

## Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;  
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. Наиболее частой «структурной» причиной резистентных форм эпилепсии у детей являются фокальные кортикальные дисплазии, которые представляют собой разновидности нарушений кортикального развития. Термин «фокальная кортикальная дисплазия» был впервые упомянут D. Taylor и соавт. в 1971 г. для обозначения локальных нарушений кортикального развития у описанных ими 10 больных с резистентной эпилепсией. По данным K. Watanabe и соавт. (1996), фокальные кортикальные дисплазии как причина развития эпилепсии обнаруживаются у 3,0–4,3 % больных различными формами эпилепсии. Среди всех нарушений кортикального развития у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, фокальные кортикальные дисплазии составляют 75 %, по данным I. Blümcke и соавт. (2009).

В резистентных случаях эпилепсии сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП). Авторы представляют обзор, посвященный новому АЭП — перампанелу. Рассматриваются механизм действия препарата, особенности фармакокинетики, показания к применению, результаты клинических и постмаркетинговых исследований эффективности, переносимости и безопасности перампанела, включая исследования последних лет. Представлено описание клинического случая успешного применения перампанела у пациента с резистентной к терапии эпилепсией, обусловленной фокальной кортикальной дисплазией. На основании данных литературы и собственных наблюдений авторов можно заключить, что перампанел является перспективным препаратом для лечения эпилепсии (даже в случаях, резистентных ко многим другим АЭП) с благоприятными показателями переносимости.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фокальные приступы, перампанел, механизм действия, глутамат, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, режим дозирования, эффективность, переносимость, резистентность к терапии, фокальная кортикальная дисплазия

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62

### USE OF PERAMPANEL IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: A REVIEW OF LITERATURE AND A CASE REPORT

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia

Despite a considerable advance made in epileptology, resistant epilepsies account for approximately 30 % of all forms of epilepsy particularly in patients with focal seizures. The most common structural cause of resistant epilepsies in children is focal cortical dysplasias that are varieties of abnormal cortical development. The term “focal cortical dysplasia” was first mentioned by D. Taylor et al. in 1971 to denote local abnormalities of cortical development in our 10 described patients with resistant epilepsy. According to K. Watanabe et al. (1996), focal cortical dysplasias as a cause of epilepsy are detected in 3.0–4.3 % of patients with different forms of epilepsy. Among all abnormalities of cortical development in children who have undergone surgery for epilepsy, focal cortical dysplasias amount to 75 %, as shown by the data obtained by I. Blümcke et al. (2009).

In resistant epilepsy, there is a hope for successful neurosurgical treatment and synthesis of novel antiepileptic drugs (AEDs). The authors present a review dedicated to the novel AED perampanel and consider its mechanism of action, pharmacokinetic features, indications for use, and the results of clinical trials and postmarket researches of the efficacy, tolerability, and safety of the drug, including its recent investigations. The paper describes a clinical case of successfully using perampanel in a patient with therapy-resistant epilepsy caused by focal cortical dysplasia. Based on the data available in the literature and the authors' own cases, it may be concluded that perampanel is a promising drug in treating epilepsy (even in epilepsies resistant to many other AEDs) with favorable indicators of tolerability.

**Key words:** epilepsy, focal epilepsy, perampanel, mechanism of action, glutamate, pharmacokinetics, drug interactions, dosage regimen, efficacy, tolerability, therapy resistance, focal cortical dysplasia

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. По данным Р. Kwan и М. J. Brodie (2000, 2006), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [22, 23].

Наиболее частой «структурной» причиной резистентных форм эпилепсии у детей являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) [12]. ФКД представляют собой разновидность нарушений кортикального развития. Термин «фокальная кортикальная дисплазия» был впервые упомянут D. Taylor и соавт. в 1971 г. для обозначения локальных нарушений кортикального развития у описанных ими 10 больных с резистентной эпилепсией. По данным К. Watanabe и соавт. (1996), ФКД как причина развития эпилепсии обнаруживается у 3,0–4,3 % больных различными формами эпилепсии [40]. Среди всех нарушений кортикального развития у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, ФКД составляют 75 %, по данным I. Blümcke и соавт. (2009) [8]. ФКД также является и наиболее частой причиной диагноза «криптогенная фокальная эпилепсия» с резистентным течением приступов [39].

Перампанел – новейший АЭП – был лицензирован в США и странах Европы в 2012 г. [35–38], в России зарегистрирован в 2013 г., доступен с 2014 г.

Перампанел был изначально зарегистрирован для применения в дополнительной терапии у пациентов 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. В июне 2015 г. было зарегистрировано новое показание для применения перампанела: дополнительная терапия первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте 12 лет и старше.

Перампанел имеет принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличный от других АЭП, – посредством неконкурентного ингибирования ионотропных AMPA-рецепторов ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС)) препарат вызывает уменьшение нейрональной возбудимости. Перампанел – мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и гиппокампа [6, 9, 26, 41]. По мнению многих авторов, перампанел – первый АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (опосредованное глутаматом возбуждение в ЦНС), эффективность и переносимость которого при резистентных фокальных приступах были

доказаны в клинических исследованиях III фазы [13, 17–21, 27, 28, 31].

Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем окисления с последующей глюкуронизацией. Основные метаболиты – гликозилированный перампанел и различные глюкуронид-конъюгаты. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, хотя также может участвовать CYP3A5. В терапевтической концентрации перампанел не оказывает ингибирующего или индуцирующего влияния на основные изоэнзимы CYP или UGT, однако оказывает слабый ингибирующий эффект на CYP2C8, UGT1A9 и слабый индуцирующий эффект на CYP2B6 и CYP3A4/5. Примерно 2 % перампанела выводится в неизменном виде с мочой, что, как правило, незначимо с клинической точки зрения. Период полувыведения составляет около 52–129 ч (в среднем 105 ч) после однократного приема и 66–90 ч после многократного приема, это позволяет принимать препарат 1 раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии). Пиковая концентрация в плазме достигается через 0,25–2 ч после приема препарата [9, 24].

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

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела с другими АЭП и препаратами других групп, которые подробно описаны в обзоре P. N. Patsalos (2013) [24, 25]. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин, а также окскарбазепин и топирамат) могут ускорять метаболизм перампанела, увеличивая его клиренс, что приводит к снижению средней AUC и  $C_{max}$ , уменьшению среднего периода полувыведения, возможно снижение плазменной концентрации перампанела. Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина, вальпроевой кислоты и мидазолама (на 10 %, вероятно клинически незначимо), а также снижать клиренс окскарбазепина, увеличивая среднюю плазменную концентрацию (анализ плазменной концентрации фармакокинетически активного метаболита окскарбазепина не проводился, поэтому клиническое значение данных взаимодействий остается неизвестным) [24]. Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [24].

