ремиссия длительностью не менее 6 мес была достигнута у 38 % (8 из 21) пациентов, общая доля респондеров (с ответом на терапию перампанелом не менее 50 %) составила 95,2 % (20 из 21); отсутствие существенного эффекта отмечено только у 1 пациента. Во 2-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (54 пациента) доля респондеров составила 83 % (45 из 54), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 25,9 % (14 из 54), доля пациентов без существенного эффекта – 16,7 % (9 из 54); случаев аггравации не зарегистрировано. Суммарный анализ эффективности в 2 группах ранней дополнительной терапии перампанелом (75 пациентов) показал, что доля респондеров составила 86,7 % (65 из 75), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 29,3 % (22 из 75), доля пациентов без существенного эффекта – 10 из 75 (13,3 %); случаев аггравации не зарегистрировано. В 3-й группе поздней дополнительной терапии перампанелом (195 пациентов) доля респондеров составила 72,3 % (141 из 195), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 18,4 % (36 из 195), доля пациентов без существенного эффекта – 22 % (43 из 195), доля пациентов без эффекта или с аггравацией приступов – 5,6 % (11 из 195).

Таким образом, отмечались значительные различия по показателям эффективности в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом: доля пациентов с ремиссией и доля респондеров составили 29,3 и 86,7 % соответственно в группе ранней дополнительной терапии и 18,4 и 72,3 % в группе поздней дополнительной терапии. Хотя в связи с существующими общими тенденциями перампанел в большинстве случаев был назначен в поздней дополнительной терапии (не ранее чем 4-м по счету АЭП), и, соответственно, группы ранней и поздней дополнительной терапии значительно различались по числу пациентов, полученные нами результаты позволяют прогнозировать значительное повышение эффективности перампанела при изменении тенденции в сторону назначения перампанела в ранней дополнительной терапии, на возможно более раннем этапе заболевания.

Следует отметить, что, несмотря на то что большая часть пациентов получала перампанел при его назначении в поздней дополнительной терапии, общие показатели эффективности лечения перампанелом в общей группе были высокими: доля респондеров составила 76 % (206 из 270), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 21,4 %.

Также отмечена достаточно хорошая переносимость лечения, которая существенно не различалась при назначении перампанела в ранней или поздней дополнительной терапии. Хотя побочные эффекты (ПЭ) в общей группе зарегистрированы у 129 (47,8 %) из 270 пациентов, в большинстве случаев они расценивались по тяжести как легкие и умеренные, и, что еще более важно, в 80 из этих случаев ПЭ расценивались как желательные, включая улучшение сна (седативный эффект перампанела в сочетании с приемом препарата перед ночным сном) и снижение мышечного тонуса (45 % родителей детей с детским церебральным параличом (ДЦП) отметили уменьшение спастического гипертонуса у ребенка на фоне приема перампанела). Основные ПЭ, зарегистрированные у наблюдаемых нами пациентов, включали сонливость, вялость, снижение мышечного тонуса, головокружение, снижение аппетита. Случаев выраженного ухудшения когнитивных функций, связанных с терапией перампанелом, не зарегистрировано. Основную проблему представляли поведенческие ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения), отмеченные у 22 (8,14 %) пациентов. В 7 случаях данные проявления уменьшились при снижении дозы перампанела, и пациенты продолжили лечение этим препаратом. Только в 15 случаях перампанел был отменен в связи с ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения), что составило 5,5 % в общей группе. В том числе зарегистрировано 2 (0,7 %) случая развития психоза и 1 (0,37 %) случай появления панических атак и эпизодов дереализации.

Показатель удержания на терапии перампанелом >6 мес составил 230 (85,2 %) из 270 пациентов в общей группе, показатель удержания на терапии >12 мес – 205 (75,9 %) из 270.

Выводы. Перампанел высокоэффективен при генетической и структурной фокальной эпилепсии у пациентов разного возраста, включая детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема (однократно в сутки, перед сном) и простым режимом медленной титрации, в целом хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что эффективность перампанела может быть значительно выше при раннем введении препарата в схему лечения (в ранней дополнительной терапии), на более раннем этапе течения заболевания, до формирования фармакорезистентности. Полученные результаты по параметрам эффективности существенно различались в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом. Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

Перампанел должен применяться не только при резистентных эпилепсиях, но и в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии эпилепсии, что с большой вероятностью приведет к еще более высоким показателям эффективности лечения и лучшей переносимости.

Ключевые слова: эпилепсия, перампанел, эффективность и переносимость, ранняя дополнительная терапия перампанелом

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Глухова Л.Ю. Новые возможности применения перампанела у детей. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии (обзор литературы и опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):8–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-8-32>

New possibilities of using perampanel in children. Efficacy and tolerability of perampanel in the treatment of epilepsy (literature review and experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions)

K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova, L. Yu. Glukhova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Aim. To assess the efficacy and tolerability of perampanel as an additional therapy in epilepsy patients treated in Svt. Luka's Association of medical institutions (including Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy/Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy) with a focus on the order of perampanel administration (in groups of early and late additional therapy with perampanel).

Materials and methods. This study included 270 patients aged 4 to 43 years (125 males and 145 females; 255 children and adolescents aged 4–18 years; 15 adult patients; mean age at the time of perampanel therapy initiation was 10.8 years) who received perampanel and for whom we managed to collect clinical data for at least 6 months.

The study sample included 114 patients with structural and presumably structural focal epilepsy, 120 patients with genetic and presumably genetic epilepsy (including Dravet and Angelman syndromes, Lafora disease, mutations in genes *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, chromosomal microdeletions, etc.), and 36 patients with focal epilepsy of unknown etiology. In all patients, perampanel was used as an additional antiepileptic drug (AED), primarily in combination with valproate. The next most common AEDs were carbamazepine, oxcarbazepine, vigabatrin, ethosuximide (mainly in combination with valproate), levetiracetam, and topiramate; other AEDs were used significantly less often. Drug titration was performed in accordance with recommendations (dosage increase by 2 mg each 1–2 weeks) up to the therapeutic dose of 4–12 mg/day taken before sleep. The majority of patients received perampanel at a dose of 6 mg.

Total duration of perampanel therapy varied between 4 and 11 months. Patients were divided into three groups: patients in group 1 received perampanel as a second drug in additional therapy ($n = 21$); patients in group 2 received perampanel as a third drug in additional therapy ($n = 54$); patients in group 3 received perampanel as at least fourth drug in additional therapy ($n = 195$). Groups 1 and 2 were considered as groups of early additional perampanel therapy, whereas group 3 was considered as a group of late additional perampanel therapy.

To evaluate perampanel efficacy, we measured proportions of responders (who demonstrated at least 50 % reduction seizure frequency compared to baseline, including patients in remission) and patients who achieved remission (no seizures over the last 6 months). Patients with a less than 50 % reduction in seizure frequency were considered as those with no significant effect. Patients who had no therapeutic effect or had aggravation (more frequent or severe seizures) in response to perampanel initiation or change of other AED to perampanel were considered as those with no effect or aggravation. We also assessed 6-month and 12-month retention rates. The main tolerability criteria were the number of side effects and proportion of patients who discontinued perampanel due to pronounced side effects.

Results. The overall proportion of responders was 76 % (206 out of 270); 21.4 % of patients achieved remission (58 out of 270). No significant effect was observed in 19.6 % of patients (53 out of 270), while 4 % of patients (11 out of 270) had no effect or even aggravation. In group 1 (early therapy with perampanel as a second additional drug; $n = 21$), 8 out of 21 patients (38 %) achieved an at least 6-month remission; the proportion of responders reached 95.2 % (20 out of 21), while 1 patient had no significant effect. In group 2 (early therapy with perampanel as a third additional drug; $n = 54$), there were 83 % of responders (45 out of 54) and 25.9 % patients with remission (14 out of 54); 16.7 % of patients demonstrated no significant effect (9 out of 54); none of the patients had aggravation. Cumulative analysis of the data in groups 1 and 2 (early additional therapy with perampanel; $n = 75$) showed that the proportion of responders reached 86.7 % (65 out of 75), while the proportion of patients with remission was 29.3 % (22 out of 75). Ten out of 75 patients from groups 1 and 2 (13.3 %) had no significant effect; none of the patients had aggravation. In group 3 (late additional therapy with perampanel; $n = 195$), the proportion of responders and patients with remission was 72.3 % (141 out of 195) and 18.4 % (36 out of 195), respectively. Forty-three patients in group 3 (22 %) demonstrated no significant effect; 11 patients had no effect or aggravation (5.6 %).

Thus, we observed significant differences in treatment efficacy between the groups of early and late additional perampanel therapy: 29.3 % vs 18.4 % of patients with remission and 86.7 % vs 72.3 % of responders in early and late therapy groups, respectively.

Although perampanel was initiated late in the majority of patients (as forth or subsequent AED used) due to the existing recommendations and, therefore, groups of early and late additional therapy differed significantly in the number of patients, our findings predict a significant increase in perampanel efficacy if it is initiated as an early additional therapy.

Of note, despite the fact that the majority of patients started to receive perampanel late, the overall perampanel efficacy was relatively high as demonstrated by 76 % of responders and 21.4 % of patients with remission.

Perampanel was characterized by good tolerability, which did not differ between the groups. A total of 129 out of 270 patients (47.8 %) reported side effects, most of them were mild or moderate. Importantly, 80 cases of side effects were considered desirable, including improved sleep (sedative effect of perampanel in combination with taking the drug before bedtime) and decreased muscle tone (45 % of parents of children with cerebral palsy reported decreased spastic hypertension in their children). The most common side effects included drowsiness, lethargy, decreased muscle tone, dizziness, and decreased appetite. We observed no cases of pronounced cognitive impairments related to perampanel. Behavioral side effects, such as aggression, excitability, and behavioral disorders, were registered in 22 patients (8.14 %) and were considered the most problematic. In 7 patients, these side effects were mitigated by perampanel dose reduction. Perampanel was discontinued in 15 patients (5.5 %) due to behavioral side effects, including 2 patients (0.7 %) who developed psychosis and one patient (0.37 %) with panic attacks and episodes of derealization. The 6-month and 12-month perampanel retention rates were 85.2 % (230 out of 270) and 75.9 % (205 out of 270), respectively.

Conclusion. Perampanel is highly effective in patients with genetic and structural focal epilepsy, regardless of their age. Perampanel is characterized by a convenient mode of administration (once a day, before bedtime) simple slow titration mode, and is well tolerated during long-term therapy. Our results suggest that perampanel is significantly more effective if initiated early (as early additional therapy) at an earlier disease stage before the development of pharmacoresistance. We observed significant differences in perampanel efficacy between the groups of early and late therapy. We found that perampanel was highly effective in patients with some forms of genetic epilepsy. Perampanel should be used not only in patients with drug-resistant epilepsy, but also as an additional drug in comprehensive therapy, which will lead to an improved treatment efficacy and better tolerability.

Keywords: epilepsy, perampanel, efficacy and tolerability, early additional therapy with perampanel

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Glukhova L.Yu. New possibilities of using perampanel in children. Efficacy and tolerability of perampanel in the treatment of epilepsy (literature review and experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024; 19(3):8–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-8-32>

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами (ФП) [32, 33]. В этих случаях особое значение имеет создание антиэпилептических препаратов (АЭП) с новыми, принципиально иными, механизмами действия, а также рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами [19, 20, 32, 33].

Примерно у 50 % пациентов с эпилепсией инициальная терапия АЭП не позволяет достигнуть стойкой ремиссии приступов [19]. Дальнейшая тактика у данных пациентов заключается в переходе на альтернативную монотерапию или в добавлении второго препарата, и в настоящее время отсутствуют четкие доказательства преимущества одной из этих стратегий перед другой [14, 43].

Перампанел (Файкомпа®, ООО «Эйсай») – АЭП, имеющий принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличающийся от других АЭП: это мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата постсинаптических мембран нейронов

на уровне неокортекса и в гиппокампе. Перампанел – первый и единственный на данный момент АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе) и опосредованное глутаматом возбуждение в центральной нервной системе. Глутамат играет важную роль в генерации и распространении эпилептиформной активности [15]. Подобный ингибирующий эффект на рецепторы глутамата приводит к уменьшению нейрональной возбудимости [23, 26].

