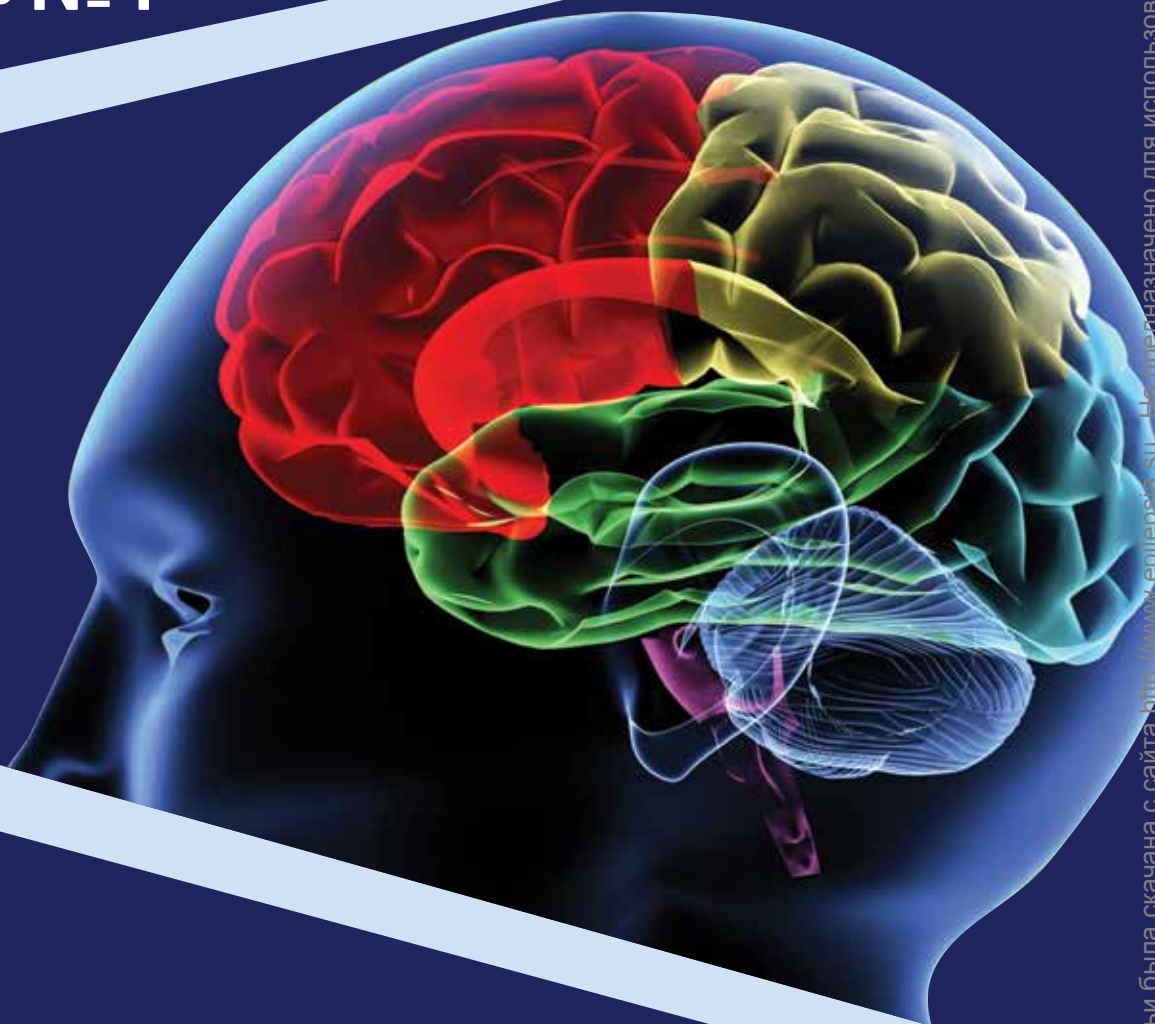


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №4

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПЕРАМПАНАЛ В ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПОДРОСТКОВ

Бурд С. Г.^{1,3}, Миронов М. Б.^{2,3}, Гунченко М. М.³, Саржина М. Н.³

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства», Москва

³ Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента
здравоохранения города Москвы