При исследовании эффекта перампанела на оральные контрацептивы у здоровых добровольцев-женщин (перампанел в дозе 4, 8 или 12 мг применяли в сочета-

нии с оральными контрацептивами в течение 21 дня) дозы перампанела 4 и 8 мг не оказывали влияния на фармакокинетику оральных контрацептивов, доза 12 мг/сут влияла на фармакокинетику левоноргестрела (увеличение среднего значения  $C_{max}$  и AUC на 40 %) и этинилэстрадиола (снижение значения  $C_{max}$  на 18 %) [24, 25].

Перампанел в дозе 12 мг/сут при многократном приеме усиливал эффект алкоголя (фармакодинамическое взаимодействие) у здоровых добровольцев — увеличивал его негативное влияние на внимание и скорость реакции и повышал выраженность раздражительности, спутанности сознания и депрессии [24, 25].

Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата 1 раз в день в дозе 4–12 мг достоверно уменьшает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости [9–11, 15, 16, 20, 21, 26, 33].

Перампанел изучался в 3 клинических исследованиях III фазы, в которых участвовали пациенты с фокальными приступами, резистентными к терапии, несмотря на прием 1–3 АЭП (исследования 304, 305 и 306).

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования III фазы (исследование 304) представлены в статье J.A. French и соавт. (2012). Оценивали эффективность и безопасность перампанела в дозе 8 или 12 мг. Пациенты ( $n = 388$ ) в возрасте 12 лет и старше с резистентными к терапии парциальными приступами (несмотря на прием 1–3 АЭП) были рандомизированы (1:1:1) для однократного в день приема перампанела в дозе 8 и 12 мг или плацебо. После базового периода (6 нед) пациенты участвовали в 19-недельной двойной слепой фазе: 6-недельный период титрования (увеличение дозы по 2 мг в неделю) с последующим 13-недельным периодом поддерживающей терапии. Эффективность оценивали по доле респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) и процентному изменению частоты приступов. Из 388 пациентов, принимавших исследуемый препарат, данные по эффективности получены в 387 случаях. Средний процент изменения частоты приступов в популяции пациентов с назначенным лечением (intent-to-treat, ИТТ-популяция) составил –21,0; –26,3 и –34,5 % для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно ( $p = 0,0261$ ;  $p = 0,0158$  для сравнения перампанела в дозе 8 и 12 мг и плацебо соответственно). Доля респондеров в период поддерживающей терапии составила 26,4; 37,6 и 36,1 % соответственно для плацебо и перампанела в дозе 8 ( $p = 0,0760$ ) и 12 мг

( $p = 0,0914$ ). Преждевременно выбыли из исследования 68 (17,5 %) пациентов, из них 40 (10,3 %) — в связи с нежелательными явлениями. Наиболее частыми связанными с лечением нежелательными явлениями были головокружение, сонливость, раздражительность, головная боль, падения и атаксия. Таким образом, исследование обеспечивало доказательный уровень I класса, подтверждая, что перампанел в дозах 8 и 12 мг/сут в дополнительной терапии эффективен у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами [10].

В статье J.A. French и соавт. (2013) представлены результаты исследования 305 (многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования III фазы). Перампанел в дозе 8 или 12 мг (или плацебо, в соответствии с рандомизацией 1:1:1) применяли 1 раз в день в дополнительной терапии (в сочетании с 1–3 другими АЭП) у пациентов в возрасте 12 лет и старше с резистентными к терапии парциальными приступами (приступы были резистентны к терапии как минимум 2 ранее применяемыми АЭП). Исследование состояло из 19-недельной двойной слепой фазы терапии, включавшей 6-недельный период титрации с еженедельным повышением дозы на 2 мг с последующей 13-недельной фазой поддерживающей терапии. Эффективность оценивали по доле респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов за 28 дней не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) и процентное изменение частоты приступов за 28 дней в период лечения перампанелом по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения). Дополнительные исследуемые показатели эффективности: процент изменения частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов. Из 386 пациентов, которые были рандомизированы и получали исследуемый препарат, 321 пациент завершил исследование. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % (ИТТ-популяция) составила 14,7; 33,3 и 33,9 % для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно. Значительное улучшение получено при применении перампанела в каждой из 2 доз по сравнению с плацебо: 8 мг ( $p = 0,002$ ) и 12 мг ( $p < 0,001$ ). Средний процент изменения частоты приступов за 28 дней по сравнению с исходной частотой (ИТТ-популяция) составил –9,7; –30,5 и –17,6 % для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно, со значительной редукцией частоты приступов по сравнению с плацебо при приеме как 8 мг ( $p < 0,001$ ), так и 12 мг ( $p = 0,011$ ). В отношении частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов среднее изменение частоты приступов составило –32,7 % (8 мг), –21,9 % (12 мг) и –8,1 % (плацебо), со статистически значимой редукцией приступов при применении 2 доз перампанела: 8 мг ( $p < 0,001$ ) и 12 мг

( $p = 0,005$ ). Наиболее распространенные (встречались у  $\geq 10$  % пациентов в каждой из лечебных групп) связанные с лечением нежелательные явления включали головокружение, сонливость, усталость и головную боль. Принципиально важно, что для всех нежелательных явлений, кроме головной боли, отмечена зависимость от дозы препарата [11].

G.L. Krauss и соавт. (2012) опубликовали результаты исследования 306, которое также представляло по дизайну двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование III фазы. Условия проведения были близки к исследованиям 304 и 305, однако исследовали не 2 (как в двух ранее описанных исследованиях), а 3 дозы перампанела: 2, 4 и 8 мг/сут по сравнению с плацебо. Были рандомизированы и получали лечение 706 пациентов; 623 пациента завершили исследование. Среднее изменение частоты приступов составило  $-10,7$ ;  $-13,6$ ;  $-23,3$  и  $-30,8$  % для плацебо и перампанела в дозах 2, 4 и 8 мг/сут соответственно. Различия по сравнению с плацебо были статистически значимыми для перампанела в дозе 4 мг/сут ( $p = 0,0026$ ) и 8 мг/сут ( $p < 0,0001$ ). Соответствующая доля респондеров с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % составила 17,9; 20,6; 28,5 и 34,9 %. Различия по сравнению с плацебо были статистически значимыми для перампанела в дозе 4 мг/сут ( $p = 0,0132$ ) и 8 мг/сут ( $p = 0,0003$ ). Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением, связанным с лечением, было головокружение, при этом предполагалась зависимость от дозы [20]. Исследование показало, что минимальная доза перампанела для пациентов старше 12 лет с резистентными к терапии парциальными и/или вторично-генерализованными приступами составляет 4 мг/сут. Исследование обеспечивало доказательный уровень I класса, подтверждая, что перампанел в дозах 8 и 12 мг/сут в дополнительной терапии эффективен и хорошо переносится у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами [20].