Фармакокинетические параметры. Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем первичного окисления с последующей глюкуронизацией. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, также может участвовать CYP3A52. В терапевтической концентрации перампанел не оказывает ингибирующего или индуцирующего влияния на основные изоэнзимы CYP или UGT, однако оказывает слабый ингибирующий эффект на CYP2C8, UGT1A9 и слабый индуцирующий эффект на CYP2B6 и CYP3A4/5. Примерно 2 % перампанела выводится в неизменном виде с мочой. Пиковая концентрация

в плазме достигается через 0,25–2,0 ч после приема препарата [23, 38, 39].

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела с другими АЭП и препаратами других групп [38]. Мощные индукторы CYP3A4 способны ускорять метаболизм перампанела: фенитоин и окскарбазепин могут увеличивать клиренс препарата примерно в 2 раза, что приводит к снижению среднего показателя площади под кривой (AUC) на 50 %; карбамазепин – примерно в 3 раза, что приводит к снижению средних показателей C_{max} и AUC на 26 и 67 % соответственно, средний период полувыведения уменьшается до 25 ч, возможно снижение плазменной концентрации перампанела на 2/3 (в исследованиях на здоровых добровольцах); топирамат – примерно на 20 %, что приводит к снижению среднего показателя AUC на 20 %. Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина и вальпроевой кислоты не более чем на 10 %, мидазолама – на 13 %. Клиренс окскарбазепина может уменьшаться на 26 %, при этом средняя плазменная концентрация увеличилась на 35 % при совместном применении с перампанелом. Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [38].

В связи с тем, что индукторы (фенитоин, окскарбазепин, карбамазепин и в меньшей степени топирамат) ферментов печени могут влиять на фармакокинетику перампанела и изменять (снижать) его концентрацию в крови, для повышения эффективности лечения перампанелом может потребоваться коррекция дозы в зависимости от сопутствующих АЭП. Это очень важно учитывать в связи с тем, что в настоящее время перампанел зарегистрирован как препарат для дополнительной терапии. Согласно общей характеристике лекарственного препарата Файкомпа®, вальпроевая кислота не влияет на уровень концентрации перампанела, а перампанел снижает уровень концентрации вальпроевой кислоты менее чем на 10 % [9].

В табл. 1 представлены данные лекарственных взаимодействий перампанела по результатам популяционного фармакокинетического анализа 20 исследований фазы I на здоровых добровольцах при приеме препарата Файкомпа® в дозе до 36 мг, а также 1 исследования фазы II и 6 исследований фазы III у детей, подростков и взрослых пациентов с ФП или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП) при приеме препарата Файкомпа® в однократной суточной дозе до 16 мг [9].

Показания к применению. Перампанел (Файкомпа®) был одобрен для лечения эпилепсии в США и странах Европы в 2012 г. [27, 44]. В 2013 г. препарат был лицензирован в России для дополнительной те-

рапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. С 29.06.2015 введено новое показание для перампанела: применение в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) [2].

С 07.12.2020 в России перампанел был одобрен для применения у детей в возрасте от 4 лет и старше (с массой тела от 30 кг) в политерапии фокальных и вторично-генерализованных приступов и в политерапии ГТКП у детей в возрасте от 7 лет и старше (с массой тела от 30 кг) с ИГЭ [9]. 23 мая 2024 г. компания «Эйсай» расширила перечень лекарственных форм для препарата Файкомпа® (перампанел), зарегистрировав суспензию для приема внутрь (0,5 мг/мл – 340 мл). В связи с регистрацией суспензии было снято ограничение по массе тела пациентов. Таким образом, в настоящее время значительно расширяются возможности применения перампанела у детей.

Терапевтические дозы и схема титрации (для таблетированной формы перампанела). Препарат выпускается и доступен в России в форме таблеток, содержащих 2, 4, 6 и 8 мг действующего вещества. Важным преимуществом является прием препарата 1 раз в сутки вечером перед сном. Период полувыведения, согласно общей характеристике лекарственного препарата, составляет в среднем 105 ч, это позволяет принимать препарат 1 раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии).

Прием перампанела в таблетках следует начинать с дозы 2 мг/сут. Доза может быть увеличена до 4–12 мг/сут в зависимости от клинического ответа и переносимости. Титрация перампанела должна осуществляться с шагом не чаще 2 мг в неделю у пациентов, одновременно принимающих индукторы ферментов печени, и с шагом не чаще 2 мг в 2 нед у пациентов, не принимающих АЭП-индукторы.

Краткий обзор клинических исследований перампанела. Эффективность и переносимость перампанела при резистентных к медикаментозной терапии ФП была доказана в клинических исследованиях III фазы [24, 28, 31, 41]. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата в дозе от 4 до 12 мг/сут достоверно снижает частоту ФП у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости. Открытые обсервационные российские и зарубежные исследования и исследования длительной терапии также продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта [1, 4, 6, 8, 11, 12].

Таблица 1. Лекарственные взаимодействия перампанела. Влияние антиэпилептических препаратов на клиренс перампанела [9]

Table 1. Drug interactions with perampanel. Effect of antiepileptic drugs on the perampanel clearance [9]

Совместно применяемый антиэпилептический препарат Co-administered antiepileptic drugs	Влияние антиэпилептического препарата на концентрацию препарата Файкомпа® Effect of the antiepileptic drug on the concentration of Fycompa®	Влияние препарата Файкомпа® на концентрацию антиэпилептического препарата Effect of Fycompa® on the concentration of the antiepileptic drug
Карбамазепин Carbamazepine	Снижение в 3 раза Three-fold decrease	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Клобазам Klobazam	Не влияет No effect	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Клоназепам Clonazepam	Не влияет No effect	Не влияет No effect
Ламотриджин Lamotrigine	Не влияет No effect	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Леветирацетам Levetiracetam	Не влияет No effect	Не влияет No effect
Оскарбазепин Oxcarbazepine	Снижение в 2 раза Two-fold decrease	Увеличение на 35 %* 35 % increase*
Фенобарбитал Phenobarbital	Снижение на 20 % 20 % decrease	Не влияет No effect
Фенитоин Phenytoin	Снижение в 2 раза Two-fold decrease	Не влияет No effect
Топирамат Topiramate	Снижение на 20 % 20 % decrease	Не влияет No effect
Вальпроат Valproate	Не влияет No effect	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Зонисамид Zonisamide	Не влияет No effect	Не влияет No effect

*Без учета активного метаболита моногидрокарбамазепина.

*Without considering the active metabolite of monohydroxycarbamazepine.

Эффективность и переносимость перампанела у детей в возрасте от 4 лет. Показания к применению перампанела у детей и подростков были расширены на основании результатов рандомизированных клинических исследований, показавших эффективность и благоприятные параметры переносимости перампанела в этой возрастной группе.

J. E. Pina-Garza и соавт. (2020) опубликовали результаты post-hoc-анализа 6 рандомизированных двойных слепых исследований II и III фазы, оценивающих эффективность и безопасность дополнительной терапии перампанелом (в дозе 2–12 мг/сут) у подростков в возрасте от 12 до 17 лет с резистентными ФП с вторичной генерализацией или без нее либо ПГТКП. В исследование были включены данные, полученные у подростков, участвовавших в клинических исследованиях 304 (NCT00699972), 305 (NCT00699582), 306 (NCT00700310), 335 (NCT01618695),

235 (NCT01161524), 332 (NCT01393743). Параметры оценки эффективности (в зависимости от типа приступов) включали медиану процентного изменения частоты приступов через 28 дней от исходного уровня (от начала приема препарата) и долю пациентов, достигших ремиссии. Параметры оценки безопасности лечения (для всех типов приступов в целом) включали мониторинг связанных с лечением ПЭ.

В анализ безопасности терапии были включены 372 пациента подросткового возраста (114 получали плацебо, 258 — перампанел). Полный анализ данных включал 346 пациентов с ФП (плацебо — 103, перампанел — 243), из которых у 125 возникали вторично-генерализованные приступы до начала терапии исследуемым препаратом (на исходном уровне) (плацебо — 37, перампанел — 88) и у 22 — ПГТКП (плацебо — 9, перампанел — 13). По сравнению с плацебо при приеме перампанела в дозе 8 и 12 мг/сут было получено

более высокое значение медианы редукции частоты приступов через 28 дней лечения для ФП (18,0 % против 35,9 и 53,8 %; $p < 0,01$) и вторично-генерализованных приступов (24,4 % против 72,8 % ($p < 0,001$) и 57,8 % ($p < 0,01$)), а также зарегистрирована большая доля пациентов, достигших ремиссии (ФП: 7,8 % против 13,2 и 11,8 % (статистически не значимо); вторично-генерализованные приступы: 8,1 % против 40,7 % ($p < 0,001$) и 41,7 % ($p < 0,01$)). В отношении ПГТКП по сравнению с плацебо перампанел в дозе 8 мг/сут также ассоциировался с более высоким показателем медианы редукции частоты приступов через 28 дней (29,8 % — плацебо, 88,0 % — перампанел) и большей долей пациентов, достигших ремиссии (11,1 % против 23,1 %). Связанные с лечением ПЭ были зарегистрированы у 76 (66,7 %) пациентов, получавших плацебо, и у 192 (74,4 %) пациентов, получавших перампанел (наиболее частые ПЭ: головокружение, сонливость, головная боль и назофарингит). Серьезные связанные с лечением ПЭ зарегистрированы у 5 (4,4 %) пациентов, получавших плацебо, и у 11 (4,3 %) пациентов, получавших перампанел.

Результаты анализа показали, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и в целом хорошо переносится у пациентов подросткового возраста с фокальными, вторично-генерализованными приступами или ПГТКП и представляет собой перспективный метод лечения у подростков с неконтролируемыми приступами.

Целью проведенного в Корее многоцентрового исследования Real-Life Effectiveness and Tolerability of Perampanel in Pediatric Patients Aged 4 Years or Older with Epilepsy [27] было определение эффективности и переносимости длительного лечения перампанелом в поли-терапии у детей с эпилепсией в возрасте с 4 лет и старше в условиях реальной клинической практики, а также выявление факторов, влияющих на терапевтический ответ. Проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование с участием эпилептологических центров для детей при 4 национальных университетах Кореи. В исследование было включено 220 детей, подростков и молодых взрослых (117 — мужского пола, 103 — женского пола) в возрасте от 4 до 20 лет. Выделены 2 группы пациентов: 4–16 ($n = 119$) и 17–20 ($n = 91$) лет. У большинства пациентов (84 %) диагностированы резистентные формы эпилепсии. Продолжительность терапии перампанелом составила в среднем $11,5 \pm 6,9$ мес, стартовая доза перампанела — $2,0 \pm 0,2$ мг/сут, терапевтическая доза — $5,5 \pm 2,8$ мг/сут. Доля пациентов с высоким эффектом лечения составила 43,6 % (без существенных различий в 2 группах), ремиссия достигнута у 17,7 %. По результатам исследования авторы выделили факторы, определяющие хороший терапевтический ответ на перампанел у детей: 1) нормальный ин-

теллект; 2) небольшое число сопутствующих АЭП; 3) низкая частота приступов до начала лечения перампанелом. ПЭ выявлены у 88 (40 %) пациентов, возникли на фоне приема препарата в дозе $5,3 \pm 3,2$ мг/сут, почти во всех случаях были легкими и прошли при снижении дозы или отмене перампанела. Среди чаще встречающихся ПЭ отмечены сонливость (наиболее часто), головокружение, атаксия, агрессия, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, тошнота и рвота. Сонливость чаще встречалась у детей, чем у подростков и взрослых, и в целом была наиболее частым ПЭ. Далее по частоте встречаемости следовали головокружение, атаксия, агрессия, гнев, злость, раздражительность, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, ухудшение когнитивных функций, тошнота и рвота. Зарегистрирован 1 случай суицидальной попытки у пациентки 16 лет (прежде у данной больной не было суицидальных попыток, однако ранее она была консультирована психиатром, страдала тревожным расстройством и нарушением импульсивного контроля). Показатель удержания на терапии через 3, 6 и 12 мес составил 85,0; 71,8 и 50,5 % соответственно. Авторы сделали выводы о том, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и хорошо переносится у пациентов с эпилепсией в возрасте от 4 лет и старше.