Резюме

В статье представлены современные данные о применении противозепилептического препарата перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков. Несмотря на достаточно развитую систему диагностики и лечения эпилепсии, около одной трети пациентов с недавно диагностированным заболеванием остаются резистентными к медикаментозной терапии. При выборе комбинации противозепилептических препаратов (ПЭП) для детей и подростков стоит иметь в виду, что для данной группы пациентов успеваемость в школе может во многом предопределить их будущее. В связи с этим наибольшее опасение вызывают такие побочные эффекты ПЭП, как когнитивные, нейropsychологические, психиатрические и поведенческие нарушения. В приведенном обзоре продемонстрирована эффективность и безопасность перампанела, в том числе среди подростков. Показана перспективность применения данного препарата в комбинированной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией или в ее отсутствие. Представлен клинический случай применения перампанела у пациентки с резистентной эпилепсией в подростковом возрасте.

Ключевые слова

Эпилепсия, фармакорезистентность, подростки, перампанел.

Статья поступила: 21.11.2016 г.; в доработанном виде: 14.12.2016 г.; принята к печати: 28.12.2016 г.

Конфликт интересов

Данная статья опубликована при поддержке компании "Эйсай". Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бурд С. Г., Миронов М. Б., Гунченко М. М., Саржина М. Н. Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 84-90.

PERAMPANEL IN THE TREATMENT OF REFRACTORY EPILEPSY IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE IN ADOLESCENTS

Burd S. G.^{1,3}, Mironov M. B.^{2,3}, Gunchenko M. M.³, Sarzhina M. N.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

³ Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology Department of Health, Moscow

Summary

The article presents modern data on the use of perampanel in antiepileptic drug therapy resistant epilepsy in routine clinical practice in adolescents. Despite the well-developed diagnostics and treatment of epilepsy system, about one-third of patients with newly diagnosed disease is resistant to medical therapy. When you select a combination of AEDs for children and adolescents should be borne in mind that school performance can largely predetermine their future. In this regard, the most feared cause such adverse events (AEs) as cognitive, neuropsychological, psychiatric and behavioral disorders. In the review perampanel demonstrates efficacy and safety, including among adolescents. There were shown the prospects of the usage of perampanel as add-on therapy of focal seizures with or without secondary generalization and a clinical case of application perampanel a patient with refractory epilepsy in adolescence.

Key words

Epilepsy, drug-resistant, adolescents, perampanel.

Received: 21.11.2016; **in the revised form:** 14.12.2016; **accepted:** 28.12.2016.

Conflict of interests

Publication of this article has been funded by Eisai. All authors retained full control over the manuscript content and editorial decisions. The author declares no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data contained in the manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Burd S. G., Mironov M. B., Gunchenko M. M., Sarzhina M. N. Perampanel in the treatment of refractory epilepsy in everyday clinical practice in adolescents. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 84-90 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: burds@yandex.ru (Burd S. G.).

Несмотря на достаточно развитую систему диагностики и лечения эпилепсии, около одной трети пациентов с недавно диагностированным заболеванием остаются резистентными к медикаментозной терапии. В такой ситуации, помимо возможного хирургического вмешательства, целесообразно также рассматривать комбинации противоэпилептических препаратов (ПЭП) с синергичным и дополняющим (аддитивным) эффектом. Так, согласно накопленным свидетельствам у 20-30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удастся достичь ремиссии при смене режима терапии [1].

При выборе комбинации ПЭП для детей и подростков стоит иметь в виду, что для данной группы пациентов успеваемость в школе может во многом предопределить их будущее. В связи с этим наибольшее опасение вызывают такие побочные эффекты (ПЭ), как когнитивные, нейропсихологические, психиатрические и поведенческие нарушения. Эти ПЭ могут в какой-то степени нивелировать эффективность противоэпилептических препаратов посредством снижения их переносимости и, таким образом, могут также влиять на комплаентность пациентов.

Среди препаратов последнего поколения особого внимания заслуживает перампанел, чей механизм действия — неконкурентное ингибирование ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата

на уровне коры головного мозга. Каинатные рецепторы расположены как пресинаптически в ГАМК-эргических и глутаматэргических синапсах, где они контролируют выброс нейромедиаторов и вовлечены в пресинаптическую пластичность [18], так и постсинаптически в некоторых районах, имеющих непосредственное отношение к эпилепсии, включая кортекс, гиппокамп и амигдалу [3]. AMPA-рецепторы играют фундаментальную роль в быстрой возбуждающей синаптической передаче, и, следовательно, считаются более актуальной терапевтической мишенью, чем NMDA и каинатные рецепторы [16].