V.J. Steinhoff и соавт. (2013, 2014) представили post-hoc анализ объединенных данных всех 3 исследований перампанела III фазы в дополнительной терапии фокальных приступов, резистентных к терапии. В 3 исследованиях участвовали пациенты с фокальными приступами, резистентными к терапии, несмотря на прием 1–3 АЭП. Пациенты были рандомизированы для однократного приема в сутки плацебо или перампанела в дозе 8 или 12 мг (исследования 304, 305), плацебо или перампанела в дозе 2, 4 или 8 мг (исследование 306). Исследования включали 6-недельный базовый период и фазу двойной слепой терапии (6-недельный период титрования и 13-недельную поддерживающую фазу). Первичными конечными точками были средняя частота редукции приступов (в двойной слепой фазе по сравнению с исходным уровнем) и до-

ля пациентов, достигших  $\geq 50$  % редукции частоты приступов (доля респондеров) [36, 38]. В целом в ИТТ-анализ было включено 1478 пациентов. Среднее изменение частоты фокальных приступов было достоверно выше в популяции пациентов, получавших перампанел, по сравнению с плацебо ( $-23,3$ ;  $-28,8$ ;  $-27,2$  и  $-12,8$  % для перампанела в дозе 4, 8 и 12 мг и плацебо соответственно;  $p < 0,01$ ; представлено сравнение каждой из применяемых доз перампанела с плацебо), так же как и доля респондеров (перампанел в дозе 4 мг – 28,5 %; 8 мг – 35,3 %; 12 мг – 35,0 %; плацебо – 19,3 %;  $p < 0,05$ ). Кроме того, среднее изменение частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов также было выше в популяции пациентов, получавших перампанел, по сравнению с плацебо ( $-31,2$ ;  $-35,6$ ;  $-28,6$ ;  $-13,9$  % для перампанела в дозе 4, 8 и 12 мг и плацебо соответственно) [36, 38].

Открытые обсервационные исследования [35, 36, 38], а также исследования длительной терапии [9, 18, 19] также продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии и длительное сохранение терапевтического эффекта.

V.J. Steinhoff и соавт. (2014) провели обсервационное исследование, суммирующее клинический опыт применения перампанела в дополнительной терапии в 9 центрах Германии и Австрии. В исследование были включены 281 пациент с минимальным периодом наблюдения (на терапии перампанелом) 6 мес; 129 (46 %) из них были мужчинами и 152 (54 %) – женщинами. Средний возраст составил 39 лет (от 12 до 84 лет). Средняя суточная доза перампанела равнялась 7,7 мг. До добавления перампанела 44 (16 %) пациента получали 1 препарат, 124 (43 %) – 2 АЭП, 62 (22 %) – 3 АЭП, оставшиеся 51 пациент (18 %) получали 4 базовых АЭП. Через 6 мес 169 пациентов продолжали принимать перампанел, таким образом, показатель удержания на терапии составил 60 %. У 48 % пациентов частота сложных фокальных приступов снизилась на 50 % и более, у 14,5 % пациентов приступы этого типа перестали регистрироваться. Близкие показатели получены и в отношении приступов со вторичной генерализацией: доля респондеров составила 57 %, у 32 % пациентов вторично-генерализованные приступы не регистрировались. Если рассматривать все типы фокальных приступов, то доля респондеров составила 50 %. Доля пациентов с ремиссией приступов достигла 15 %. У пациентов с ремиссией приступов средняя доза перампанела составила 8,7 мг (дозы варьировали в интервале от 2 до 15 мг). У большинства пациентов (45 %) суточная доза перампанела составила 8 мг. Добавление перампанела к антиэпилептической терапии оказало статистически значимое влияние на снижение частоты приступов

всех типов. Авторы сделали вывод о том, что дополнительная терапия перампанелом может вызвать улучшение контроля приступов, вплоть до достижения ремиссии, даже в наиболее резистентной популяции пациентов [37].

Терапевтический эффект перампанела сохранялся при длительной терапии, что подтверждается результатами открытых продолженных исследований [9].

Более 90 % пациентов, участвовавших в исследованиях 304, 305 и 306, продолжили наблюдение в продленном открытом исследовании (307) по безопасности, переносимости и эффективности перампанела в дозе 12 мг/сут или максимально переносимой дозе. Данное исследование включало 2 фазы: фазу открытого лечения (в том числе 16-недельный слепой переходный период и период поддерживающей терапии продолжительностью 256 нед) и 4-недельную фазу катamnестического наблюдения. Во время переходного периода с применением слепого метода проводили титрование до индивидуально переносимой максимальной дозы (не более 12 мг/сут). В процессе исследования проводили мониторинг побочных эффектов и регистрировали частоту приступов. В целом в исследование были включены 1218 пациентов. В 2014 г. были опубликованы промежуточные результаты данного исследования, оценивающего эффективность и переносимость длительной терапии перампанелом (до 5 лет) [17, 18]. У 1216 участвующих в исследовании пациентов медиана продолжительности лечения перампанелом в дополнительной терапии составила 1,5 года (от 1 нед до 3,3 года), при этом более 300 пациентов получали перампанел более 2 лет. Показатель удержания на терапии составил 58,5 %. После периода титрации доля респондеров и средний процент редукции частоты приступов по сравнению с исходным уровнем были стабильными: 46 % для обоих показателей через 9 мес лечения (у 980 пациентов, принимавших перампанел  $\geq 9$  мес), 58 и 60 % соответственно через 2 года (у 337 пациентов, принимавших перампанел на протяжении 2 лет). Средний процент редукции частоты вторично-генерализованных судорожных приступов варьировал от 77 % через 9 мес ( $n = 422$ ) до 90 % через 2 года ( $n = 141$ ). Среди 694 пациентов, у которых были получены данные фазы поддерживающей терапии длительностью  $\geq 1$  года, у 5,3 % сохранялась ремиссия приступов на протяжении года. Таким образом, терапевтический ответ оставался достаточно стабильным на протяжении 3-летнего применения препарата, с выраженной редукцией частоты приступов, особенно вторично-генерализованных [17].