В 2021 г. мы опубликовали результаты наблюдения 136 пациентов (4–18 лет; 75 — мужского пола и 61 — женского пола), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в нашем Институте. Эти пациенты также включены в результаты нашего последнего анализа, опубликованного в данной статье. Пациенты были разделены на 2 группы: дети (4–11 лет, $n = 105$) и подростки (12–18 лет, $n = 31$). Этиология эпилепсии включала следующие категории: структурная фокальная эпилепсия — 60 пациентов, генетическая эпилепсия — 61 пациент, фокальная эпилепсия неустановленной этиологии — 12 пациентов, идиопатическая эпилепсия — 3 пациента. Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного АЭП, часто в комбинации с вальпроатом. Результаты были представлены по 2 возрастным категориям. У детей (4–11 лет, $n = 105$) ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, эффективность ≥ 50 % — у 55 (52,4 %) пациентов, снижение частоты приступов < 50 % или отсутствие эффекта — у 17 (16,2 %) пациентов, аггравация приступов — у 4 (3,8 %) пациентов. Таким образом, в целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) из 105 пациентов. По субъективной оценке родителей, в 23 случаях на фоне уменьшения частоты приступов

у детей были отмечены улучшение развития, приобретение новых навыков (из 67 детей с когнитивными нарушениями — 34 %). У 8 детей, ранее страдавших нарушением ночного сна (трудности засыпания, беспокойный сон, частые пробуждения), по субъективной оценке родителей, было отмечено улучшение сна. У подростков ($n = 31$) ремиссия приступов была достигнута в 9 (29 %) случаях, эффективность ≥ 50 % — у 15 (48,4 %) пациентов, снижение частоты приступов < 50 % или отсутствие эффекта — у 6 (19,4 %) пациентов, аггравация приступов — у 1 (3,2 %) пациента. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) из 31 пациента. Эффективность перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет, $n = 136$) (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) была продемонстрирована у 108 (79,4 %) из 136 пациентов. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 38 (27,9 %) из 136. Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме или значительной редукции индекса эпилептиформной активности у 38 из 112 прошедших контрольное электроэнцефалографическое исследование пациентов (более чем в 1/3 случаев). ПЭ зарегистрированы у 41 (30,1 %) из 136 пациентов. Препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 15 (11 %) из 136 пациентов детского и подросткового возраста, преимущественно в связи с психиатрическими ПЭ (5,9 % от общего числа пациентов). Показатель удержания на терапии перампанелом > 12 мес в общей группе детей и подростков составил 107 (78,7 %) из 136. Таким образом, в рамках промежуточного анализа мы сделали выводы о высокой эффективности и хорошей переносимости перампанела при генетической и структурной фокальной эпилепсии у детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема и медленной титрацией, хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что перампанел также эффективен у детей до 12 лет, в том числе в низкой дозе 2–4 мг/сут, хорошо переносится в этой возрастной группе и удобно дозируется. Полученные результаты по параметрам эффективности и переносимости существенно не различались у детей и подростков. Наши результаты продемонстрировали эффективность перампанела у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

В 2022 г. большой группой российских авторов [11] были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики, включавшие 106 детей 4–18 лет, получавших перампанел в составе комбинированной терапии эпилепсии в 18 различных российских центрах.

Анализировались частота приступов в 1–3-й месяц, через 6 и 12 мес лечения, наличие и тип нежелательных явлений (НЯ). Основными оцениваемыми параметрами эффективности были купирование приступов и значимое (≥ 50 %) снижение частоты приступов, все остальные случаи (< 50 % снижение или отсутствие изменений частоты приступов, учащение приступов) считались отсутствием эффекта. Оцениваемыми параметрами безопасности были доля пациентов с наличием или отсутствием НЯ, частота отмены перампанела из-за НЯ. Для сравнения было выделено 3 возрастные группы: дети 4–6, 7–11 и 12–17 лет. Эффективность применения перампанела составила 69 % (23,6 % — купирование приступов, 45,3 % — снижение частоты приступов на ≥ 50 %). При этом средняя продолжительность наблюдения эффекта составила $7,3 \pm 4,1$ мес. Не выявлено достоверной разницы в эффективности между возрастными группами. Однако несколько большая эффективность перампанела отмечалась в группе подростков: отсутствие эффекта в виде купирования или значимого снижения частоты приступов отмечено только у 25,5 % против 40 % у детей 4–11 лет. Среди пациентов с неэффективностью аггравация приступов наблюдалась у 3,8 %. НЯ отмечались только у 23 % пациентов, при этом реже всего в группе подростков (11,8 %) и чаще всего у детей в возрасте 7–11 лет (40 %). Наиболее частым НЯ была заторможенность и/или сонливость. Отмена перампанела из-за НЯ потребовалась в 7,6 % случаев. Авторы сделали выводы о том, что перампанел в повседневной клинической практике продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость у детей с 4 лет и подростков с парциальными (фокальными) и вторично-генерализованными приступами. Возникающие НЯ не являлись серьезными и крайне редко приводили к отмене препарата. Результаты сопоставимы с результатами исследований III фазы и предыдущими наблюдениями в условиях повседневной практики.

Исследование А. Trigg и соавт. (2021) показало высокое качество жизни у детей с фокальными приступами и первично-генерализованными судорожными приступами, получающих перампанел в дополнительной терапии.

Новые возможности применения перампанела у детей. Ограничением для терапии перампанелом в детском возрасте являлся не только возраст от 4 лет, но и масса тела ребенка (от 30 кг). Эти ограничения значительно снижали возможности применения перампанела в педиатрической популяции. Практические врачи часто встречаются с необходимостью выбора АЭП у детей от 4 лет, имеющих массу тела < 30 кг. Очень важным решением этой проблемы становится возможность применения перампанела в форме оральной суспензии

(0,5 мг/мл), которая одобрена для применения у детей с массой тела также и менее 30 кг и предоставляет широкие возможности для более медленной титрации и более точного подбора дозы. Удобство данной лекарственной формы заключается также и в том, что при сохранении однократного в сутки режима дозирования (связанного с длительным периодом полувыведения перампанела) она может применяться у больных, испытывающих затруднения при проглатывании таблеток (в то время как таблетки перампанела не рекомендуются делить и размельчать).

Биоэквивалентность таблетированной формы и суспензии перампанела была подтверждена в ходе клинического исследования 048 фазы I (NCT02279485) [34]. Участвующие в исследовании здоровые добровольцы (в возрасте 18–55 лет) были рандомизированы для приема препарата до ($n = 50$) или после еды ($n = 50$); все участники однократно получали перампанел в дозе 12 мг в форме оральной суспензии и в таблетированной форме, с интервалом 6 нед между введением 2 разных лекарственных форм препарата. Биоэквивалентность оценивалась на основании сравнения основных фармакокинетических параметров: максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой концентрация – время ($AUC_{(0-t)}$). Препараты считались биоэквивалентными, если различия данных параметров не выходили за пределы 80–125 %.

Результаты исследования показали, что таблетированная и жидкая форма перампанела биоэквивалентны при однократном введении до приема пищи. При введении препарата после еды C_{max} была ниже для суспензии, чем для таблеток (однако эти различия были расценены как клинически незначимые). Таким образом, независимо от приема пищи, 2 лекарственных формы перампанела являются биоэквивалентными и взаимозаменяемыми.

У пациентов от 4 лет с парциальными приступами с вторично-генерализованными приступами или без них, у пациентов от 7 лет с ПГТКП и массой тела от 30 кг, а также у подростков и взрослых схема титрации перампанела в суспензии близка к аналогичной для таблетированной формы. Прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 2 мг/сут (4 мл/сут). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (4 мл) (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы от 4 мг/сут (8 мл/сут) до 8 мг/сут (16 мл/сут). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сут (16 мл/сут) возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сут (24 мл/сут) с шагом 2 мг/сут (4 мл/сут) (табл. 2, 3).

Однако данная лекарственная форма позволяет применять перампанел также у пациентов с массой тела от 20 до <30 кг и даже <20 кг (от 4 лет с парциаль-

ными приступами с вторичной генерализацией или без нее и от 7 лет с ПГТКП), и схема титрации в данных случаях принципиально отличается.

У детей в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела 20 кг и <30 кг прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 1 мг/сут (2 мл/сут). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2 мл/сут) (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата), до поддерживающей дозы от 4 мг/сут (8 мл/сут) до 6 мг/сут (12 мл/сут). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 6 мг/сут (12 мл/сут) возможно дальнейшее повышение дозы до 8 мг/сут (16 мл/сут) с шагом 1 мг/сут (2 мл/сут).

У детей в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела <20 кг прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 1 мг/сут (2 мл/сут). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2 мл/сут) (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы от 2 мг/сут (4 мл/сут) до 4 мг/сут (8 мл/сут). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 4 мг/сут (8 мл/сут) возможно дальнейшее повышение дозы до 6 мг/сут (12 мл/сут) с шагом 0,5 мг/сут (1 мл/сут).

Таким образом, для детей от 4 лет с массой тела от 20 до <30 кг рекомендуемая поддерживающая доза перампанела составляет 4–6 мг/сут, а максимальная доза перампанела – 8 мг/сут; для детей с массой тела <20 кг рекомендуемая поддерживающая доза перампанела составляет 2–4 мг/сут, а максимальная доза – 6 мг/сут; для детей с массой тела от 30 кг (а также для подростков и взрослых) поддерживающая доза перампанела составляет 4–8 мг/сут и может быть увеличена в зависимости от эффективности и переносимости препарата максимально до 8–12 мг/сут.

Во всех перечисленных категориях (с различным возрастом и массой тела) для пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с 2-недельными интервалами. У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем 1 раз в неделю.

В 2020 г. были опубликованы результаты исследования 311 (NCT02849626) – глобального открытого многоцентрового несравнительного исследования, оценивающего безопасность, переносимость, фармакокинетику и соотношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров при однократном

Таблица 2. Режим дозирования и способ применения перампанела в форме суспензии в зависимости от возраста и массы тела пациентов с парциальными приступами

Table 2. Dosage regimen of perampanel suspension depending on the age and body weight of patients with partial seizures

Показатель Parameter	Взрослый/подросток (от 12 лет) Adult/adolescent (aged 12 years and older)	Дети (от 4 до 11 лет) с массой тела Children (aged 4 to 11 years) with body weight		
		≥30 кг ≥30 kg	от 20 до <30 кг between 20 and <30 kg	<20 кг <20 kg
Рекомендуемая начальная доза Recommended initial dose	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая поддерживающая доза Recommended maintenance dose	4–8 мг/сут (8–16 мл/сут) 4–8 mg/day (8–16 ml/day)	4–8 мг/сут (8–16 мл/сут) 4–8 mg/day (8–16 ml/day)	4–6 мг/сут (8–12 мл/сут) 4–6 mg/day (8–12 ml/day)	2–4 мг/сут (4–8 мл/сут) 2–4 mg/day (4–8 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	0,5 мг/сут (1 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 0.5 mg/day (1 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая максимальная доза Recommended maximum dose	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	8 мг/сут (16 мл/сут) 8 mg/day (16 ml/day)	6 мг/сут (12 мл/сут) 6 mg/day (12 ml/day)

Таблица 3. Режим дозирования и способ применения перампанела в форме суспензии в зависимости от возраста и массы тела пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами

Table 3. Dosage regimen of perampanel suspension depending on the age and body weight of patients with primary generalized tonic-clonic seizures

Показатель Parameter	Взрослый/подросток (от 12 лет) Adult/adolescent (aged 12 years and older)	Дети (от 7 до 11 лет) с массой тела Children (aged 7 to 11 years) with body weight		
		≥30 кг ≥30 kg	от 20 до <30 кг between 20 and <30 kg	<20 кг <20 kg
Рекомендуемая начальная доза Recommended initial dose	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая поддерживающая доза Recommended maintenance dose	До 8 мг/сут (до 16 мл/сут) Up to 8 mg/day (up to 16 ml/day)	4–8 мг/сут (8–16 мл/сут) 4–8 mg/day (8–16 ml/day)	4–6 мг/сут (8–12 мл/сут) 4–6 mg/day (8–12 ml/day)	2–4 мг/сут (4–8 мл/сут) 2–4 mg/day (4–8 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	0,5 мг/сут (1 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 0.5 mg/day (1 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая максимальная доза Recommended maximum dose	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	8 мг/сут (16 мл/сут) 8 mg/day (16 ml/day)	6 мг/сут (12 мл/сут) 6 mg/day (12 ml/day)

в сутки применении оральной суспензии перампанела (0,5 мг/мл) в дополнительной терапии у пациентов детского возраста (от 4 до <12 лет) с ФП в сочетании с ФП с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) или без них либо ГТКП [22]. Основное исследование 311 включало 4-недельный период до начала терапии перампанелом (скрининг/исходный уровень) с последующим 23-недельным периодом терапии (11-недельная титрация; 12-недельная фаза поддерживающей терапии) и 4-недельный период катамнестического наблюдения. Конечные точки (основные параметры оценки) включали оценку безопасности/переносимости (первичная конечная точка), средний процент изменения частоты приступов за 28 дней (период терапии) по сравнению с исходным уровнем и долю респондеров со снижением частоты приступов не менее чем на 50 %, а также долю пациентов, достигших ремиссии (период поддерживающей терапии). Пациенты были стратифицированы по возрасту (от 4 до <7; от 7 до <12 лет) и в зависимости от сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. В исследование было включено 180 пациентов (с ФП — 149; с ФП с трансформацией в БТКП — 54; с ГТКП — 31). Основное исследование завершили 146 (81 %) пациентов. Наиболее частой причиной выбывания из исследования были ПЭ ($n = 14$ (8 %)). Средняя суточная доза перампанела составила $7,0 (\pm 2,6)$ мг/сут, средняя продолжительность приема перампанела — $22,9 (\pm 2,0)$ нед.