Перампанел одобрен более чем в 40 странах в качестве дополнительной терапии фокальных приступов с наличием или без вторичной генерализации у пациентов старше 12 лет, а также недавно этот препарат получил признание и в лечении идиопатических форм генерализованной эпилепсии (официально зарегистрирован для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов в составе дополнительной терапии).

Эффективность и безопасность перампанела была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы, включавших в себя три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования пациентов старше 12 лет с фокальными приступами с вторичной генерализацией или в ее отсутствие, принимавших от одного до трех ПЭП [5,6,13]. В этих работах сопутствующее лечение перампанелом в су-

точной дозе 4-12 мг было ассоциировано со значительным снижением частоты фокальных приступов. Анализ обобщенной информации показал значительно более высокий уровень ответа на терапию (снижение частоты приступов на 50%) по сравнению с плацебо (для пациентов, принимавших перампанел в дозе 4 мг/сут, этот показатель составил 28,5%; 8 мг/сут – 35,3%; 12 мг/сут – 35,0% соответственно; для пациентов, принимавших плацебо – 19,3%; разница между группами лечения была статистически достоверной – $p < 0,05$, для каждой дозы препарата в сравнении с плацебо) [19].

В отношении профиля безопасности перампанела, согласно клиническим исследованиям III фазы, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, сонливость, усталость, раздражимость тошнота и падения. Развитие предсказуемых побочных эффектов, таких как сонливость и головокружение, чаще регистрировалось на более высоких дозах препарата. В целом, депрессия и агрессия фиксировались при приеме перампанела, особенно в дозе 12 мг в день, значимо чаще, чем в группе плацебо. Однако нарушения со стороны психической сферы были в целом легкой или средней интенсивности [4]. В длительном исследовании, включающем пациентов, которые завершили одно из этих клинических исследований III фазы, не было обнаружено значительных ухудшений по показателям безопасности [13].

Отдельного рассмотрения заслуживает обзор эффективности перампанела у подростков 12-17 лет [17] – анализ 143 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях III фазы, показал результат, сопоставимый с тем, что наблюдался в общей популяции, принимавшей участие в исследованиях, а именно – снижение частоты приступов по сравнению с плацебо и в целом благоприятный профиль безопасности. Медиана процентного снижения частоты приступов составила 34,8% для дозы перампанела 8 мг/сут и 35,6% для дозы перампанела 12 мг/сут, что приблизительно в два раза превосходило данный показатель в группе плацебо (18,0%). Ответ на терапию составил 40,9% для группы перампанела 8 мг/сут и 45,0% для группы перампанела 12 мг/сут в сравнении с плацебо, где этот показатель составил 22,2%.

В этой связи заслуживает интереса работа итальянских авторов, обобщивших данные педиатрических неврологических центров по эффективности перампанела среди подростков [15]. Всего было проанализировано 62 пациента, получавших перампанел в качестве комбинированной терапии. Результат данного анализа показал, что перампанел эффективен среди детей и подростков с рефрактерной эпилепсией. По истечению срока терапии 5-13 мес. у половины пациентов отмечалось снижение частоты приступов на 50% и более. У трех пациентов (4,8%) наступила медикаментозная ремиссия и 10 человек (16,1%) достигли снижения частоты приступов на $\geq 75\%$. При-

мерно 25% пациентов не ответили на терапию. Снижение числа приступов было отмечено вне зависимости от этиологии эпилепсии. Интересно, что пропорция респондеров была выше среди пациентов, получавших одновременно фермент-индуцирующие ПЭП по сравнению с пациентами, не получавшими фермент-индуцирующих ПЭП. Предыдущий отчет [8] показал, что у взрослых пациентов перампанел снижал частоту приступов и улучшал ответ на терапию в обоих случаях в присутствии и отсутствии фермент-индуцирующих ПЭП. В то же время, ввиду того, что выборка в 62 человека не представляется достаточной для дальнейших выводов, необходимо проведение дальнейших исследований по данному вопросу.

