

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-54-05, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

РЕЗОЛЮЦИЯ по итогам Форума экспертов по применению перампанела в условиях повседневной клинической практики в России

21 июня 2018 г. в Москве состоялась встреча ведущих epileptологов России, посвященная опыту применения препарата перампанел в российской популяции пациентов. В ходе встречи были затронуты вопросы эпидемиологии эпилепсии в Российской Федерации, обсуждались результаты исследований по применению перампанела (как рандомизированных, так и проведенных в условиях повседневной клинической практики), эксперты поделились собственным опытом применения перампанела. В ходе дискуссии обсуждались аспекты безопасности и переносимости противозлептической терапии, даны рекомендации по управлению нежелательными явлениями, развивающимися при терапии перампанелом.

Во встрече приняли участие проф. *Г.Н. Авакян* (Москва), проф. *Е.Д. Белоусова* (Москва), проф. *С.Г. Бурд* (Москва), проф. *П.Н. Власов* (Москва), проф. *Е.В. Железнова* (Москва), проф. *И.А. Жидкова* (Москва), проф. *А.В. Лебедева* (Москва), проф. *И.Г. Рудакова* (Москва), д.м.н. *Н.Ю. Перунова* (Екатеринбург), главный внештатный epileptолог Ростовской области *М.А. Ямин* (Ростов-на-Дону), к.м.н. *Ф.К. Ридер* (Москва).

Эпидемиология эпилепсии в России

Согласно оценкам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения в настоящее время в мире эпилепсией страдают 75,5 млн человек, а число пациентов с диагнозом «эпилепсия» увеличивается на 2,5 млн ежегодно [1].

По результатам клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в Российской Федерации, стандартизированное по возрасту значение распространенности эпилепсии среди лиц старше 14 лет составило 3,4 случая (4,5 среди мужчин и 2,5 среди женщин) на 1000 населения [2]. Расчетный показатель – более 490 тыс. случаев в Российской Федерации с населением 146 млн, по данным на 2015 год, однако на сегодняшний день реальное число больных эпилепсией в РФ превосходит официально за-

регистрированный показатель в 2-3 раза и составляет, по самым скромным оценкам, 1 млн 100 тыс.

Среди возможных причин низкого уровня диагностики эпилепсии можно отметить недостаток квалифицированных специалистов-epileptологов, недостаточную оснащенность клиник (отсутствие высокопольных МР-томографов, возможностей для проведения видео-ЭЭГ-мониторинга в повседневной клинической практике), не использование современной классификации эпилепсии, вследствие чего статистически не учитываются такие часто выставляемые диагнозы, как «эпилептиформный синдром», «судорожный синдром», которые не употребляются при формулировании диагноза в других странах [3].

Отдельно стоит выделить стигматизацию больных эпилепсией, социальную незащищенность этой группы населения, что заставляет пациентов не обращаться за медицинской помощью.

В Российской Федерации среди пациентов, получающих противозлептическую терапию, процент больных в ремиссии является крайне низким и составляет 8,65% [2]. Причины неэффективности проводимого лечения – неправильная диагностика формы эпилепсии и, как следствие, неадекватный выбор препарата, недостаточная доза препарата, когда уровень плазменной концентрации в несколько раз ниже среднетерапевтической, низкая приверженность терапии, пропуски в приеме ПЭП и др. [4].

На сегодняшний день первоочередными задачами отечественной epileptологии является проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований, внедрение современных методов диагностики, разработка оптимальных подходов к рациональной терапии. Необходимо повысить доступность противозлептических препаратов с инновационными механизмами действия на «мишени» патологической epileptической системы, инициировать более быстрый переход на ПЭП последнего поколения на ранних этапах неэффективности терапии базисными ПЭП.

Перампанел – первый в своем классе, селективный неконкурентный антагонист АМРА глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Перампанел препятствует распространению патологического возбуждения путем прицельного воздействия на глутамат на уровне постсинаптических нейронов [5].

В России препарат доступен для врачей и пациентов с 2014 г. Перампанел зарегистрирован (согласно инструкции по медицинскому применению) в качестве ПЭП 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 идиопатической генерализованной эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше [5].

Результаты клинических исследований перампанела

Фокальные формы эпилепсии

По данным рандомизированных клинических исследований (исследования 304, 305, 306), перампанел при применении в дозе 4 мг/сут., 8 мг/сут., 12 мг/сут. продемонстрировал достоверную эффективность в дополнительной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией и без [6-8].

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), возникшими у >10% пациентов, были головокружение, сонливость, головная боль, утомляемость, неустойчивость при ходьбе, раздражительность [6-8]. Большинство НЯ были слабой и средней степени. Нежелательные явления со стороны психической сферы отмечались у >1% пациентов и носили дозозависимый характер: нарушения сна, тревога, состояние спутанности сознания, раздражительность [6-8].