Общая частота НЯ, возникших после начала лечения (89 %), была сходной у пациентов с ФП (в сочетании с ФП с трансформацией в БТКП или без них) и ГТКП. НЯ привели к досрочному прекращению лечения лишь у 9 % из них. 66,7 % НЯ расценивались как связанные с приемом перампанела, и более чем в 90 % случаев они были легкой или умеренной степени тяжести. Наиболее частые связанные с лечением побочные эффекты включали сонливость (26 %) и назофарингит (19 %). На фоне лечения отсутствовали клинически значимые изменения когнитивных функций, лабораторных показателей, показателей электрокардиограммы и жизненно важных функций.

Средний процент редукции частоты приступов через 28 дней от начала лечения составил 40 % (ФП), 59 % (БТКП) и 69 % (ГТКП). Доля респондеров с 50 % снижением частоты приступов и доля пациентов, достигших ремиссии, составили: при ФП — 47 и 12 %; при БТКП — 65 и 19 %; при ГТКП — 64 и 55 % соответственно. Улучшение терапевтического ответа/уменьшение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем не зависели от возраста и сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. Результаты основного исследования 311 показали,

что дополнительная терапия перампанелом в суспензии для перорального применения безопасна, хорошо переносится и эффективна у детей от 4 до <12 лет с ФП (с БТКП или без них) или ГТКП. При этом контроль приступов наблюдался в отношении всех типов приступов, во всех возрастных группах и независимо от применения сопутствующих фермент-индуцирующих АЭП. Важно отметить, что результаты исследования показали отсутствие значительных изменений когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем через 23 нед дополнительной терапии перампанелом, согласно измерениям по шкале ABNAS. Также не было отмечено клинически значимых изменений значений лабораторных показателей, основных показателей электрокардиограммы к 23-й неделе по сравнению с исходным периодом [22].

R. Flamini и соавт. (2020) опубликовали данные анализа эффективности и безопасности длительной (продолжительностью 1 год) дополнительной терапии перампанелом у детей, принимавших участие в исследовании 311. В анализ были включены кумулятивные данные всех пациентов, участвовавших в основном исследовании (23-недельная терапия) и продолженной фазе А (52-недельный период терапии). Оценивались частота связанных с лечением ПЭ, средний процент изменения частоты приступов за 28 дней по сравнению с исходным уровнем, а также доля пациентов-респондеров с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 %. Из 180 пациентов, включенных в основное исследование (с ФП — 149; с ФП с трансформацией в БТКП — 54; с ГТКП — 31), 136 пациентов перешли в фазу продолженной терапии А. Из них 14 выбыли из исследования продолженной терапии А, при этом основными причинами отмены препарата были ПЭ в 3,7 % случаев и недостаточная эффективность в 2,9 % случаев. До введения перампанела 55,6 % пациентов получали 2 сопутствующих АЭП. Связанные с лечением НЯ были зарегистрированы у 162 (90,0 %) пациентов, из них наиболее часто встречалась сонливость (27,2 %). Средний процент уменьшения частоты ФП, БТКП и ГТКП в период 1–13 нед терапии составил 43,0; 57,9 и 79,3 % соответственно; эти показатели сохранялись в период 40–52 нед терапии у 69,4; 73,8 и 100 % пациентов соответственно. Показатели ремиссии ФП, БТКП и ГТКП в период 40–52 нед терапии составили 13,0; 24,4 и 38,5 % соответственно. Проведенное исследование показало, что длительная дополнительная терапия перампанелом у детей от 4 до 12 лет с ФП, БТКП или ГТКП эффективна, безопасна и в целом хорошо переносится.

Безусловно, внедрение оральной суспензии перампанела в широкую клиническую практику позволит решить целый ряд проблем, ранее остающихся нерешенными, и повысить качество жизни пациентов с эпилепсией.

Преимущество перампанела в ранней дополнительной терапии. Перампанел относится к АЭП, зарегистрированным для дополнительной терапии различных типов эпилептических приступов, поэтому на практике препарат вводится в схему лечения уже после констатации факта неэффективности целого ряда АЭП и признания конкретного случая резистентным к терапии АЭП. Поэтому во многих случаях оценка эффективности перампанела проводится в группе наиболее тяжелых пациентов с уже сформировавшейся фармакорезистентностью, что не позволяет в полной мере раскрыть потенциал эффективности АЭП. Иными словами, эффективность перампанела оценивается у пациентов с уже признанной неэффективностью большинства других АЭП. В настоящее время появляются работы, нацеленные на выяснение вопроса, повышается ли эффективность перампанела при его более раннем назначении в качестве дополнительного препарата, на том этапе, когда фармакорезистентность еще не сформировалась. Недавно проведенное исследование В. J. Steinhoff и соавт. (2024) позволяет утвердительно ответить на этот вопрос. Авторы из Германии представляют промежуточные результаты исследования PERPRISE (исследование 509; NCT04202159), оценивающего эффективность перампанела в дополнительной терапии у взрослых пациентов (≥ 18 лет) с фокальной эпилепсией или ИГЭ (с БТКП или ГТКП). Перампанел применялся в дуотерапии, в сочетании с 1 другим АЭП; при этом либо перампанел был добавлен к базовому АЭП (в качестве первой дополнительной терапии), либо проводилась замена ранее введенного дополнительного АЭП на перампанел. PERPRISE — это продолжающееся в настоящее время 12-месячное многоцентровое проспективное наблюдательное неинтервенционное изучение перампанела в условиях реальной клинической практики в Германии. Промежуточный анализ включал первых 100 пациентов, которые начали лечение перампанелом и продолжили или прекратили его до первого 6-месячного визита. Перампанел был добавлен к схеме АЭП ($n = 43$ (43,0 %)), или была проведена замена одного из АЭП на перампанел ($n = 55$ (55,0 %)); в 2 случаях данные о том, в какую из 2 этих групп относится пациент, отсутствовали. Показатель удержания на терапии в течение 6 мес составил 78,0 % (при добавлении перампанела — 83,7 %; при замене одного АЭП на перампанел — 72,7 %). В общей группе через 6 мес лечения ремиссия приступов (БТКП или ГТКП) составила 58,8 % (при добавлении перампанела — 72,2 %; при замене одного АЭП на перампанел — 47,9 %), доля респондеров (с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 %) — 82,6 % (при добавлении перампанела — 89,2 %; при замене одного АЭП на перампанел — 76,6 %). Важно отметить, что показатели

удержания на терапии и эффективности препарата были выше, если перампанел применялся в ранней дополнительной терапии по сравнению с поздней дополнительной терапией. Связанные с лечением НЯ были зарегистрированы у 48 (48,0 %) пациентов; из них чаще встречались головокружение ($n = 9$), усталость ($n = 7$) и раздражительность ($n = 7$). В 16 (16,0 %) случаях перампанел был отменен в связи с НЯ.

Сходные данные были получены и в более ранних исследованиях последних лет.

J. Abril Jaramillo и соавт. (2020) опубликовали результаты первого наблюдательного проспективного, проведенного в Испании, исследования в рутинной клинической практике по оценке эффективности и безопасности ранней дополнительной терапии перампанелом на протяжении 12 мес у пациентов с фокальными формами эпилепсии (исследование PERADON). Параметром эффективности была доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % за последние 3 мес по сравнению с исходным уровнем). Оценка эффективности проводилась через 6 и 12 мес лечения перампанелом. В исследовании участвовало 113 пациентов (средний возраст — 40,3 года, 51,3 % пациентов мужского пола) с ФП, получавших перампанел в качестве ранней дополнительной терапии (1-я дополнительная терапия — 37,2 %, 2-я дополнительная терапия — 62,8 %); средняя длительность лечения — 11 мес, средняя доза перампанела — 6,3 мг/сут. Через 6 мес лечения доля респондеров и частота ремиссии составили 50,4 и 20,4 %, через 12 мес лечения — 68,1 и 26,5 % соответственно. Показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес терапии составил 83,2 и 80,5 % соответственно. Доля пациентов, достигших ремиссии через 12 мес лечения, была значительно выше ($p = 0,033$), если перампанел назначался в качестве первой дополнительной терапии по сравнению со второй дополнительной терапией. Число сопутствующих АЭП достоверно уменьшилось через 6 и 12 мес лечения по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,001$). У 23,9 % пациентов к концу периода наблюдения схема терапии была упрощена.

Таким образом, перампанел продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности при применении в средней суточной дозе 6 мг/сут вне зависимости от комбинации с другими АЭП. НЯ были слабо- или средневыражены, зарегистрированы у 30,1 % пациентов, при этом наиболее частыми НЯ были раздражительность (8 %) и головокружение (7,1 %).

Е. Santamarina и соавт. (2020) продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость перампанела при его применении в качестве первой дополнительной терапии у 149 пациентов старше 12 лет с фокальной эпилепсией и ИГЭ, которые находились

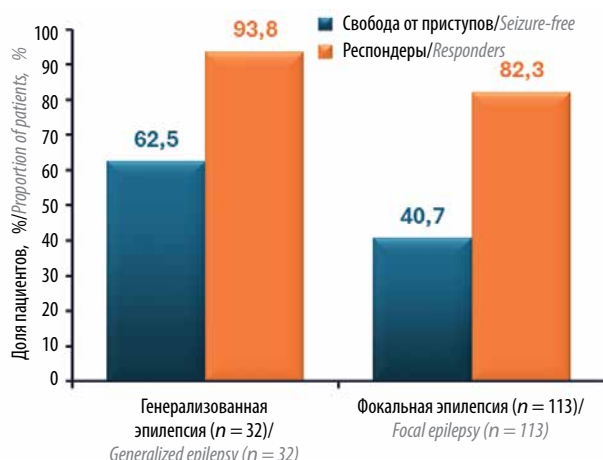


Рис. 1. Эффективность перампанела в качестве первой дополнительной терапии в комбинации с различными антиэпилептическими препаратами [42]

Fig. 1. Efficacy of perampanel as the first-line additional therapy in combination with other antiepileptic drugs [42]

под наблюдением в течение 12 мес после начала применения перампанела. Удержание на терапии в течение 12 мес составило 85,2 % пациентов, средняя доза перампанела — 6,2 мг/сут. Через 12 мес лечения у 45,6 % пациентов была достигнута ремиссия, и доля респондеров с уменьшением частоты приступов не менее 50 % составила 84,6 %. Значительная разница по доле пациентов, достигших свободы от приступов, но не по доле респондеров наблюдалась между пациентами с ИГЭ и пациентами с фокальной эпилепсией. Важно отметить, что перампанел демонстрировал сопоставимую переносимость независимо от типа сопутствующих АЭП (рис. 1) [42].

Авторы мультицентрового испанского исследования по применению перампанела при ИГЭ с включением 149 пациентов также сделали вывод о том, что эффективность перампанела достоверно выше, когда он добавляется к базовому АЭП раньше (V. Villanueva и соавт., 2018).