Уровень ответа на терапию в данном исследовании был незначительно выше по сравнению с тем, который отмечался в других наблюдательных исследованиях перампанела у детей с рефрактерной эпилепсией. Напротив, пропорция пациентов с медикаментозной ремиссией в этих исследованиях была значительно выше (9 и 15% соответственно). В последующем исследовании 20 детей с тяжелой эпилептической энцефалопатией [10] урежение числа приступов $\geq 50\%$ наблюдалось в 58,8% случаев, тогда как у 23,5% наступила медикаментозная ремиссия. Напротив, пациент с синдромом Драве достиг $\geq 75\%$ урежения приступов при очень низкой дозе (2 мг). Ухудшение приступов наблюдалось у шести пациентов (9,7%) и этот процент коррелирует с процентом в исследовании Виро и соавт., 2015, хотя определение термина «ухудшение приступов» отличается от того, что было использовано в работе итальянских авторов [2].

Профиль переносимости перампанела, полученный в итальянском исследовании, соотносится с прежними данными. Так, не было зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта в рассмотренной педиатрической популяции. Слабо- или средне выраженные побочные эффекты были установлены примерно у 30% пациентов. Поведенческие нарушения (раздражительность и агрессивность), головокружение, седативный эффект были наиболее распространенными побочными эффектами. При этом все нежелательные явления были временными (головозвонение было ограничено 30-60 мин. после приема препарата внутрь) и спонтанно исчезающими без осложнений после прекращения терапии перампанелом. Следует также отметить, что доля пациентов с нежелательными эффектами в итальянском исследовании была ниже, чем сообщалось в обзорном исследовании Виро и соавт., 2015, в котором около половины пациентов испытывали нежелательные явления [2].

Известно, что противосудорожные препараты могут вызывать побочные когнитивные и поведенческие эффекты, потенциально усугубляя влияние эпилепсии на обучение и развитие. Таким образом, нейropsychологические профили ПЭП являются важными факторами для выбора лечения, особенно у детей и подростков. Система когнитивных исследований ле-

карств (CDR) представляет собой набор автоматизированных тестов когнитивной функции и широко используется в клинических исследованиях, в т.ч. исследованиях с участием детей и подростков. Ранее CDR-система продемонстрировала различия в когнитивных эффектах карбамазепина против ремачемида в клиническом исследовании III фазы: через 8 нед. лечения у пациентов в возрасте от 12-75 лет с недавно диагностированной эпилепсией параметр «внимание» был значительно хуже выражен в группе карбамазепина по отношению к ремачемиду.

В 19-недельном исследовании Lieven L. и соавт., опубликованном в 2016 г., была также использована система CDR для оценки когнитивных эффектов комбинированной терапии перампанелом у пациентов подросткового возраста с фокальными приступами [14]. Авторы были первыми, кто предпринял попытку оценить степень воздействия перампанела на поведение у подростков в рамках краткосрочного курса терапии. С использованием CBCL – инструмента, практикуемого для выявления поведенческих и эмоциональных нарушений у детей и подростков, было обнаружено, что перампанел не оказывает пагубного воздействия на «компетентность» или «проблемные» показатели, включавшие оценку тревоги/депрессии, соматических жалоб, трудностей удержания внимания, социальную адаптацию и прочие показатели, по сравнению с плацебо.

Таким образом, наряду с отмеченным улучшением контроля над приступами, перампанел не оказывал клинически значимых неблагоприятных эффектов на поведенческие параметры. Согласно результатам настоящего исследования, перампанел не оказывал влияния на когнитивные функции пациентов (по сравнению с плацебо), также не было выявлено влияние на такой параметр, как внимание, в то время как ухудшение внимания является наиболее широко распространенным нежелательным явлением (НЯ) для ПЭП. Интересно, что на протяжении 3-месячного периода терапии влияние перампанела на поведение никак не коррелировало с его эффективностью.