Недавно проведенные постмаркетинговые исследования (результаты которых были опубликованы в 2015–2016 гг.) подтверждают ранее полученные данные об эффективности перампанела даже у пациентов, резистентных ко многим АЭП.

K. Singh и соавт. (2016) провели одноцентровое постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости перампанела у пациентов с фокальными и другими видами приступов. В исследование был включен 101 пациент, получающий перампанел (из них 57 – женского пола; 16 детей). Средняя доза перампанела составила 6,5 мг/сут, средняя продолжительность лечения перампанелом – 8,2 мес. После начала лечения перампанелом редукция частоты приступов отмечена в целом на 50 %; 50 % – у пациентов детского возраста, 33 % – у взрослых пациентов; 44 % – при первично-генерализованных приступах, 38 % – при вторично-генерализованных приступах, 33 % – при фокальных приступах. Доля респондеров составила 51 % в общей группе пациентов, 63 % – у детей, 49 % – у взрослых; 60 % – у пациентов с фокальными приступами, 43 % – со вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами, 53 % – с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами и 56 % – у пациентов с другими типами приступов. Ремиссия приступов была достигнута у 6 % пациентов. Результаты исследования продемонстрировали эффективность, безопасность и хорошую переносимость перампанела у детей и взрослых с разными типами приступов [34].

Авторы из Германии (M. Hintz и соавт., 2016) недавно провели одноцентровое ретроспективное исследование переносимости и эффективности перампанела. Выполнен анализ медицинских карт 85 пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии (от 14 до 80 лет, из них 45 пациентов мужского пола, средний возраст 37,4 года), получавших перампанел в период с 2012 по 2014 г. в Центре эпилепсии Университетского госпиталя во Фрайбурге. В исследование были включены пациенты, у которых в прошлом зафиксирована резистентность в среднем к 6 АЭП и которым перампанел был назначен впервые. У 35 % участвовавших в исследовании пациентов зарегистрирована значительная редукция частоты приступов. Среди побочных эффектов чаще встречались усталость (32,5 %), головокружение (24,5 %) и раздражительность (10,5 %). Перампанел оказывал терапевтический эффект в дозах от 4 до 12 мг/сут. Авторы отметили эффективность перампанела даже у пациентов, резистентных к многочисленным АЭП, и у пациентов, у которых не был получен эффект от стимуляции блуждающего нерва [14].

По данным обзорной работы F.M. Besag и P.N. Patsalos (2016), эффективность перампанела при фокальных приступах оценивалась в исследованиях II фазы и рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы. К настоящему времени доказан значительный зависимый от дозы эффект перампанела в отношении уменьшения частоты фокальных приступов: 4 мг/сут – 23 %; 8 мг/сут – 26–31 %;

12 мг/сут – 18–35 % (по сравнению с плацебо – 10–21 %). Доля респондеров составила 15–26 % при приеме плацебо в сравнении с 29 % (перампанел в дозе 4 мг/сут), 33–38 % (перампанел в дозе 8 мг/сут), 34–36 % (перампанел в дозе 12 мг/сут) соответственно. Ремиссия приступов была достигнута у 0–1,7 % пациентов в группе плацебо, 1,9 % в группе перампанела в дозе 2 мг/сут, 2,6–4,4 % – 8 мг/сут и 2,6–6,5 % – 12 мг/сут. Таким образом, результаты многочисленных исследований, завершенных на данный момент, показывают эффективность перампанела [7].

В 2015 г. было зарегистрировано новое показание для применения перампанела: дополнительная терапия первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте 12 лет и старше. Этот факт имеет особое значение, так как большинство АЭП, появившихся в последние годы, эффективны только в отношении фокальных приступов. Хотя многие АЭП (включая и карбамазепин) могут быть эффективны в отношении генерализованных судорожных приступов, они вызывают аггравацию других типов приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) (абсансов, миоклонических приступов). Поэтому при формах ИГЭ с сочетанием приступов нескольких типов (наиболее распространенная из них – юношеская миоклоническая эпилепсия (ИГЭ)) в настоящее время рекомендовано применение очень ограниченного числа АЭП – вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам, а также бензодиазепины (однако их применение крайне ограничено в связи с побочными эффектами) [7].

По данным F.M. Besag и P.N. Patsalos (2016), эффективность перампанела при первично-генерализованных судорожных приступах была зарегистрирована в одном исследовании I класса. Средняя редукция частоты приступов составила 76,5 % при приеме перампанела и 38,4 % при приеме плацебо. Доля респондеров составила 64,2 % для перампанела и 39,5 % для плацебо. Ремиссия приступов в фазе поддерживающей терапии была достигнута у 30,9 % пациентов, принимающих перампанел, и у 12,3 % – при приеме плацебо. Таким образом, результаты исследований показывают эффективность перампанела в лечении не только фокальных приступов, но и первично-генерализованных судорожных приступов [7].

A. Rohrbach и соавт. (2016) провели анализ данных по эффективности и переносимости перампанела у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами. В анализ были включены базы данных MEDLINE, EMBASE, Google Scholar и ClinicalTrials.gov, данные, представленные на конференциях Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy) и Американского общества по борьбе с эпилепсией (American Epilepsy Society). Данные были получены в период

с 2013 по 2015 г. Плацебоконтролируемые клинические исследования III фазы включали 164 пациента (в возрасте  $\geq 12$  лет) с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами при ИГЭ и продемонстрировали эффективность перампанела в уменьшении частоты первично-генерализованных судорожных приступов в сочетании с хорошей переносимостью и отсутствие аггравации абсансов и миоклонических приступов [29].

Данные отечественной и зарубежной литературы также свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости перампанела [1–7, 9, 10].