В 2021 г. в BioMed Central Neurology вышла статья по итогам Консенсуса итальянских экспертов о раннем применении перампанела в дополнительной терапии. Целью исследования было установить, подходит ли перампанел для первого дополнительного использования. Для оценки использовался Дельфийский метод (метод экспертной оценки, основанный на принципах заочности, анонимности, структурирования потока информации, позволяющий получить обобщенное мнение экспертов, обладающее достаточной степенью достоверности и надежности). Работа была проведена в 2 этапа: на 1-м этапе 5 ведущих экспертов сформировали список из 39 утверждений, требовавших оцен-

ки. На 2-м этапе эти утверждения были оценены панелью из 84 детских и взрослых неврологов. Каждому утверждению в анонимном порядке специалисты присваивали рейтинг согласия/несогласия по 9-балльной шкале. Клиническая значимость каждого утверждения оценивалась отдельно по 3-балльной шкале. В итоге консенсус был достигнут по 37 (95 %) из 39 утверждений со средней оценкой клинической значимости утверждений, равной 2 (по 3-балльной шкале). Основные положения достигнутого Консенсуса включали следующие утверждения, указывающие на преимущества перампанела как препарата первой линии в дополнительной терапии [15].

- Перампанел эффективен в качестве дополнительной терапии эпилепсии с 4 лет для купирования ФП и с 7 лет для купирования ГТКП.
- Перампанел не ухудшает течение других приступов, таких как миоклонус и абсансы.
- Применение перампанела рационально у пациентов с неуточненным типом приступов.
- Перампанел имеет уникальный механизм действия, дополняющий действие других АЭП и позволяющий сочетать его с любыми АЭП.
- Перампанел не оказывает отрицательного влияния на электрофизиологию сердца.
- Перампанел не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции.
- Перампанел не оказывает отрицательного влияния на качество сна.
- Перампанел имеет ограниченное число лекарственных взаимодействий. Нет данных о взаимодействиях, приводящих к ухудшению переносимости препарата.
- Перампанел прост в использовании в связи с применением 1 раз в день (перед ночным сном), имеет простой режим титрации и дозирования; препарат выпускается в таблетированной и жидкой формах.
- В связи с простотой и удобством применения перампанел улучшает приверженность пациентов лечению.
- Перампанел положительно влияет на качество жизни пациента и его семьи.

По совокупности характеристик перампанел может быть препаратом выбора в качестве первой дополнительной терапии [15].

Экспертами Российской противоэпилептической лиги [4] сформулирован профиль пациента с предпочтительным назначением перампанела в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии:

1. ИГЭ с наличием судорожных приступов.
2. Пациенты с фокальной эпилепсией с наличием ФП и БТКП.
3. Пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями при наличии у них генерализованных судорожных приступов в сочетании с ФП с эволюцией в БТКП или без нее.
4. Пациенты с миоклоническими формами эпилепсии в сочетании с ГТКП.
5. Пациенты, имеющие показания к назначению перампанела и страдающие когнитивными нарушениями.
6. Пациенты, имеющие показания к назначению перампанела и страдающие нарушениями сна.
7. Пациенты, имеющие показания к назначению перампанела и страдающие кардиоваскулярными нарушениями (сердечная аритмия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме) [4].

Данный профиль основан в том числе на преимуществах перампанела, таких как отсутствие влияния на сердечную проводимость и когнитивные функции.

Представляем наш опыт применения перампанела у пациентов с различными формами эпилепсии в условиях реальной клинической практики в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки.

Цель работы — анализ эффективности и переносимости перампанела в дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией, которые находились под наблюдением в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки (включая Институт детской неврологии и эпилепсии/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки), с акцентом на очередность назначения перампанела (с выделением групп ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом).

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 270 пациентов в возрасте 4–43 года (из них 125 пациентов мужского пола и 145 пациентов женского пола; 255 детей и подростков от 4 до 18 лет; 15 пациентов старше 18 лет; учитывался возраст пациентов на момент назначения перампанела; средний возраст — 10,8 года), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки. Общая длительность терапии перампанелом варьировала от 4 мес до 11 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент); 2-я группа — назначение перампанела в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента); 3-я группа — назначение перампанела не ранее чем 4-м

и более по очередности АЭП в дополнительной терапии (195 пациентов). 1-я и 2-я группы рассматривались как группы ранней дополнительной терапии перампанелом, 3-я группа — как группа поздней дополнительной терапии перампанелом.

Критерии включения в анализ данных: верифицированный диагноз эпилепсии; возраст пациентов от 4 лет с массой тела >30 кг; применение перампанела в дополнительной терапии в сочетании с другими АЭП (1–3 АЭП); регулярное посещение врача с проведением обследований; регулярный прием АЭП. Мы включали в анализ пациентов с фокальными формами эпилепсии любой этиологии с ФП и вторично-генерализованными (билатеральными судорожными) тонико-клоническими приступами — БТКП (с 4 лет с массой тела >30 кг), а также пациентов с генетической генерализованной эпилепсией (в том числе с ИГЭ) в возрасте 7 лет и старше с массой тела >30 кг с ПГТКП, которые получали перампанел и регулярно находились под нашим наблюдением не менее 6 мес после назначения перампанела.

Критерии исключения: недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; генерализованные формы эпилепсии с отсутствием ГТКП; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катamnезе; нерегулярный прием АЭП; возраст младше 4 лет или масса тела <30 кг (для фокальных форм эпилепсии); возраст младше 7 лет или масса тела <30 кг (для пациентов с генетической эпилепсией и ИГЭ с ПГТКП); наблюдение <6 мес после назначения перампанела.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг («Нейроскоп 5.4», «Биола»; «ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03», модификация 11 («Медиком», Россия)). Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг 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, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного или/и дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (не менее 1,5 Тл) во всех случаях и высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (3 Тл по эпилептологической программе) — по показаниям.

Также по показаниям проводились генетические исследования, включая tandemную масс-спектрометрию, панель генов «Наследственные эпилепсии», пол-

ное секвенирование экзома, полное секвенирование генома, исследование кариотипа, хромосомный микроматричный анализ (в том числе расширенный хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня). Генетические анализы проводились в лабораториях «Геномед» и «Генетико». При выявлении нарушений пациенты были консультированы генетиком.

Для исключения ПЭ терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), включающий следующие показатели: общий белок, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, глюкоза, натрий, калий, кальций, мочевины, креатинин, мочевины, холестерин. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (и почек) проводилось в среднем раз в 12 мес. По показаниям у части пациентов исследовались показатели щитовидной железы (тиреотропный гормон, Т3, Т4, антитела к тиреоглобулину); при выявлении нарушений была рекомендована консультация эндокринолога. При выявлении нарушений в анализах и появлении жалоб была рекомендована консультация педиатра. По показаниям назначалась консультация психиатра. При применении перампанела в комбинированной терапии в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина во всех случаях проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газожидкостной хроматографии. Концентрации других АЭП (окскарбазепин, топирамат, леветирacetам, ламотриджин, этосуксимид, вигабатрин) определялись у части пациентов, по назначению врача.

Эффективность перампанела оценивали по влиянию на частоту приступов: доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 100 % (ремиссия), ≥ 50 % (респондеры, значительный терапевтический эффект), < 50 % (незначительный терапевтический эффект). Основными параметрами оценки эффективности были доля пациентов, достигших ремиссии, сохраняющейся не менее 6 мес (клиническая ремиссия — отсутствие приступов; клинко-электроэнцефалографическая ремиссия — отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме), и доля пациентов-респондеров, ответивших на терапию (снижение частоты приступов на 50 % и более). Показатель высокой эффективности лечения суммировал долю пациентов со снижением частоты приступов на 50 % и более и долю пациентов, достигших ремиссии. Редукция частоты приступов менее чем на 50 % рассматривалась как низкая эффектив-

ность лечения. Также оценивалась доля пациентов с аггравацией приступов.

Показателями переносимости терапии были доля пациентов, у которых возникли связанные с лечением перампанелом ПЭ, доля пациентов с серьезными ПЭ, ставшими причиной отмены препарата. Оценивалась частота встречаемости и значимость отдельных ПЭ.

Показателями, оценивающими как эффективность, так и переносимость терапии, были показатели удержания на терапии перампанелом через 6 и 12 мес.

Характеристика общей группы пациентов. 270 пациентов в возрасте 4–43 года (из них 125 пациентов мужского пола и 145 пациентов женского пола; 255 детей и подростков от 4 до 18 лет; 15 пациентов старше 18 лет; учитывался возраст пациентов на момент назначения перампанела; средний возраст — 10,8 года).

Распределение пациентов по этиологии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия — 114 пациентов, генетическая и предположительно генетическая эпилепсия — 120 пациентов, фокальная эпилепсия неустановленной этиологии — 36 пациентов.

В группе структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсии (114 пациентов) преобладающими нозологиями были:

- перинатальное поражение головного мозга, ДЦП (57 пациентов, включая 12 пациентов с шунтированной гидроцефалией и явлениями ДЦП);
- перинатальное поражение головного мозга, последствия внутрижелудочкового кровоизлияния в перинатальном периоде, без признаков ДЦП (12 пациентов);
- последствия острого нарушения мозгового кровообращения вне перинатального периода (5 пациентов) (в том числе повторные острые нарушения мозгового кровообращения неизвестной природы (2 пациента));
- последствия черепно-мозговой травмы (4 пациента);
- последствия герпетического энцефалита (12 пациентов) (в 1 из этих случаев была обнаружена мутация в гене *C8B* (ассоциированная с иммунными нарушениями и предрасположенностью к инфекциям с поражением нервной системы), таким образом, данный случай имел предположительно генетическую природу);
- фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) и другие пороки развития мозга (18 пациентов), в том числе мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) (1 пациент), ФКД в сочетании с мутацией в гене *DEPDC5* (1 пациент), в сочетании с гиппокампальным склерозом (1 пациент), двусторонняя полимикрогирия (2 пациента), гетеротопия (2 пациента), гиппокампальный склероз (без сочетания

с ФКД) (5 пациентов), туберозный склероз (сочетанная структурная и генетическая этиология) (1 пациент).

Группа генетической и предположительно генетической эпилепсии (120 пациентов) включала подгруппы:

- ИГЭ (5 пациентов);
- генетическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (3 пациента);
- другие генетические эпилепсии (с наличием фокальных и генерализованных приступов) (112 пациентов), из них предположительно генетические эпилепсии с неустановленной этиологией (75 пациентов), генетические эпилепсии с верифицированной этиологией (37 пациентов) (включая синдромы Драве и Ангельмана, болезнь Лафоре, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *KIAA2022*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *TSEN 54*, *CACNA1*, *GNAO1*, хромосомные микроделеции и микродупликации).

Группа фокальной эпилепсии неустановленной этиологии включала 36 пациентов (при проведении высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии и расширенных генетических исследований этиология не была установлена).

Характеристика эпилептических приступов: фокальные моторные приступы (без сочетания с другими типами приступов) – 83; фокальные немоторные – 15; ФП в сочетании с БТКП – 71; ГТКП изолированно – 2; ГТКП в сочетании с другим типом генерализованных приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 5; БТКП в сочетании с другим типом приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 93; фебрильные приступы (приступы, ассоциированные с лихорадкой: БТКП, гемиклонические, фокальные моторные) – 175. Возможно сочетание приступов разного типа у части пациентов.

Частота приступов: реже 1 раза в месяц – 27; 1 раз в месяц – 72; несколько раз в неделю – 25; 1 раз в неделю – 67; ежедневно несколько раз – 25; ежедневно несколько десятков приступов – 25; ежедневные многократные приступы – 29.

Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного АЭП.

В большинстве случаев пациенты принимали перампанел в комбинации из 2 АЭП ($n = 190$); 76 пациентов получали перампанел в комбинации из 3 АЭП. 3 пациента принимали комбинацию из 4 АЭП. Одна пациентка (С., с диагнозом болезни Лафоре) получала комбинацию из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут).

В качестве сопутствующих препаратов наиболее часто применялись следующие АЭП (с учетом различных комбинаций терапии): вальпроат (202 пациента), далее по частоте применения: карбамазепин, окскарбазепин (35 и 25 пациентов); вигабатрин (18), топирамат (18); леветирацетам (18); зонисамид (17); этосуксимид (15); реже применялись: сультиам (5), руфинамид (5 пациентов¹). 59 пациентов за время приема перампанела получали различные комбинации АЭП из 2 и 3 препаратов в сочетании с перампанелом.

Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в общей характеристике лекарственного препарата (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла, в зависимости от возраста и сопутствующей терапии, 4–12 мг/сут однократно на ночь. Большинство пациентов принимали перампанел в дозе 6 мг. Перампанел применялся в дозе 12 мг в 10 случаях, в дозе 10 мг в 15 случаях, в дозе 8 мг в 45 случаях, в дозе 6 мг в 125 случаях. Остальные пациенты ($n = 75$) получали препарат в дозе 4 мг. Среди пациентов, получающих перампанел в наименее высокой, применяемой в нашем анализе, дозе, в 45 случаях данная доза считалась достаточной с учетом возраста пациентов и эффективности терапии, в 30 случаях доза была снижена с целью улучшения переносимости лечения в связи с появлением ПЭ, которые имели дозозависимый характер и уменьшились при снижении дозы (сонливость и вялость – 20, снижение аппетита – 16, возбуждение и агрессивность – 4).

Общая длительность терапии перампанелом варьировала от 4 мес до 11 лет.

Пациенты были разделены на 3 группы по критерию раннего или позднего назначения дополнительной терапии перампанелом в течение заболевания. Ранней дополнительной терапией перампанелом считалось введение перампанела в схему лечения вторым препаратом после первой (недостаточно эффективной) монотерапии (т.е. перампанел вводился вторым по очередности препаратом), а также введение перампанела в схему лечения третьим препаратом после второй (недостаточно эффективной) монотерапии (т.е. перампанел вводился третьим по очередности препаратом). Все случаи более позднего введения перампанела (четвертым и более препаратом по очередности) были отнесены к категории поздней дополнительной терапии перампанелом.

Таким образом, мы выделили 3 группы пациентов: 1-я группа – назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент); 2-я группа – назначение перампанела

¹ Руфинамид был назначен для терапии эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса–Гасто

в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента); 3-я группа — назначение перампанела не ранее чем 4-м и более по очередности АЭП в дополнительной терапии (195 пациентов). 1-я и 2-я группы рассматривались в целом как группы ранней дополнительной терапии перампанелом (всего 75 пациентов), 3-я группа — как группа поздней дополнительной терапии перампанелом.

Критериями эффективности были доля респондеров (пациентов, у которых получен высокий терапевтический ответ со снижением частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходной, включая пациентов в ремиссии), доля пациентов с достигнутой ремиссией приступов (ремиссией считалось отсутствие приступов на протяжении не менее 6 мес). Пациенты, у которых частота приступов уменьшалась менее чем на 50 %, были отнесены в группу «без существенного эффекта»; пациенты, у которых терапевтический эффект отсутствовал или отмечалась аггравация (повышение частоты и/или тяжести приступов) при введении перампанела или при замене другого АЭП на перампанел, — в группу «отсутствие эффекта или аггравация». Также оценивался показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес лечения. Критериями переносимости были частота ПЭ и доля пациентов, у которых перампанел был отменен в связи с выраженными ПЭ.

Результаты

Эффективность терапии. Эффективность терапии в общей группе пациентов. В общей группе пациентов ($n = 270$) доля респондеров составила 76 % (206 из 270), из них пациенты со снижением частоты приступов 50 % и более — 54,8 % (148 из 270), пациенты с достигнутой ремиссией — 21,4 % (58 из 270), пациенты без существенного эффекта — 19,6 % (53 из 270), пациенты без эффекта или с аггравацией приступов — 4 % (11 из 270) (табл. 4).

Наиболее эффективными комбинациями при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов были сочетание перампанела с вальпроатом (также и в комбинации из 3 препаратов: в сочетании с карбамазепином, топираматом, леветирацетамом), сочетание перампанела с окскарбазепином (особенно при разных видах ФП, включая тонические приступы)

и карбамазепином (в сочетании с вальпроатом — в комбинации из 3 АЭП), с леветирацетамом (в том числе в комбинации с вальпроатом и в комбинации с окскарбазепином); с вальпроатом в сочетании с этосуксимидом (при сочетании атипичных абсансов, миоклонических приступов и билатеральных судорожных приступов), вальпроатом в сочетании с вигабатрином (при эпилептических спазмах), вальпроатом в сочетании с леветирацетамом (при эпилептических спазмах, тонических аксиальных, гиперкинетических приступах). У 1 пациента с предположительно генетической эпилепсией с фенокопией синдрома Леннокса—Гасто была эффективной комбинация перампанел + сультам + ламотриджин. Одна пациентка (С.) с диагнозом болезни Лафоре в течение >10 лет получала комбинацию из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут), терапия значительно улучшала состояние данной больной.

В группе структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсии (114 пациентов) перампанел был эффективен у 87 (76,3 %) из 114 пациентов, в том числе у 42 (73,6 %) из 57 пациентов с ДЦП и у 12 (66,7 %) из 18 пациентов с ФКД.

Группа генетической и предположительно генетической эпилепсии включала 120 пациентов (перампанел был эффективен в 92 (77 %) из 120 случаев) и следующие подгруппы: ИГЭ — 3 (60 %) из 5 пациентов; генетическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами — 2 (66,7 %) из 3 пациентов; другие генетические эпилепсии — 87 (77,7 %) из 112 пациентов. Отмечена высокая эффективность перампанела при некоторых генетически обусловленных формах эпилепсии, включая синдром Ангельмана, болезнь Лафоре, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *KIAA2022*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *TSEN 54*, *CACNA1*, *GNAO1*, хромосомные микроделеции и микродупликации. При мутации *SCN1A* перампанел был эффективен в 4 (50 %) из 8 случаев, включенных в наш анализ. Потенциальная зависимость эффекта перампанела от характеристик мутации в гене *SCN1A* является предметом для дальнейшего изучения.

Группа фокальной эпилепсии неустановленной этиологии включала 36 пациентов (при проведении высокоразрешающей магнитно-резонансной томогра-

Таблица 4. Эффективность перампанела в общей группе пациентов ($n = 270$), n (%)

Table 4. Efficacy of perampanel in all patients ($n = 270$), n (%)

Ремиссия Remission	Эффективность ≥50 % Efficacy ≥50 %	Без существенного эффекта <50 % No significant effect <50 %	Отсутствие эффекта или аггравация No effect or aggravation	Респондеры Responders
58 (21,4)	148 (54,8)	53 (19,6)	11 (4,0)	206 (76,0)

фии и расширенных генетических исследований этиология не была установлена); перампанел был эффективен в 27 (75 %) из 36 случаев.

Перампанел был наиболее эффективен в отношении следующих типов приступов: фокальные моторные приступы (без сочетания с другими типами приступов) – 63 (75,0 %) из 83 случаев; фокальные немоторные – 8 (53 %) из 15; ФП в сочетании с БТКП – 36 (50,7 %) из 71; ГТКП изолированно – 1 (50 %) из 2; ГТКП в сочетании с другим типом генерализованных приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 4 (80 %) из 5; БТКП в сочетании с другим типом приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 38 (40,8 %) из 93; фебрильные приступы (приступы, ассоциированные с лихорадкой: БТКП, гемиклонические, фокальные моторные) – 56 (32 %) из 175.

Случаи аггравации (11 пациентов) были отмечены в отношении тонических (3 случая), БТКП изолированно или в сочетании с ФП (8 случаев). Случаев аггравации миоклонических приступов и абсансов в нашем наблюдении зарегистрировано не было.

Сравнение эффективности терапии в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом. В табл. 5 представлен анализ эффективности перампанела в общей группе и в 3 группах, выделенных по очередности введения перампанела в схему лечения.

В 1-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент)) ремиссия длительностью не менее 6 мес была достигнута у 8 (38 %) из 21 пациента; общая доля респондеров (с ответом на терапию перампанелом не менее 50 %) – 95,2 % (20 из 21 пациента); отсутствие существенного эффекта отмечено только у 1 пациента.

Во 2-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (назначение перампанела в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента)) доля респондеров составила 83 % (45 из 54 пациентов), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 25,9 % (14 из 54), доля пациентов без существенного эффекта – 16,7 % (9 из 54); случаев аггравации не зарегистрировано.

Суммарный анализ эффективности в 2 группах ранней дополнительной терапии перампанелом (75 пациентов) показал, что доля респондеров составила 86,7 % (65 из 75), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 29,3 % (22 из 75), доля пациентов без существенного эффекта – 10 из 75 (13,3 %); случаев аггравации не зарегистрировано (табл. 6).

В 3-й группе поздней дополнительной терапии перампанелом (195 пациентов) доля респондеров составила 72,3 % (141 из 195), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 18,4 % (36 из 195), доля пациентов

Таблица 5. Анализ эффективности перампанела в общей группе и в 3 группах, выделенных по очередности введения перампанела в схему лечения (n = 270)

Table 5. Analysis of perampanel efficacy among all patients and in three groups depending on the time of perampanel therapy initiation (n = 270)

Каким по счету препаратом введен перампанел Line of therapy when perampanel was initiated	Ремиссия, n Remission, n	Эффективность ≥50 %, n Efficacy ≥50 %, n	Без существенного эффекта <50 %, n No significant effect <50 %, n	Отсутствие эффекта или аггравация, n No effect or aggravation, n	Доли респондеров и пациентов в ремиссии Proportions of responders and patients with remission
2 (n = 21)	8	12	1	0	Респондеры: 95 % (20 из 21) Ремиссия: 38 % (8 из 21) Responders: 95 % (20 out of 21) Remission: 38 % (8 out of 21)
3 (n = 54)	14	31	9	0	Респондеры: 83 % (45 из 54) Ремиссия: 25,9 % (14 из 54) Responders: 83 % (45 out of 54) Remission: 25.9 % (14 out of 54)
4 и более (n = 195) ≥4 (n = 195)	36	105	43	11	Респондеры: 72,3 % (141 из 195) Ремиссия: 18,4 % (36 из 195) Responders: 72,3 % (141 out of 195) Remission: 18.4 % (36 out of 195)
Итого Total	58	148	53	11	Респондеры: 76 % (206 из 270) Ремиссия: 21,4 % (58 из 270) Responders: 76 % (206 out of 270) Remission: 21.4 % (58 out of 270)

Таблица 6. Суммарный анализ эффективности в 2 группах ранней дополнительной терапии перампанелом (n = 75)
Table 6. Summary analysis of perampanel efficacy in 2 groups of early additional therapy (n = 75)

Каким по счету препаратом введен перампанел Line of therapy when perampanel was initiated	Ремиссия, n Remission, n	Эффективность >50 %, n Efficacy ≥ 50 %, n	Без существенного эффекта < 50 %, n No significant effect < 50 %, n	Отсутствие эффекта или аггравация, n No effect or aggravation, n	Доли респондеров и пациентов в ремиссии Proportions of responders and patients with remission
2 (n = 21)	8	12	1	0	Респондеры: 95 % (20 из 21) Ремиссия: 38 % (8 из 21) Responders: 95 % (20 out of 21) Remission: 38 % (8 out of 21)
3 (n = 54)	14	31	9	0	Респондеры: 83 % (45 из 54) Ремиссия: 25,9 % (14 из 54) Responders: 83 % (45 out of 54) Remission: 25.9 % (14 out of 54)
Итого Total	22	43	10	0	Респондеры: 86,7 % (65 из 75) Ремиссия: 29,3 % (22 из 75) Responders: 86.7 % (65 out of 75) Remission: 29.3 % (22 out of 75)

без существенного эффекта — 22 % (43 из 195), доля пациентов без эффекта или с аггравацией — 5,6 % (11 из 195).

Таким образом, отмечались значительные различия по показателям эффективности в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом: доля пациентов с ремиссией и доля респондеров составили 29,3 и 86,7 % соответственно в группе ранней дополнительной терапии и 18,4 и 72,3 % в группе поздней дополнительной терапии.

Также следует отметить, что, несмотря на то что большая часть пациентов получала перампанел при его назначении в поздней дополнительной терапии, общие показатели эффективности лечения перампанелом в общей группе были высокими: доля респондеров составила 76 % (206 из 270), доля пациентов с достигнутой ремиссией — 21,4 %.