В целом, профиль безопасности перампанела в популяции подростков был схож с данными, полученными в ходе клинических исследований III фазы при терапии фокальных приступов с наиболее часто встречающимися побочными эффектами (>10%), такими как головокружение, сонливость и головная боль [13]. Большинство серьезных нежелательных явлений (СНЯ) у подростков в этом исследовании носили транзиторный характер и были управляемыми, а частота СНЯ, связанных с поведением, была низкой; только один пациент испытывал агрессию как СНЯ, что потребовало коррекции дозы препарата и выбывания из исследования. У двух других пациентов, которые испытывали агрессию как СНЯ, агрессия проходила без коррекции дозы, так что оба пациента продолжили исследование. Тем не менее, следует отметить, что в данном исследовании не изуча-

лась конкретная комбинация ПЭП с перампанелом и связь данной комбинации с побочными эффектами. Таким образом, необходимы дополнительные данные для определения прямой ассоциации перампанела с агрессией.

Результаты наблюдательного исследования FYDATA, проведенного в условиях ежедневной клинической практики в исследовательских центрах Испании, с участием 464 пациентов с резистентными формами фокальной эпилепсии, показали, что развитие НЯ со стороны психической сферы при применении перампанела наиболее вероятно среди пациентов с наличием психических расстройств в анамнезе, что требует более медленных темпов титрации перампанела у данной группы пациентов [21].

Эффективность перампанела в терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов подросткового возраста была подтверждена результатами подгруппового анализа многоцентрового международного рандомизированного исследования III фазы 322. В подгрупповой анализ вошли результаты применения перампанела у 164 пациентов в возрасте 12-17 лет.

Медиана процентного изменения частоты первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП) / 28 дней среди пациентов подросткового возраста 12-17 лет составила -88% в группе перампанела в сравнении с -29,8% в группе плацебо. Доля пациентов со снижением частоты ПГТКП на 50% и более среди пациентов подросткового возраста 12-17 лет составила 53,8% в группе перампанела и 33,3% в группе плацебо [20].

В Российской Федерации перампанел зарегистрирован в составе дополнительной терапии для лечения парциальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов; в составе дополнительной терапии для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше.

В качестве клинического примера эффективности применения перампанела у подростков приведена история болезни пациентки К., 14 лет.

Анамнез жизни: ребенок с отягощенным перинатальным анамнезом (от матери 37 лет); от 3-й беременности методом ЭКО, беременность протекала с угрозой прерывания во 2-м триместре, с маловодием, задержкой развития плода в 3-м триместре, фетоплацентарной недостаточностью. По данным УЗИ: единственная артерия пуповины, тазовое предлежание плода, роды третьи, срочные, оперативные путем кесарева сечения, воды светлые. Состояние после родов тяжелое за счет судорожного синдрома (через 5-7 мин. после рождения отмечены неонатальные судороги продолжительностью около 2 мин.). Ребенок был переведен в реанимационное отделение, ИВЛ не проводилась. По данным НСГ: вну-

трижелудочковые кровоизлияния 2-й степени. Моторное развитие с задержкой: удержание головы – с 5 мес., села – в 9 мес., самостоятельно пошла в 1 год 7 мес.

Анамнез заболевания. На первые сутки жизни отмечены неонатальные судороги продолжительностью около 2 мин. В 1 год 10 мес. на фоне ОРВИ и высокой температуры возник вторично-генерализованный приступ (ВГСП), который перешел в статусное течение – купировался введением препаратов бензодизеинового ряда, после чего был назначен вальпроат натрия (в дозе 25 мг/кг/сут). На фоне приема вальпроатов ВГСП повторялись с частотой 1 раз в месяц (чаще при дневном засыпании), к которым впоследствии присоединились короткие фокальные пароксизмы продолжительностью до 1-2 мин с вегетативными проявлениями (позывы на рвоту, иногда рвота, потливость, изменение цвета носогубного треугольника). Доза вальпроата натрия была повышена до 35 мг/кг, на фоне чего отмечался тремор в конечностях, повышение печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в 1,5-2 раза выше нормы, при этом не отмечалось существенной клинической динамики. ВЭЭГ-мониторинг: умеренное замедление основной активности головного мозга, на этом фоне в состоянии бодрствования и во сне регистрируется периодическое региональное замедление в правых задних отделах. В структуре регионального замедления отмечается региональная эпилептиформная активность в виде комплексов «острая-медленная волна» амплитудой до 270 мКв. МРТ головного мозга: резидуальная субатрофическая вентрикуломегалия, субатрофия правого гиппокампа. Пациентка была обследована в Медико-генетическом научном центре на риски генетических синдромов: анализ аллельного метилирования промоторной области гена SNRPN методом метилспецифической ПЦР не выявил изменений, характерных для синдрома Ангельмана, частые мутации гена TPP1/CLN2 – не выявлены (нейрональный цероидный липофусциноз, тип 2), частичный ДНК-анализ гена SCN1 (синдром Драве) – мутации не обнаружены. Был выставлен диагноз: «последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга: гиперкинетический синдром, атактический синдром, задержка темпов психомоторного и психо-речевого развития». Симптоматическая фокальная эпилепсия с вторично-генерализованными судорожными (статусное течение) и простыми парциальными приступами. За время наблюдения пациентки менялась следующая терапия с различной эффективностью: окскарбазепин в виде сиропа – в дозе максимально 42 мг/кг – переносила препарат хорошо, отмечалась положительная динамика в поведении, улучшение моторики, но существенно не изменилось течение приступов; леветирacetам – прекратились простые парциальные приступы, также купировались ВГСП, но у ребенка нарушился сон, нарастала общая возбудимость, снизился