G.L. Krauss и соавт. (2012) представили результаты 2 последовательных рандомизированных двойных слепых исследований безопасности и переносимости перампанела в режиме наращивания дозы препарата (исследования 206 и 208). В данных исследованиях участвовали пациенты в возрасте 18–70 лет с неконтролируемыми парциальными приступами, резистентными к 1–3 сопутствующим АЭП. В исследовании 206 пациенты получали перампанел (в дозе до 4 мг/сут, 1 или 2 раза в день) или плацебо в течение 12 нед (8-недельная фаза титрации, 4-недельная поддерживающая фаза). В исследовании 208 пациенты получали плацебо или перампанел (в дозе до 12 мг) в течение 16 нед (12-недельный период титрования, 4-недельная поддерживающая фаза). В исследовании 206 были рандомизированы 153 пациента (51 – перампанел в режиме приема 1 раз в день; 51 – перампанел 2 раза в день; 51 – плацебо). В исследовании 208 были включены 48 пациентов (38 – перампанел в режиме приема 1 раз в день; 10 – плацебо). Наиболее высокая доза, применяемая в исследовании 206, – 4 мг/сут – хорошо переносилась. Доли пациентов с хорошей переносимостью перампанела в режиме 1 раз в день (82,4 %), 2 раза в день (82,4 %) и плацебо (82,4 %) существенно не различались. В исследовании 208 большинство пациентов хорошо переносили дозы перампанела  $\geq 6$  мг 1 раз в день (по данным анализа Каплана–Майера). В обоих исследованиях нежелательные явления чаще были связаны с ЦНС, большинство из них были легкой или средней степени тяжести. Таким образом, в данных исследованиях были получены предварительные результаты, показавшие хорошую переносимость перампанела в диапазоне доз 4–12 мг/сут [21].

В опорных исследованиях перампанела наиболее часто встречающиеся ( $> 10$  % случаев) связанные с лечением побочные эффекты включали головокружение, сонливость, усталость и головную боль [9].

В 3 клинических исследованиях III фазы наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме перампанела были сонливость, головокружение, усталость, тошнота, назофарингит и падения. В целом симптомы депрессии и агрессия встречались чаще при приеме перампанела, особенно в высоких

дозах, чем при приеме плацебо. Связанные с лечением побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата (чаще встречались сонливость и головокружения), зарегистрированы у 99 (9,5 %) пациентов на фоне приема перампанела и у 21 (4,8 %) пациента, получавшего плацебо. Не отмечено клинически значимых изменений лабораторных параметров и данных электроэнцефалографии (ЭЭГ). В целом перампанел характеризовался низкой частотой побочных эффектов, особенно в невысоких дозах. Связанные с лечением побочные эффекты были легкой или умеренной выраженности. Наиболее распространенные побочные эффекты (сонливость и головокружение) чаще встречались при применении более высоких доз [30].

Анализ объединенных результатов клинических исследований II и III фазы (J.M. Serratos и соавт., 2013) показал безопасность и хорошую переносимость перампанела в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов в дозе от 2 до 12 мг/сут [32]. Частота побочных эффектов в целом зависит от дозы перампанела. Наиболее распространенные побочные эффекты перампанела, встречающиеся в данных исследованиях, — головокружение и сонливость. Промежуточный анализ данных открытых исследований показал, что благоприятные показатели переносимости терапии сохраняются на протяжении нескольких лет [32].

По данным В. J. Steinhoff и соавт. (2013), *post-hoc* анализ объединенных данных 3 исследований перампанела фазы III в дополнительной терапии фокальных приступов, резистентных к терапии, показал хорошую переносимость перампанела. Наиболее частые связанные с лечением нежелательные явления включали головокружение, сонливость и головную боль. Нежелательные явления были, как правило, легко или умеренно выражены; отмечена низкая доля пациентов с тяжелыми нежелательными явлениями (плацебо — 5,4 %; перампанел — 8,9 %) или с серьезными нежелательными явлениями (плацебо — 5,0 %; перампанел — 5,5 %). В процессе 3 исследований не зарегистрировано ни одного случая летальных исходов (внезапной неожиданной смерти при эпилепсии) или клинически значимых изменений лабораторных показателей, данных электрокардиографии (ЭКГ) или жизненно важных функций [36].

По данным перекрестного обсервационного исследования (В. J. Steinhoff и соавт., 2014), суммирующего клинический опыт применения перампанела в дополнительной терапии в 9 центрах Германии и Австрии, с участием 281 пациента с минимальным периодом наблюдения (на терапии перампанелом) 6 мес, частота побочных эффектов составила 52 %. Основные побочные эффекты включали сонливость (24,6 %) и головокружение (19,6 %); реже встречались атаксия (3,9 %), агрессия (2,8 %), тошнота (2,5 %) и раздражи-

тельность (2,1 %). Переносимость была наилучшей у пациентов, получавших 1 или 2 базисных АЭП. В этой группе нежелательные явления отмечались у 46 % пациентов. Если пациенты получали более 2 АЭП, то побочные эффекты развивались в 74 % случаев [35, 36].

По результатам исследования безопасности и переносимости длительной терапии перампанелом (до 5 лет), опубликованным в 2014 г. [17], новых данных о безопасности препарата на протяжении 3 лет его применения в 39 странах получено не было. Показатели безопасности и переносимости препарата сохранялись на стабильном уровне, не было зарегистрировано развития новых неожиданных нежелательных явлений. Побочные эффекты, зарегистрированные у  $\geq 10$  % пациентов, включали головокружение, сонливость, головную боль, усталость, раздражительность и увеличение массы тела. Только головокружение и сонливость стали причиной отмены терапии у  $> 1$  % пациентов (3,9 и 1,3 % соответственно). Отсутствовали клинически значимые изменения жизненно важных функций, показателей ЭКГ и лабораторных параметров.

Исследования последних лет (2015–2016 гг.) также подтверждают ранее полученные данные о хорошей переносимости перампанела. По данным одноцентрового постмаркетингового исследования перампанела у 101 пациента с фокальными и другими видами приступов, получающих перампанел в средней дозе 6,5 мг/сут, при средней продолжительности лечения перампанелом 8,2 мес (K. Singh и соавт., 2016) наиболее часто встречающимися побочными эффектами были сонливость или усталость (35 %), поведенческие нарушения (30 %) и головокружение (22 %). Побочные эффекты зависели от дозы препарата. Средняя доза составила 7,3 мг у пациентов с побочными эффектами по сравнению с 5,5 мг у пациентов без побочных эффектов.

В недавно проведенном в Германии ретроспективном исследовании (M. Hintz и соавт., 2016) с участием 85 пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии (от 14 до 80 лет) среди побочных эффектов чаще встречались усталость (32,5 %), головокружение (24,5 %) и раздражительность (10,5 %).