Эффективность терапии на электроэнцефалограмме оценивалась не во всех случаях. В 65 случаях электроэнцефалография не проводилась для оценки эффекта за период приема препарата в связи с небольшой длительностью приема или по другим причинам. Значимое улучшение на электроэнцефалограмме (исчезновение эпилептиформной активности или значительная редукция индекса эпилептиформной активности) было отмечено в 112 случаях.

Прием перампанела не оказал значимого эффекта на показатели электроэнцефалограммы в 93 случаях.

Значимого ухудшения на электроэнцефалограмме зарегистрировано не было ни в одном из случаев.

Переносимость терапии. Отмечена достаточно хорошая переносимость лечения, которая существенно

не различалась при назначении перампанела в ранней или поздней дополнительной терапии.

Хотя ПЭ в общей группе зарегистрированы у 129 (47,8 %) из 270 пациентов, в большинстве случаев они расценивались по тяжести как легкие и умеренные, и, что еще более важно, в 80 из этих случаев ПЭ расценивались как желательные, включая улучшение сна (седативный эффект перампанела в сочетании с приемом препарата перед ночным сном) и снижение мышечного тонуса (45 % родителей детей с ДЦП отметили уменьшение спастического гипертонуса у ребенка на фоне приема перампанела). Основные ПЭ, зарегистрированные у наблюдаемых нами пациентов, включали сонливость, вялость, снижение мышечного тонуса, головокружение, снижение аппетита. Только в 15 случаях перампанел был отменен в связи с ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения) — 5,5 % в общей группе. В том числе зарегистрировано 2 (0,7 %) случая развития психоза и 1 (0,37 %) случай появления панических атак и эпизодов дереализации.

В 30 случаях доза перампанела была снижена (с 6–8 мг первоначально) до 4 мг с целью улучшения переносимости лечения в связи с появлением ПЭ, которые имели дозозависимый характер и уменьшились при снижении дозы (сонливость и вялость — 20, снижение аппетита — 16, возбуждение и агрессивность — 4).

Обсуждение

В общей группе пациентов (270 пациентов) доля респондеров составила 76 % (206 из 270), из них пациенты со снижением частоты приступов 50 % и более —

54,8 % (148 из 270), пациенты с достигнутой ремиссией – 21,4 % (58 из 270), пациенты без существенного эффекта – 19,6 % (53 из 270), пациенты без эффекта или с аггравацией – 4 % (11 из 270). Показатель удержания на терапии перампанелом >6 мес составил 85,2 % (230 пациентов из 270 в общей группе), показатель удержания на терапии >12 мес – 75,9 (205 из 270).

Полученные данные согласуются с результатами нашего промежуточного анализа эффективности перампанела у детей и подростков, опубликованного в 2021 г. и включающего 136 пациентов. Эффективность перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет, $n = 136$) (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) была продемонстрирована у 108 (79,4 %) из 136 пациентов. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 27,9 % (38 из 136), показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес в общей группе детей и подростков – 78,7 % (107 из 136). Таким образом, при практически 2-кратном увеличении числа наблюдений показатели эффективности препарата существенно не снизились.

В исследовании большой группы российских авторов [11] были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики, включавшие 106 детей 4–18 лет, получавших перампанел в составе комбинированной терапии эпилепсии. Эффективность перампанела в общей группе составила 69 % (23,6 % – купирование приступов, 45,3 % – снижение частоты приступов на ≥ 50 %).

Другой группой отечественных авторов [12] были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности/переносимости дополнительной терапии перампанелом в реальной клинической практике у 51 пациента с эпилепсией, ассоциированной с глиальными опухолями головного мозга и метастазами. У 48 (94,1 %) пациентов отмечено снижение частоты приступов на 50 % и более (респондеры), из них у 36 (70,6 %) достигнута ремиссия. Среди больных с ФП доля респондеров составила на разных сроках наблюдения 83,3–90,9 %, в том числе у 31,2–50,0 % была достигнута ремиссия. Среди пациентов с БТКП респондерами стали 86,7–92,3 %, в том числе 56,1–88,5 % достигли освобождения от приступов. НЯ отмечены у 7 (13,7 %) больных, самым распространенным была агрессия – у 4 (7,8 %) пациентов. Ни в одном случае не потребовалось снижения дозы или прекращения приема препарата. У большинства пациентов на сроках >1, ≥ 3 , ≥ 6 мес медиана дозы составила 6 мг/сут. По мнению авторов, высокая эффективность и безопасность применения перампанела в дополнительной терапии эпилепсий, ассоциированных с гли-

альными опухолями головного мозга и метастазами, в совокупности с низким потенциалом межлекарственных взаимодействий позволяет рекомендовать препарат данному контингенту пациентов.

В нашем наблюдении отмечались значительные различия по показателям эффективности в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом: доля пациентов с ремиссией и доля респондеров составили 29,3 и 86,7 % соответственно в группе ранней дополнительной терапии и 18,4 и 72,3 % в группе поздней дополнительной терапии.

Полученные нами данные подтверждают результаты ранее проведенных зарубежных исследований.

Хотя в связи с существующими общими тенденциями перампанел в большинстве случаев был назначен в поздней дополнительной терапии (не ранее чем 4-м по счету АЭП), и, соответственно, группы ранней и поздней дополнительной терапии значительно различались по числу пациентов, полученные нами результаты позволяют прогнозировать значительное повышение эффективности перампанела при изменении тенденции в сторону назначения перампанела в ранней дополнительной терапии, на возможно более раннем этапе заболевания.

Эффективность и переносимость перампанела у пациентов с генетическими эпилепсиями. В нашем наблюдении отмечена высокая эффективность перампанела при некоторых генетически обусловленных формах эпилепсии, включая синдром Ангельмана, болезнь Лафоре, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *KIAA2022*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *TSEN54*, *CACNA1*, *GNAO1*, хромосомные микроделеции и микродупликации. При мутации *SCN1A* перампанел был эффективен в 4 (50 %) из 8 случаев, включенных в наш анализ. Потенциальная зависимость эффекта перампанела от характеристик мутации в гене *SCN1A* является предметом для дальнейшего изучения.

Потенциальная эффективность перампанела при генетически обусловленных эпилепсиях, особенно связанных с нарушением обмена нейромедиаторов, обсуждается в ряде исследований.

Большой интерес представляет недавно опубликованное большое международное исследование применения перампанела при различных генетических формах эпилепсии, в котором мы также приняли участие [37].

Уникальный механизм действия перампанела, направленный на подавление активности глутамата – основного возбуждающего медиатора центральной нервной системы, предполагает потенциальную эффективность данного препарата у пациентов с избыточной активацией рецепторов глутамата, обусловленной генетическими механизмами. К данной категории могут быть отнесены формы эпилепсии со снижением актив-

ности гамма-аминомасляной кислоты (например, мутации в гене *SCN1A*), с чрезмерной активацией возбуждающих нейронов (например, мутации в генах *SCN2A*, *SCN8A*), а также с мутациями в генах, кодирующих глутаматные рецепторы (например, *GRIN2A*).

Проведено многоцентровое ретроспективное исследование данных, включенных в генетическую базу NETRE (Network for Therapy in Rare Epilepsies), созданную детскими неврологами из разных стран, занимающимися лечением редких форм эпилепсии. Были обобщены ретроспективные данные о пациентах с генетическими эпилепсиями, получавших перампанел. Критериями эффективности были доля респондеров (пациентов, достигших не менее 50 % редукции частоты приступов) и процент редукции частоты приступов через 3 мес лечения. В анализ данных было включено 137 пациентов с 79 различными генетическими заболеваниями (средний возраст — 15,48 ± 9,9 года). Средняя доза перампанела составила 6,45 ± 2,47 мг, длительность лечения — 2,0 ± 1,78 года (от 1,5 мес до 8 лет). У 62 (44,9 %) пациентов длительность лечения перампанелом превышала 2 года. Доля респондеров составила 71 % (98 пациентов), и 93 (67,4 %) приняли решение о продолжении терапии перампанелом. Средний показатель редукции частоты приступов составил 56,61 ± 34,36 %. У 60 (43,5 %) пациентов сохранялась редукция частоты приступов >75 %, включая 38 (27,5 %) пациентов с >90 % редукцией частоты приступов. Авторы отметили высокую эффективность перампанела при генетических эпилепсиях, обусловленных мутациями в генах *SCN1A*, *GNAO1*, *PIGA*, *PCDH19*, *SYNGAP1*, *POLG1*, *POLG2* и *NEU1*. У 11 (64,7 %) из 17 пациентов с синдромом Драве, ассоциированным с мутацией в гене *SCN1A*, достигнут высокий терапевтический ответ на лечение перампанелом; у 35,3 % из них частота приступов уменьшилась на >90 %. Высокий терапевтический ответ с уменьшением частоты приступов на >90 % также был достигнут при мутациях в генах *GNAO1* и *PIGA*. У 14 из включенных в исследование пациентов с генетическими эпилепсиями на электроэнцефалограмме регистрировался феномен спайк-волновой активации во сне, и у 6 из них на фоне лечения перампанелом отмечалось уменьшение индекса эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Авторы сделали вывод о том, что избирательное влияние перампанела на обмен глутамата обуславливает высокий эффект препарата при ряде редких генетических эпилепсий, и перампанел может считаться таргетным препаратом при мутациях в данных генах.

Ряд авторов отмечают, что перампанел не вызывает аггравацию абсансов и миоклонических приступов [15, 17].

Особые аспекты переносимости перампанела. Важно сделать акцент на некоторые особые аспекты переносимости перампанела, указывающие на преимущества препарата, в том числе в детской эпилептологии.

Влияние на когнитивные функции. В нашем наблюдении не было зарегистрировано случаев значимого ухудшения когнитивных функций пациентов на фоне терапии перампанелом как по данным субъективной оценки пациентов и родителей детей, так и по данным нейропсихологического исследования в динамике. Наши наблюдения подтверждаются результатами ранее проведенных исследований.

K.J. Meador и соавт. (2016) изучали влияние перампанела на когнитивные функции у пациентов подросткового возраста (12–18 лет) в рамках двойного слепого исследования (NCT01161524). 133 пациента с ФП, продолжающимися на фоне приема 1–3 АЭП, были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема перампанела или плацебо. Титрация перампанела проводилась по 2 мг в неделю до терапевтической дозы 8–12 мг/сут (исследование включало 6-недельный период титрации и 13-недельный период поддерживающей терапии). Нейропсихологическое исследование в динамике проводилось в конце периода поддерживающей терапии. Исследование показало отсутствие различий между группами перампанела ($n = 79$) и плацебо ($n = 44$) по большинству применяемых тестов для оценки когнитивных функций, памяти и внимания. Лишь небольшие различия были получены по 3 параметрам: перампанел вызывал некоторое улучшение эпизодической памяти, снижение длительности поддержания внимания и скорости запоминания. По остальным параметрам (т.е. по большинству параметров) значимых различий получено не было. Наиболее частыми НЯ перампанела были головокружение (30,6 %) и сонливость (15,3 %) [35].

По данным Консенсуса итальянских экспертов [15], перампанел не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции пациентов.

По данным современного систематического обзора Y.-A. Witt и Ch. Helmstaedter (2022), перампанел имеет нейтральное влияние на когнитивные функции. В систематический обзор были включены данные о 241 пациенте (46 % пациентов детского возраста), получавшем перампанел в дополнительной терапии. Все включенные исследования анализировали длительную терапию перампанелом (до 1 года); в рамках данных исследований проводилась нейропсихологическая оценка в динамике (при этом количество и характеристики нейропсихологических тестов значительно варьировали). Только в 1 рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было обнаружено транзиторное снижение некоторых параметров внимания и памяти (скорости запо-

минания) через 19 и 52 нед лечения. Однако в целом данные этого систематического обзора подтверждают нейтральный эффект перампанела на профиль когнитивных функций пациентов в динамике с отсутствием значимого улучшения или ухудшения.