фон настроения, появились проявления аутоагрессии (кусала руки), что было расценено, как побочные проявления леветирacetама; ламотриджин – без эффекта, усиление приступов до статусного течения; карбамазепин – ВГСП с частотой 1 раз в месяц, возобновились парциальные пароксизмы с вегетативными проявлениями по несколько раз в месяц. На фоне комбинации: топирамат 250 мг/сут, вальпроевая кислота 800 мг/сут приступы сохранялись: ВГСП – 3 раза в месяц – длительность несколько минут и простые парциальные приступы с вегетативными проявлениями (позывы на рвоту, иногда рвота, потливость, изменение цвета носогубного треугольника), эпилептиформное продромальное состояние – нервозность, конфликтность. К указанной терапии был добавлен перампанел с постепенной титрацией препарата до дозы 4 мг в сутки на ночь (1-я неделя – 2 мг, со 2-й недели – 4 мг в сутки на ночь). На момент назначения перампанела пациентке исполнилось 14 лет. На фоне комбинированной терапии с применением перампанела родственники пациентки отметили улучшение в клинической картине: частота ВГСП снизилась до 1 раза в 2 месяца, продолжительность данного типа приступов уменьшилась до 30 сек., простые парциальные приступы купировались, эпилептиформное продромальное состояние не отмечалось.

Данный клинический пример подтверждает различные литературные данные, в частности выводы работы Krauss G.L. и соавт. (2014) [13]: длительное применение перампанела в качестве вспомогательной терапии (средняя доза 10,6 мг/сут) хорошо переносится пациентами с рефрактерной эпилепсией с парциальными приступами. Процент удержания на терапии составил 58,5%, а продолжительность удержания лечения – 1,5 года. У пациентов с ВГ СП в начале исследования, получавших препарат в течение двух лет, частота ВГ приступов снизилась на 90%. У некоторых пациентов с рефрактерной эпилепсией удалось добиться долгосрочного отсутствия приступов. У 5% пациентов, получавших препарат в течение одного года, и у 3% пациентов, получавших препарат в течение двух лет.

Перампанел – первый в своем классе противоэпилептический препарат, ингибирующий глутаматэргическую нейротрансмиссию в качестве основного механизма действия. Возможность однократного приема и гибкого подбора дозы препарата, а также вариабельность темпа титрации способствуют более точному соблюдению назначений врача.

Таким образом, приведенный обзор эффективности и безопасности перампанела, в т.ч. среди подростков, показывает перспективность использования данного препарата в комбинированной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией или в ее отсутствие, а также в дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов.

Литература:

1. Воронкова К. В., Петрухин А. С., Пылаева О. А., Холин А. А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М. 2008; 192 с.
2. Biró A., Stephani U., Tarallo T., Bast T., Schlachter K., Fleger M., Kurlmann G., Fiedler B., Leiz S., Nikanorova M., Wolff M., Müller A., Selch C., Staudt M., Kluger G. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*. 2015 Apr; 46 (2): 110-6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276. Epub 2015 Mar 2.
3. Crépel V., Mulle C., Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Feb; 20: 83-8. DOI: 10.1016/j.coph.2014.11.012. Epub 2014 Dec 13.
4. Ettinger A. B., LoPresti A., Yang H., Williams B., Zhou S., Fain R., Laurenza A. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*. 2015 Aug; 56 (8): 1252-63. DOI: 10.1111/epi.13054. Epub 2015 Jul 3.
5. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013; 70 (1): 35-40.
6. 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.
7. 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.
8. Gidal B. E., Laurenza A., Hussein Z., Yang H., Fain R., Edelstein J., Kumar D., Ferry J. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015 May 12; 84 (19): 1972-80. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001558. Epub 2015 Apr 15.
9. Kerling F., Kasper B. S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013; (197): 25-9.