Новые данные были получены в результате 4-летнего наблюдения пациентов в условиях продолженного исследования 307. В результате анализа было показано, что эффективность перампанела не только не снижается, а в случае вторично генерализованных приступов даже увеличивается – доля пациентов, ответивших на терапию, оставалась выше 50% и составила 67,9%; медиана процентного снижения частоты всех типов приступов составила 70,6%, а для вторично-генерализованных приступов этот показатель составил 100% к 4-му году терапии перампанелом. При длительной терапии перампанелом не было отмечено новых неожиданных нежелательных явлений [9,10].

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы

Особый интерес представляют данные регистрационного исследования перампанела в дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических (ПГТК) приступов (исследование 332):

доля пациентов, свободных от ПГТК-приступов, составила 30,9% при приеме перампанела в дозе 8 мг/сут., этот же показатель в группе плацебо составил 12,3%. Медиана процентного снижения частоты ПГТК-приступов была достоверно выше в группе перампанела в сравнении с группой плацебо (-76,5% в сравнении с -38,4%; $p < 0,0001$). Доля пациентов, ответивших на терапию, составила 64,2% в группе перампанела и 39,5% в группе плацебо ($p = 0,0019$). Перампанел в целом переносился хорошо, наиболее частыми НЯ были головокружение, головная боль, утомляемость [11].

Примечательно, что в исследовании 332 при назначении перампанела в качестве дополнительной терапии ПГТК-приступов у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) не отмечалось аггравации миоклонических приступов и абсансов в сравнении с плацебо [12].

Полученные результаты свидетельствуют о потенциально широком спектре действия перампанела, его исключительной эффективности при приступах с генерализацией: по результатам исследования перампанел может назначаться пациентам не только с фокальными приступами, но и с генерализованными без опасений, что другие типы приступов могут участиться.

Применение перампанела в условиях повседневной клинической практики

Помимо рандомизированных исследований III фазы перампанел также изучался в ходе наблюдательных программ, проводимых в условиях повседневной клинической практики, что позволило оценить оптимальный режим дозирования препарата, эффективность и безопасность препарата в долгосрочной перспективе, особенности применения в подгруппах больных эпилепсией (пожилых пациентов, пациентов с трудностями обучения) [13].

В объединенный анализ европейских наблюдательных исследований вошли результаты применения перампанела у 2330 пациентов старше 12 лет [13]. Медиана длительности течения заболевания составила 27,0 лет, медиана числа предшествующих ПЭП – 6 препаратов. У большинства пациентов (79%) отмечались фокальные приступы, у 5% – первично генерализованные, сочетание фокальных и генерализованных – у 16% пациентов.

Через 12 месяцев лечения 49,5% пациентов продолжали прием перампанела. Свобода от приступов на протяжении 6 месяцев отмечалась у 9,2% пациентов, принимавших перампанел в дополнительной терапии. Среди нежелательных явлений на первый план вышли сонливость и головокружение (15,4 и 13,4% соответственно). Изменение поведения (раздражительность, агрессивность) отмечалось у 12% пациентов. Более медленная титрация перампанела (повышение дозы 1 раз в 2 недели и реже) сопровождалась лучшей переносимостью препарата [13].

В российской популяции пациентов частота развития нежелательных явлений в ходе наблюдательного исследования, проведенного в РФ, была ниже, чем в международных исследованиях аналогичного дизайна. Среди наиболее частых НЯ отмечались сонливость и раздражительность. Раздражительность явилась дозозависимым НЯ и подвергалась обратному развитию при снижении дозы препарата (с 8 до 6 мг/сут.) [14].

Женщины

Лечение, назначенное девочке-подростку с эпилепсией и женщине репродуктивного возраста, может быть длительным, а иногда и пожизненным. В связи с этим необходимо помнить о проблемах, связанных с репродуктивной функцией женщины. При выборе ПЭП в данной популяции пациентов необходимо учитывать влияние препаратов на гормональный фон, репродуктивные функции, массу тела, когнитивную сферу, минеральную плотность костной ткани.

При первом же визите женщины с эпилепсией и выборе ПЭП невролог-эпилептолог должен уточнить ее репродуктивные планы, поскольку беременность у женщин, страдающих эпилепсией, должна заранее планироваться во избежание негативного влияния как самих приступов, так и тератогенного эффекта противосудорожной терапии. Для предупреждения незапланированной беременности следует направить женщину к гинекологу для подбора адекватного и современного метода контрацепции с учетом взаимодействия ПЭП с гормональными контрацептивами.