По данным обзора F.M. Besag и P.N. Patsalos (2016), обобщающего результаты исследований эффективности и переносимости перампанела при фокальных и генерализованных судорожных приступах, завершенных к настоящему времени, основные зарегистрированные в исследованиях побочные эффекты зависели от дозы препарата и включали головокружение, сонливость, утомляемость, раздражительность, падения и тошноту.

По данным обзора A. Rohrachet и соавт. (2016), головокружение — основной побочный эффект перам-

панела — уменьшается при его приеме непосредственно перед сном, в постели. Риск психиатрических побочных эффектов препарата повышен у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе. Авторы также обращают внимание на то, что перампанел может снижать эффективность прогестеронсодержащих оральных контрацептивов.

По данным Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ), опубликованным в 2014 г., перампанел получали 12 пациентов (6 мужского пола и 6 — женского), период катамнестического наблюдения составил свыше 6 мес [3]. Все пациенты страдали тяжелыми симптоматическими резистентными к терапии формами эпилепсии (6 случаев — генетические заболевания, 6 — симптоматические фокальные эпилепсии). Отмечены эффективность и хорошая переносимость перампанела. В целом уменьшение продолжительности и/или тяжести приступов было отмечено в 83 % случаев. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. Важно отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось аггравации приступов. В исследование были включены 6 пациентов с различными генетическими синдромами (синдром Драве — 2 больных, хромосомная микроделеция — 1; мутация в гене *NRXN1* (Питта—Хопкинса-подобный синдром) — 1; синдром Ангельмана — 1; синдром Дауна — 1). У пациентов этой категории эффективность перампанела (снижение частоты приступов более чем на 50 %) констатировалась во всех случаях.

В качестве иллюстрации успешного применения перампанела при симптоматической фокальной эпилепсии представляем историю болезни наблюдаемого нами пациента.

**Пациент Г.Д., 25 лет, дата рождения 21.02.1991.** Наблюдается в ИДНЭ с марта 2011 г. (с возраста 20 лет) с диагнозом «симптоматическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами».

**Этиология заболевания:** ФКД правой лобной области (подтверждено обследованием в Schön Klinik Vogtareuth, Германия).

**Приступы:** псевдогенерализованные приступы по типу миоклонических абсансов; фокальные моторные и вторично-генерализованные судорожные приступы, резистентные к терапии, со статусным течением.

На первом приеме в ИДНЭ пациент и его родители предъявляли жалобы на приступы:

- 1-й тип приступов: в виде поворота головы и глаз влево, нарушения сознания, иногда с падением назад; иногда клонические подергивания в руках, симметричные или более выраженные слева — 1–3 раза в день, несколько дней в неделю;

- 2-й тип приступов — миоклонические абсансы: замирание, подергивания в мышцах плечевого пояса и шеи с ритмичным приподниманием и отведением рук, кивками, потерей сознания до 30 с; до 20–30 приступов в сут-

ки; одиночные и статусное течение. Чаще возникают утром, при пробуждении;

- вторично-генерализованные судорожные приступы с частотой 1 раз в 1–2 мес, обычно после статуса миоклонических абсансов или после версивных приступов.

Дебют приступов в возрасте 8 мес с фебрильных генерализованных судорожных приступов.

Перинатальный анамнез не отягощен. Ребенок от 6-й беременности, протекавшей на фоне анемии, от 4-х физиологических срочных родов, родился с массой тела 3900 г, закричал сразу, выписан из роддома вовремя.

Наследственность по эпилепсии не отягощена. Пациент — 4-й ребенок в семье. У матери было 2 выкидыша. Старшая сестра и старший брат пациента здоровы. Еще одна старшая сестра погибла от аспирации в 3 года.

У дальнего родственника по линии отца (сын племянника отца) — аутизм.

Раннее развитие ребенка соответствовало возрасту.

**Анамнез болезни.** Дебют приступов (типичные фебрильные приступы) — в возрасте 8 мес. С 8 мес по 2,5 года отмечено 5 фебрильных генерализованных судорожных приступов длительностью до 1 мин; в этот период ребенок получал фенobarбитал. В связи с продолжением приступов в 2,5 года фенobarбитал был заменен на карбамазепин (финлепсин); через 2 нед после введения карбамазепина впервые возник приступ нового типа — в виде «замирания» с ритмичным подергиванием в мышцах плечевого пояса и кивками.

Далее пациент получал этосуксимид (суксилеп), клоназепам (антелепсин), вальпроат (депакин) в монотерапии — приступы продолжались.

В 5 лет присоединились приступы еще одного типа (фокальные): поворот головы и глаз влево; эпизодически с утратой постурального тонуса — отклонялся и падал назад.

Карбамазепин (финлепсин) вызвал аггравацию; применялась комбинация вальпроат (депакин) + этосуксимид (суксилеп) — без эффекта.