References:

1. Voronkova K. V., Petrukhin A. S., Pylaeva O. A., Kholin A. A. Rational antiepileptic pharmacotherapy [Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakoterapiya (in Russian)]. Moscow. 2008; 192 s.
2. Biró A., Stephani U., Tarallo T., Bast T., Schlachter K., Fleger M., Kurlmann G., Fiedler B., Leiz S., Nikanorova M., Wolff M., Müller A., Selch C., Staudt M., Kluger G. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*. 2015 Apr; 46 (2): 110-6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276. Epub 2015 Mar 2.
3. Crépel V., Mulle C., Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*.

10. Kim H. D., Chi C. S., Desudchit T., Nikanorova M., Visudtibhan A., Nabangchang C., Chan D. W., Fong C. Y., Chang K. P., Kwan S. Y., Reyes F. L., Huang C. C., Likasitwattanakul S., Lee W. T., Yung A., Dash A. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain Behav*. 2016 Jun 28; 6 (9): e00505.
11. Meador K. J., Yang H., Pifia-Garza J. E., Laurenza A., Kumar D., Wesnes K. A. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016; 57 (2): 243-251. DOI: 10.1111/epi.13279.
12. 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.
13. 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.
14. Lagae L., Villanueva V., Meador K. J., Bagul M., Laurenza A., Kumar D., Yang H. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia*. 2016 Jul; 57 (7): 1120-9. DOI: 10.1111/epi.13417. Epub 2016 May 25.
15. De Liso P., Vigevaro F., Specchio N., De Palma L., Bonanni P., Osanni E., Coppola G., Parisi P., Grosso S., Verrotti A., Spalice A., Nicita F., Zamponi N., Siliquini S., Giordano L., Martelli P., Guerrini R., Rosati A., Ilvento L., Belcastro V., Striano P., Vari M. S., Capovilla G., Beccaria F., Bruni O., Luchetti A., Gobbi G., Russo A., Pruna D., Tozzi A. E., Cusmai R. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies – An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res*. 2016 Nov; 127: 93-100. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.08.021. Epub 2016 Aug 18.
16. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr*. 2011 Mar; 11 (2): 56-63. DOI: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
17. Rosenfeld W., Conry J., Lagae L., Rozentals G., Yang H., Fain R., Williams B., Kumar D., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Jul; 19 (4): 435-45. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.02.008. Epub 2015 Mar 5.
18. Schmitz D., Mellor J., Nicoll R. A. Presynaptic kainate receptor mediation of frequency facilitation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science*. 2001 Mar 9; 291 (5510): 1972-6. Epub 2001 Feb 8.
19. Steinhoff B. J., Ben-Menachem E., Ryvlin P., Shorvon S., Kramer L., Satlin A., Squillacote D., Yang H., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013 Aug; 54 (8): 1481-9. DOI: 10.1111/epi.12212. Epub 2013 May 10.
20. Steinhoff B. J., O'Brien T. J., Yang H., Laurenza A., Patten A., Bibbiani F. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalized epilepsy patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures by age, sex and race: double-blind placebo-controlled phase III trial. Poster presented at the 1st Congress of the European Academy of Neurology. Berlin. 20-23 June 2015.
21. Villanueva V., Garcésa M., López-González F. J., Rodríguez-Osorio X., Toledoc M., Salas-Puig J., González-Cuevas C., Campos D., Serratos J. M., González-Giráldez B., Maurif J. A., Camachof J. L., Sullerf A., Carreñog M., Gómez J. B., Montoya J., Rodríguez-Urangai J., Saiz-Diaz R., González-de la Aleja J., Castillo A., López-Trigok J., Pozal J. J., Floresm J., Queroln R., Ojedao J., Ginerp P., Molinsq A., Esteve P., Baigesra J. J. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Research*. 2016 (126): 201-210.

- patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 117-25.
8. Gidal B. E., Laurenza A., Hussein Z., Yang H., Fain R., Edelstein J., Kumar D., Ferry J. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015 May 12; 84 (19): 1972-80. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001558. Epub 2015 Apr 15.
9. Kerling F., Kasper B. S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013; (197): 25-9.
10. Kim H. D., Chi C. S., Desudchit T., Nikanorova M., Visudtibhan A., Nabangchang C., Chan D. W., Fong C. Y., Chang K. P., Kwan S. Y., Reyes F. L., Huang C. C., Likasitwattanakul S., Lee W. T., Yung A., Dash A. Review of clinical studies

- of perampanel in adolescent patients. *Brain Behav.* 2016 Jun 28; 6 (9): e00505.
11. Meador K. J., Yang H., Piña-Garza J.E., Laurenza A., Kumar D., Wesnes K. A. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2016; 57 (2): 243-251. DOI: 10.1111/epi.13279.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Lagae L., Villanueva V., Meador K. J., Bagul M., Laurenza A., Kumar D., Yang H. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia.* 2016 Jul; 57 (7): 1120-9. DOI: 10.1111/epi.13417. Epub 2016 May 25.
 15. De Liso P., Vigevano F., Specchio N., De Palma L., Bonanni P., Osanni E., Coppola G., Parisi P., Grosso S., Verrotti A., Spalice A., Nicita F., Zamponi N., Siliquini S., Giordano L., Martelli P., Guerrini R., Rosati A., Ilvento L., Belcastro V., Striano P., Vari M. S., Capovilla G., Beccaria F., Bruni O., Luchetti A., Gobbi G., Russo A., Pruna D., Tozzi A. E., Cusmai R. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies – An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res.* 2016 Nov; 127: 93-100. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.021. Epub 2016 Aug 18.
 16. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011 Mar; 11 (2): 56-63. DOI: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
 17. Rosenfeld W., Conry J., Lagae L., Rozentals G., Yang H., Fain R., Williams B., Kumar D., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Jul; 19 (4): 435-45. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.02.008. Epub 2015 Mar 5.
 18. Schmitz D., Mellor J., Nicoll R. A. Presynaptic kainate receptor mediation of frequency facilitation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science.* 2001 Mar 9; 291 (5510): 1972-6. Epub 2001 Feb 8.
 19. Steinhoff B. J., Ben-Menachem E., Ryvlin P., Shorvon S., Kramer L., Satlin A., Squillacote D., Yang H., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia.* 2013 Aug; 54 (8): 1481-9. DOI: 10.1111/epi.12212. Epub 2013 May 10.
 20. Steinhoff B. J., O'Brien T. J., Yang H., Laurenza A., Patten A., Bibbiani F. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalized epilepsy patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures by age, sex and race: double-blind placebo-controlled phase III trial. Poster presented at the 1st Congress of the European Academy of Neurology. Berlin. 20-23 June 2015.
 21. Villanueva V., Garcésa M., López-González B. J., Rodríguez-Osorio X., Toledoc M., Salas-Puig J., González-Cuevas M., Campos D., Serratos J. M., González-Giráldez B., Maurif J. A., Camachof J. L., Sullerf A., Carreñog M., Gómez J. B., Montoya J., Rodríguez-Urangai J., Saiz-Díaz R., González-de la Aleja J., Castillo A., López-Trigok J., Pozal J. J., Flores M. J., Querol R., Ojedao J., Giner P., Molins A., Esteve P., Baiges J. J. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Research.* 2016 (126): 201-210.

Данная статья опубликована при поддержке компании "Эйсай". Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Сведения об авторах:

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России). Адрес: Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, Россия, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Гунченко Марина Михайловна – заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Саржина Марина Николаевна – заведующая отделением медицинской реабилитации ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru

About the authors:

Burd Sergey Georgievich – MD, Professor of the department of neurology, neurosurgery and medical genetics, the medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Associate Prof. of the department of clinical physiology and functional diagnostics, Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow. Address: Volokolamskoe s., 91, Russia, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Gunchenko Marina Mikhailovna – deputy director of the outpatient work of the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Sarzhina Marina Nikolaevna – head of the department of medical rehabilitation of the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.