При назначении перампанела пациенткам репродуктивного возраста необходимо помнить, что перампанел взаимодействует с комбинированными оральными контрацептивами (КОК) только в высоких дозах – более 8 мг/сут. Тем не менее следует рекомендовать дополнительные негормональные методы контрацепции при применении перампанела в дозе 8 мг/сут. и выше [5].

При планировании беременности у женщин с эпилепсией на первый план выступает проблема потенциального тератогенного эффекта ПЭП [15].

По результатам крупнейшего европейского регистра беременности и эпилепсии, на сегодняшний день лидирующее положение по применению во время беременности занимает ламотриджин (в режиме монотерапии), далее следуют карбамазепин, вальпроевая кислота, леветирацетам, окскарбазепин. Доля вальпроевой кислоты и карбамазепина постепенно снижается с каждым годом, а доля леветирацетама и окскарбазепина возрастает [16].

В 2017 г. начал свою работу российский регистр беременности и эпилепсии под эгидой Российской Противосудорожной Лиги, накапливаются данные по применению ПЭП в российской популяции пациентов.

В РКИ перампанела III фазы отмечено 25 случаев беременности у 22 женщин. В пяти случаях исходом беременности стало рождение здорового ребенка (при этом длительность приема перампанела во время беременности варьировала от 22 до 107 дней), в 12 случаях было проведено искусственное прерывание беременности, в пяти случаях – самопроизвольное прерывание беременности, две пациентки потеряны для дальнейшего наблюдения [17].

По мнению проф. И.А. Жидковой, у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста перампанел может быть препаратом выбора при использовании в дополнительной терапии для лечения фокальных и генерализованных эпилепсий, в клинической картине которых доминирует судорожный тип приступов (как первично-генерализованные, так и фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические); в рациональной политерапии ИГЭ с вариабельным фенотипом (юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ), юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), идиопатическая эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами) как альтернатива вальпроатам; в рациональной ранней политерапии фокальных структурных эпилепсий с билатеральными тонико-клоническими приступами; в рациональной политерапии труднокурабельных фокальных эпилепсий [6-12]. Вместе с тем требуется дальнейшее накопление опыта по применению перампанела у девочек и женщин репродуктивного возраста для отслеживания тератогенного эффекта препарата [15,17].

Пациенты подросткового возраста

По определению ВОЗ, подростковый возраст является периодом роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 19 лет.

Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в РФ, заболеваемость эпилепсией среди подростков составила 37,8/100000, распространенность – 4,5/1000, при этом в категории 14-18 лет распространенность эпилепсии была в 2,5 раза выше, а заболеваемость – в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией [18].

Подростки, страдающие эпилепсией – это отдельная группа пациентов, требующая особого внимания. С одной стороны, в возрасте 11,5-12,5 лет завершаются некоторые формы заболевания, имеющие возраст-зависимое течение, с другой – в подростковом возрасте манифестируют идиопатические генерализованные эпилепсии, в этот период также ухудшается течение фокальных эпилепсий, начавшихся ранее.

Во многом нарушение контроля заболевания происходит из-за низкой комплаентности пациентов подросткового возраста.

Нежелание следовать предписаниям врача может быть вызвано косметическими побочными эффектами некоторых противосудорожных препаратов

(прибавка массы тела, потеря волос, гиперплазия десен и др.), нарушением когнитивных функций на фоне заболевания или на фоне приема некоторых противосудорожных препаратов, реакцией на болезнь – часть пациентов может игнорировать эпилепсию и считать, что больны другим заболеванием.

Подростковый возраст – один из критических периодов жизни, сопровождающийся бурными изменениями физиологических процессов и поведения, поэтому при выборе противосудорожного препарата важно оценивать его влияние на рост, развитие и когнитивные функции.

Пациенты 12-17 лет также принимали участие в базовых регистрационных исследованиях перампанела [19,20].

Эффективность перампанела в дополнительной терапии фокальных форм эпилепсии у пациентов подросткового возраста была подтверждена данными рандомизированного клинического исследования III фазы с участием 143 пациентов 12-17 лет – в дозах до 12 мг/сут. перампанел обеспечивал стабильный ответ на терапию и снижение частоты приступов.

У пациентов подросткового возраста, получавших перампанел в дозах 8 мг/сут. и 12 мг/сут., отмечалось двукратное снижение частоты приступов в сравнении с плацебо. Результаты, полученные у пациентов подросткового возраста, соответствуют результатам эффективности перампанела в общей популяции исследования [19].

Наиболее распространенными нежелательными явлениями в этой подгруппе пациентов являлись головокружение и сонливость. В сравнении с общей популяцией исследования в подгруппе пациентов подросткового возраста раздражительность развивалась чаще, что может быть обусловлено особенностями эмоциональных и поведенческих реакций подростков [19].