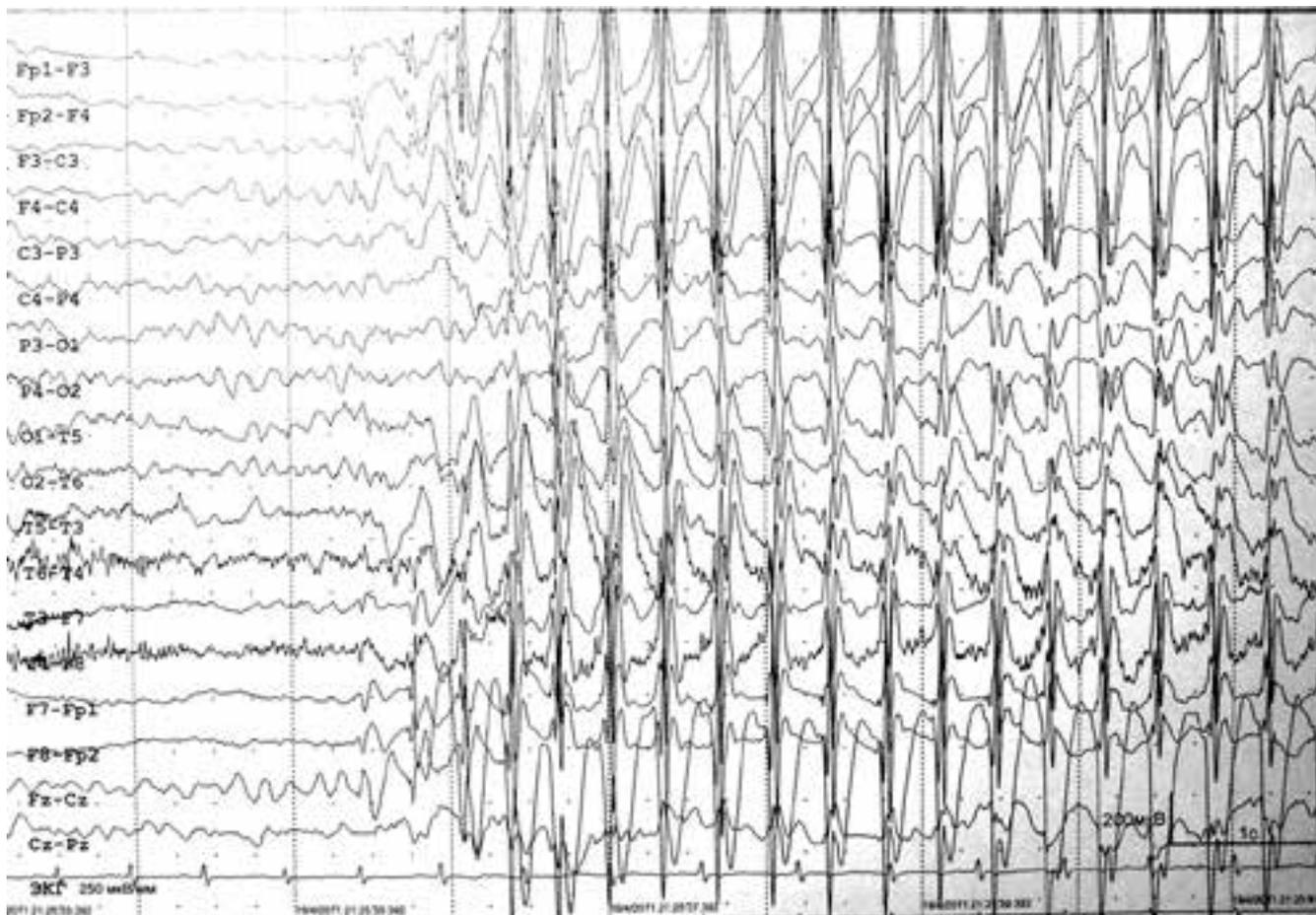
В 6,5 года родители самостоятельно отменили терапию в связи с ее видимой неэффективностью, и в течение 1,5 года частота фокальных приступов сохранялась на уровне 10–15 в день, приступы не сопровождалась падением.

В возрасте 8 лет (в 1999 г.) отмечалось ухудшение в виде учащения фокальных приступов до 30–40 в сутки.

Проведен курс синактена депо — без эффекта, отмечалось учащение приступов, появление псевдогенерализованных приступов по типу миоклонических абсансов со статусным течением.

Леветирацетам (кеппра) вызвал ухудшение течения заболевания, топирамат (топамакс) — без эффекта.

Кратковременный эффект в виде урежения миоклонических абсансов был отмечен при повторном введении этосуксимида (суксилепа).



Пациент Г.Д., 25 лет. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Продолженный разряд диффузной высокоамплитудной высокосинхронизированной пик-волновой активностью частотой 3 Гц. Непосредственно перед диффузным разрядом обращает на себя внимание появление региональной дабллик-волновой активности, возникающей бифронтально. Клинически во время диффузного разряда — приступ миоклонического абсанса

В 2002 г. (в возрасте 11 лет) ребенок в течение года получал кетогенную диету: отмечено улучшение познавательных функций; приступы сохранялись, хотя и с менее высокой частотой.

С возраста 13 лет получал вальпроат (конвулекс) в дозе 1500 мг/сут + метсуксимид (петинутин) 900 мг/сут — без существенного эффекта.

Введение лакосамида (вимпата) в возрасте 16 лет вызвало агрессию всех типов приступов!

Попытка увеличения дозы вальпроата (конвулекса) до 2000 мг/сут в возрасте 17 лет — без эффекта.

В октябре 2014 г. пациент проходил обследование в Schön Klinik Vogtareuth (Германия). В процессе обследования при проведении высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностирована ФКД правой лобной области.

При очередном приеме в ИДНЭ (в марте 2015 г., в возрасте 24 года): родители отмечают учащение за последний год вторично-генерализованных судорожных приступов до 1–2 раз в месяц, а также учащение и утяжеление псевдогенерализованных приступов (по типу миоклонических абсансов, статусное течение,

длительность эпизодов 40–60 мин). Пациент безынициативен, малообщителен, не проявляет интереса к учебе и другим видам деятельности (кроме общения в социальных сетях).

В марте 2015 г. в ИДНЭ был назначен перампанел 8 мг/сут в сочетании с вальпроатом (конвулекс) 1500 мг/сут. Титрация дозы перампанела проводилась постепенно, по 2 мг 1 раз в 2 нед. Препарат был назначен в режиме 1 раз в сутки, перед сном.

После введения перампанела в течение года наблюдался хороший эффект, снижение частоты приступов > 75 %. Важно отметить, что при введении перампанела вторично-генерализованные судорожные приступы отсутствуют с марта 2015 г. до настоящего времени. Также в течение 10 мес отсутствовали и статусы абсансов, сохранялись отдельные приступы абсансов утром, не каждый день. Кроме того, семья пациента отмечает улучшение качества жизни: пациент активно помогает по дому, увлекается рисованием, достиг значительных успехов в рисовании, посещает художественную школу. Родители отмечают, что за всю историю болезни они первый раз видят столь выраженный и дли-

тельный положительный терапевтический эффект — после введения перампанела.

В январе 2016 г. пациент самостоятельно не принимал перампанел в течение нескольких дней (при этом прием вальпроата продолжался). На этом фоне отмечалось выраженное ухудшение — возникновение длительного статуса абсансов, который был купирован в реанимации. Прием перампанела был возобновлен, доза повышена до 10 мг/сут, что привело к стабилизации клинического состояния. В настоящее время пациент продолжает принимать перампанел в дозе 10 мг на ночь.

В неврологическом статусе: расходящееся косоглазие ( $D > S$ ), дисфункция VII, XII нервов слева, сухожильные рефлексы  $S > D$ . В общении отмечаются медлительность, тугоподвижность мыслительных процессов; трудности переключения; некоторое снижение памяти и внимания.