Влияние на качество сна. Важно отметить, что у 80 пациентов возникающие при приеме перампанела ПЭ были расценены как желательные. К ним относится, в частности, снижение спастического гипертонуса у детей с ДЦП, что отмечалось в 45 случаях. А также в качестве желательного ПЭ расценивалось улучшение засыпания у пациентов с имеющимися до введения перампанела жалобами на нарушение сна. Сонливость — основной ПЭ перампанела. Поскольку длительный период полувыведения позволяет принимать перампанел однократно в сутки, для того чтобы свести к минимуму эффект сонливости в дневное время, препарат рекомендуется принимать непосредственно перед сном вечером. 35 родителей отметили, что после начала приема перампанела у детей улучшился ночной сон и сократилось время засыпания. Таким образом, в данных случаях желательный ПЭ перампанела значительно повышал качество жизни пациентов и родителей больных детей. Полученные нами наблюдения согласуются с данными литературы.

По данным Консенсуса итальянских экспертов [15], перампанел не оказывает отрицательного влияния на качество сна.

По данным обзора А. Strzelczyk и соавт. (2022), перампанел может улучшать сон у пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической (вероятно, в связи с седативным побочным эффектом — желательный ПЭ). В отличие от перампанела ламотриджина, напротив, нередко вызывает выраженное нарушение сна в этой категории пациентов [46].

Перампанел имеет многочисленные преимущества по переносимости. Однако возможными проблемами остаются риск развития поведенческих и психических нарушений (особенно при указании на данные нарушения в анамнезе больных) и отсутствие данных о безопасности препарата во время беременности [15].

В нашем наблюдении только в 15 случаях перампанел был отменен в связи с ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения), что составило 5,5 % в общей группе. В том числе зарегистрировано 2 (0,7 %) случая развития психоза и 1 (0,37 %) случай появления панических атак и эпизодов дереализации. В 30 случаях доза перампанела была снижена (с 6–8 мг первоначально) до 4 мг с целью улучшения переносимости лечения в связи с появлением ПЭ, которые имели дозозависимый характер и уменьшились при снижении дозы (сонливость и вялость — 20, снижение аппетита — 16, возбуждение и агрессивность — 4).

Следует отметить, что по сравнению с данными нашего промежуточного анализа, опубликованного

в 2021 г., число случаев серьезных поведенческих и психических нарушений не увеличилось, и частота психоза, связанного с приемом перампанела, остается очень низкой и снизилась, по данным нашего анализа, в связи со значительным увеличением общей группы пациентов при отсутствии регистрации новых случаев психоза.

По данным исследований, ПЭ перампанела могут иметь дозозависимый характер и уменьшаться при снижении дозы; в процессе лечения необходим поиск оптимальной дозы в каждом индивидуальном случае.

Кокрейновский обзор (2023), посвященный эффективности дополнительной терапии перампанелом при фармакорезистентной фокальной эпилепсии, включал рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, в которых проводилось сравнение перампанела и плацебо, и продолжительность лечения составила от 12 до 19 нед. В обзор было включено 7 исследований с участием 2524 пациентов старше 12 лет. Наиболее частыми НЯ перампанела были головокружение, атаксия и сонливость. Хотя перампанел в целом хорошо переносится, ПЭ значительно чаще регистрировались при приеме перампанела по сравнению с плацебо. Анализ по подгруппам показал, что значительно больше пациентов, принимавших перампанел в дозе 4 мг/сут (относительный риск (ОР) 1,38; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,83; 2 исследования, 710 участников), 8 мг/сут (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,51–2,22; 4 исследования, 1227 участников) или 12 мг/сут (ОР 2,38; 95 % ДИ 1,86–3,04; 3 исследования, 869 участников), достигли 50 % или более редукции частоты приступов по сравнению с плацебо; однако лечение перампанелом в дозе 12 мг/сут также ассоциировалось с повышением частоты отмены препарата в связи с ПЭ (ОР 1,77; 95 % ДИ 1,31–2,40; 3 исследования, 869 участников) [18].

Простота дозирования и отсутствие необходимости контроля концентрации перампанела в процессе лечения, с одной стороны, безусловно, являются преимуществом перампанела. С другой стороны, исследование концентрации перампанела во многих случаях было бы целесообразным, однако такое исследование труднодоступно [15], и перампанел имеет очень широкий диапазон концентраций, отнесенных к терапевтическому уровню.

По данным Консенсуса итальянских экспертов [15], улучшению переносимости перампанела способствуют такие факторы, как минимальное число сопутствующих АЭП, низкие дозы (4–6 мг/сут) и медленная титрация.

Выводы

Перампанел высокоэффективен при структурной фокальной эпилепсии, ИГЭ с ГТКП и генетических

эпилепсиях с наличием фокальных и генерализованных приступов у пациентов разного возраста, включая детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема (однократно в сутки перед сном) и простым режимом медленной титрации, в целом хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что эффективность перампанела может быть значительно выше при раннем введении перампанела в схему лечения (в ранней дополнительной терапии), на более раннем этапе течения заболевания, до формирования фармакорезистентности. Полученные результаты по параметрам эффективности существенно различались в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом.

Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

Нейтральное влияние на когнитивные функции и возможность благоприятного влияния на сон у пациентов с предшествующим нарушением сна являются важными аспектами переносимости перампанела и дополнительными преимуществами препарата.

Перампанел должен применяться не только при резистентных эпилепсиях, но и в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии эпилепсии, что с большой вероятностью приведет к еще более высоким показателям эффективности и лучшей переносимости.

Внедрение суспензии перампанела для перорального приема в широкую клиническую практику позволит решить целый ряд проблем, ранее остающихся нерешенными, и повысить качество жизни пациентов с эпилепсией. Преимуществами жидкой формы перампанела являются возможность применения препарата у детей с массой тела <30 и даже <20 кг, возможность точного дозирования и медленной титрации, а также назначение препарата пациентам, не способным глотать таблетки, при сохранении однократного приема препарата в сутки (утром, перед сном).

Раннее назначение перампанела может улучшить течение эпилепсии и качество жизни пациентов. Эффективность терапии перампанелом значительно повышается при введении препарата на как можно более раннем этапе лечения, особенно в случаях его назначения в качестве первой дополнительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей. Русский журнал детской неврологии 2017;12(4):7–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20
Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Perampanel in the treatment of drug-resistant epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(4):7–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Файкомпа® (перампанел). Fycompa® (perampanel) medication package insert. (In Russ.).
3. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел), с изменениями от 07.12.2020. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=. Fycompa® (perampanel) short medication package insert with amendments from 07.12.2020. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=. (In Russ.).
Мухин К.Ю., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Перампанел в дополнительной терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей 4–12 лет: клинические данные, опыт применения и практические рекомендации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021; 13(2):180–7. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con. 2021.087
Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Perampanel as additional therapy for focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children aged 4–12 years: clinical data, application experience and practical recommendations. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(2):180–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087
4. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е издание. М.: Издательский дом «Бином», 2020. 672 с.
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guideline for physicians. 5th edn. Moscow: Binom, 2020. 672 p. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела (Файкомпа) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):14–9. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-9
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Perampanel (Fycompa) for treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka's Institute of child neurology and epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):14–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-9
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):52–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62
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 neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):52–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков (опыт Института детской неврологии и эпилеп-

- сии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):8–30. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30
- Mukhin K.Y., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):8–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30
8. Общая характеристика лекарственного препарата Файкомпа® 0,5 мг/мл, суспензия для приема внутрь. RU-FYC-24–00058. General characteristics of Fycompa® 0.5 mg/mL suspension. RU-FYC-24–00058. (In Russ.).
9. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата перампанел (Файкомпа) в лечении эпилепсии (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):36–42. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42
- Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug perampanel (Fycompa) in the treatment of epilepsy: A review of foreign literature. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42
10. Рахманина О.А., Волков И.В., Волкова О.К. и др. Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20
- Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Volkova O.K. et al. The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20
11. Самсонова Г.Г., Жидкова И.А. Перампанел в дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга: данные реальной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(4):321–33. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con. 2022.139
- Samsonova G.G., Zhidkova I.A. Perampanel in adjunctive therapy of patients with brain tumor-related epilepsy: real-world data. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2022;14(4):321–33. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.139
12. Abril Jaramillo J., Estévez María J.C., Girón Úbeda J.M. et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). Epilepsy Behav 2020;102:106655. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106655
13. Beghi E., Gatti G., Tonini C. et al. Adjunctive therapy *versus* alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: A multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. Epilepsy Res 2003;57:1–13. DOI: 10.1016/j.eplepsyres. 2003.09.007
14. Bonanni P., Gambardella A., Tinuper P. et al. Perampanel as first add-on antiseizure medication: Italian consensus clinical practice statements. BMC Neurol 2021;21:410. DOI: 10.1186/s12883-021-02450-y
15. Bonanni P., Gambardella A., Tinuper P. et al. Correction: Perampanel as first add-on antiseizure medication: Italian consensus clinical practice statements. BMC Neurol 2022;22(1):184. DOI: 10.1186/s12883-022-02701-6
16. Brandt C., Wechsler R.T., O'Brien T.J. et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. Seizure 2020;80:115–23. DOI: 10.1016/j.seizure. 2020.06.011
17. Bresnahan R., Hill R.A., Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2023;4(4):CD010961. DOI: 10.1002/14651858.CD010961.pub2
18. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012;78:1548–54. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19
19. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. Epilepsy Behav 2008;12(4):501–39.
20. Flamini R., Patten A., Ngo L.Y. Long-term safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (aged 4 to <12 years) with partial-onset seizures (POS) or primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) in study 311 (413). Neurology 2020;94 (15 Suppl). DOI: 10.1212/WNL.94.15_supplement. 413
21. Fogarasi A. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. Epilepsia 2020;61(1):125–37. DOI: 10.1111/epi. 16413
22. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: Focus on perampanel. Pharmacol Res 2013;70(1):35–40.
23. 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.
24. Getzoff N. Perampanel Clinical Review. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/208277-Perampanel-Clinical-PREA.pdf>.
25. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. Expert Opin Drug Discov 2014; 9(4):449–58.
26. Hwang S.K.. Real-life effectiveness and tolerability of perampanel in pediatric patients aged 4 years or older with epilepsy: A Korean national multicenter study. J Clin Neurol 2020;16(1):53–9.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Krauss G.L., Serratos J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology 2012;78(18):1408–15.
31. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: Substitution or add-on? Seizure 2000;9(7):464P8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442
32. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: Mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother 2006;6(3):397P406.
33. Laurenza A., Hall N., Majid O., Rege B. Bioequivalence evaluation of perampanel oral suspension and tablet formulations in healthy subjects: A phase I, open-label, crossover study (P3.240). Neurology 2017;88(16 Suppl). DOI: 10.1212/WNL. 88.16_supplement. P3.240
34. Meador K.J., Yang H., Piña-Garza J.E. et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. Epilepsia 2016;57(2):243–51. DOI: 10.1111/epi. 13279
35. Mukhin K.Yu., Pylaeva O., Bobylova M. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology & Epilepsy). Epilepsia 2021;62(S3):156.
36. Nissenkorn A., Kluger G., Schubert-Bast S. et al. Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. Epilepsia 2023;64(4):866–74. DOI: 10.1111/epi.17530
37. 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.
38. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic

- interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(12):1045–61.
39. Pina-Garza J.E., Rosenfeld W., Saeki K. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav* 2020;104(Pt A):106876. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106876
 40. 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.
 41. Santamarina E., Bertol V., Garayoa V. et al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure* 2020;83:48–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.026
 42. Semah F., Thomas P., Coulbaut S., Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014;16:165–74. DOI: 10.1684/epd.2014.0650
 43. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):9–12.
 44. Steinhoff B.J., Goldmann T., Kockelmann E. et al. PERPRISE: A prospective non-interventional study of PERampanel as only adjunctive treatment in patients with PRIMARY or SEcondarily generalized tonic-clonic seizures: First interim analysis. *Epilepsia Open* 2024;9(3):926–39. DOI: 10.1002/epi4.12869
 45. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111.
 46. Trigg A., Brohan E., Cocks K. et al. Health-related quality of life in pediatric patients with partial onset seizures or primary generalized tonic-clonic seizures receiving adjunctive perampanel. *Epilepsy Behav* 2021;118:107938. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107938
 47. Witt Yu.-A., Helmstaedter Ch. The impact of perampanel on cognition: A systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure* 2022;94:107–11.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>
 О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>
 М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Первый и второй авторы получили гонорар за их вклад в публикацию. Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Funding. This study was funded by Eisai. The first and second authors received a fee for their contribution to the publication. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.