**Проведенные обследования.** МРТ (апрель 2010 г., Москва, Россия) — патологии не выявлено.

Высокоразрешающая МРТ (2014 г., Фохтеройд, Германия) — ФКД правой лобной области.

Генетические исследования: кариотип в норме, эпипептическая панель генов (в Германии) — выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене *GABRB3*. При обследовании родителей данная мутация выявлена у матери, в связи с чем генетиком исключена роль данной мутации в развитии заболевания.

Многokrатно проводились ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторирование. При первом обращении в ИДНЭ (20 лет, 2011 г.) при видео-ЭЭГ-мониторировании регистрировалась региональная эпилептиформная активность в виде острых волн в правой лобной области или бифронтально со вторичной билатеральной синхронизацией: высокоамплитудные регулярные диффузные пик-волновые разряды частотой 3 Гц с началом в правых лобных

отведениях или бифронтально, продолжительностью до 10 с (часть из которых клинически соответствовала приступам миоклонических абсансов) (см. рисунок). При дальнейших исследованиях на фоне введения перампанела отмечалось значительное снижение индекса региональной и диффузной эпилептиформной активности.

ЭЭГ (2014 г., Германия): неритмичное замедление в правой орбитофронтальной области с включением острых волн, комплексов пик—волна с феноменом вторичной билатеральной синхронизации.

В настоящее время планируется проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторирования по прехирургической программе (система «10—10») для установления клинико-электро-анатомической корреляции и решения вопроса о целесообразности хирургического лечения.

Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность перампанела у пациента с резистентной к терапии симптоматической фокальной эпилепсией, обусловленной ФКД. Временное ухудшение при отмене препарата с последующей стабилизацией состояния после возобновления приема перампанела в данном случае служит дополнительным подтверждением высокой эффективности препарата. Препарат показал высокую эффективность не только в отношении фокальных и вторично-генерализованных приступов, но и при псевдогенерализованных приступах (миоклонические абсансы), вызванных феноменом вторичной билатеральной синхронизации.

Таким образом, на основании представленных в литературе данных и собственных наблюдений можно заключить, что перампанел является перспективным препаратом в лечении эпилепсии с высокой эффективностью (даже у пациентов, ранее резистентных к многочисленным АЭП) и благоприятными показателями переносимости.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов П.Н. Клинический случай применения Файкомпы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):5. [Vlasov P.N. Clinical case of application of Fycompa. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):5. (In Russ.)].
2. Жидкова И.А. Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):13—4. [Zhidkova I.A. Management of undesirable adverse effects that arise on the background of perampanel intake. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):13—4. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела (Файкомпы) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 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 nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):14—9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-19.
4. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Применение перампанела у ребенка с резистентной эпилепсией при синдроме Ангельмана. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):15. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Perampanel for children with resistant epilepsy of the Angelman syndrome. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):15. (In Russ.)].
5. Перунова Н.Ю. Клинический случай применения Файкомпы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):9. [Perunova N.Yu. Clinical case of application of Fycompa. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):9. (In Russ.)].

6. 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. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug perampanel (Fycompa) in the treatment of epilepsy: a review of foreign literature. *Russkij zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(3):36–42. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42.
7. Besag F.M., Patsalos P.N. Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1215–20. DOI: 10.2147/NDT.S83842.
8. Blümcke I., Vinters H.V., Armstrong D. et al. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2009;11(3):181–93. DOI: 10.1684/epd.2009.0261.
9. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013;70(1):35–40. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.12.006.
10. 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182635735.
11. French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54(1):117–25. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x.
12. Guerrini R., Parrini E. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 607–29.
13. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(4):449–58. DOI: 10.1517/17460441.2014.891580.
14. Hintz M., Nawratil S., Schulze-Bonhage A. Perampanel as a therapy option in patients with epilepsy. *Nervenarzt* 2016. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00115-016-0131-z.
15. Kerling F., Kasper B.S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):25–9. DOI: 10.1111/ane.12101.
16. Ko D., Ramsay R.E. Perampanel: expanding therapeutic options for patients with medically refractory secondary generalized convulsive seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):36–43. DOI: 10.1111/ane.12103.
17. 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. doi: 10.1111/epi.12643.
18. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x.
19. Krauss G.L. Perampanel: a selective AMPA antagonist for treating seizures. *Epilepsy Curr* 2013;13(6):269–72. DOI: 10.5698/1535-7597-13.6.269.
20. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78(18):1408–15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318254473a.
21. 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. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01588.x.
22. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
23. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
24. 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. DOI: 10.1007/s40262-013-0087-0.
25. 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. DOI: 10.1007/s40262-013-0088-z.
26. 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. DOI: 10.1111/ane.12001.
27. Rheims S., Ryvlin P. Profile of perampanel and its potential in the treatment of partial onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:629–37. DOI: 10.2147/NDT.S30129.
28. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11(2):56–63. DOI: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
29. Rohrer A., Brigo F., Höfler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810.
30. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:13–5. DOI: 10.1111/epi.12504.
31. Satlin A., Kramer L.D., Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):3–8. DOI: 10.1111/ane.12098.
32. Serratosa J.M., Villanueva V., Kerling F., Kasper B.S. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):30–5. DOI: 10.1111/ane.12102.
33. Shih J.J., Tatum W.O., Rudzinski L.A. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:285–93. DOI: 10.2147/TCRM.S37317.
34. Singh K., Shah Y.D., Luciano D. et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav* 2016;61:41–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.007.
35. Steinhoff B.J., Bacher M., Bast T. et al. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:16–8. DOI: 10.1111/epi.12492.
36. Steinhoff B.J., Ben-Menachem E., Ryvlin P. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54(8):1481–9. DOI: 10.1111/epi.12212.
37. Steinhoff B.J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014;108(5):986–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.03.015.
38. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:9–12. DOI: 10.1111/epi.12493.
39. Wang Z.R., Alexopoulos A., Jones S.E. et al. The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Mod Pathol* 2013;26(8):1051–8. DOI: 10.1038/modpathol.2013.52.
40. Watanabe K., Negoro T., Aso K. et al. Childhood-onset epilepsy due to focal cortical dysplasia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 227–34.
41. Zwart R., Sher E., Ping X. et al. Perampanel, an antagonist of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors for the treatment of epilepsy: studies in human epileptic brain, non-epileptic brain, and in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;351(1):124–33. DOI: 10.1124/jpet.114.212779.