Подтвержденная эффективность перампанела в терапии ПГТК-приступов у пациентов 12-17 лет является крайне актуальной для подростковой аудитории, в первую очередь в связи с тем, что именно в этом возрасте дебютируют некоторые формы идиопатической генерализованной эпилепсии.

Медиана процентного изменения частоты 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].

Влияние перампанела на когнитивные функции пациентов 12-17 лет, страдающих фокальными формами эпилепсии, при назначении его в качестве дополнительной терапии изучалось в ходе исследования II фазы с участием 133 пациентов. Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью системы автоматизированных тестов когни-

тивных функций (Cognitive Drug Research System, CDR). Перампанел не оказывал нежелательного клинически значимого влияния на познавательные функции, включая речь, длительное моторное восприятие и память [21].

Д.м.н. Н. Ю. Перунова представила данные по применению перампанела в дополнительной терапии труднокурабельных фокальных эпилепсий у пациентов подросткового возраста (n=20) в условиях повседневной клинической практики. При применении перампанела достижение ремиссии отмечено у 41% пациентов. Продолжительность приема перампанела составляла от полугода до полутора лет. В связи с нежелательными явлениями препарат был отменен у трех пациентов, в связи с неэффективностью – у четырех пациентов, 11 пациентов продолжали участие в исследовании.

В результате анализа возможностей управления нежелательными явлениями было показано, что медленная титрация перампанела и начало терапии с невысоких доз позволяет снизить риск появления нежелательных явлений, в первую очередь со стороны центральной нервной системы.

По мнению д.м.н. Н.Ю. Перуновой, эффективность перампанела в терапии фокальных форм эпилепсии и ПГТК-приступов, его хорошая переносимость имеют значение для пациентов подросткового возраста – применение перампанела позволит улучшить комплаентность, а следовательно и качество контроля приступов у подростков. Возможность однократного приема препарата, длительный период полувыведения, позволяющий не терять эффект терапии даже при пропуске очередной дозы – значимые факторы повышения приверженности к терапии [22].

Пожилые пациенты

Заболеваемость эпилепсией имеет бимодальное распределение – более 25% новых случаев диагностируются в возрасте старше 65 лет. Заболеваемость эпилепсией в возрастной группе старше 65 лет достигает 160/100000 [23].

Подбор противосудорожной терапии в пожилом возрасте должен проводиться с учетом ряда факторов, таких как наличие соматических заболеваний, прием сопутствующих препаратов, изменение функциональной активности рецепторов, особенности процессов фармакокинетики и фармакодинамики.

Эффективность и безопасность противосудорожных препаратов у данной категории пациентов зачастую отличается от общей популяции.

Данные по применению перампанела у пациентов старше 65 лет накапливались в ходе исследований, проводившихся в условиях повседневной клинической практики [13].

Объединенный анализ наблюдательных исследований перампанела включал в себя данные 2330 па-

циентов с эпилепсией, из которых 134 (6,2%) были старше 65 лет.

У 95% пациентов этой группы отмечались фокальные формы эпилепсии, длительность заболевания составляла в среднем 45 лет, среднее число ПЭП на момент начала терапии перампанелом – 2, предшествующее число неудачных попыток лечения – 5. Таким образом, в условиях повседневной клинической практики пациентам старше 65 лет перампанел назначался в основном при фармакорезистентных к большинству ПЭП формах заболевания.

На фоне терапии перампанелом свобода от приступов в течение 6 месяцев отмечалась у 28,3% пациентов старше 65 лет. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данной группе пациентов являлись головокружение (18%), нарушения сна (14,5%).

50% пациентов продолжали принимать препарат через 12 месяцев после начала терапии перампанелом. Нежелательные явления терапии носили дозозависимый характер. Медленный темп титрации, а также назначение препарата на ночь позволяли снизить вероятность развития НЯ.

Результаты применения перампанела в условиях повседневной клинической практики у пациентов старше 65 лет свидетельствуют у его высокой эффективности даже при резистентных формах заболевания. При более раннем назначении препарата в дополнительной терапии, несомненно, следует ожидать более высокую эффективность. Профиль безопасности препарата в старшей возрастной группе сопоставим с общей популяцией пациентов [24].

Приступы, ассоциированные с опухолями головного мозга

Развитие эпилептических приступов отмечается у 90% пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и у 50-60% пациентов с глиомами высокой степени злокачественности [25]. Очаг эпилептической активности обычно располагается на границе между опухолью и окружающими тканями.

Вследствие вовлеченности глутамата в патогенез неопластического процесса в головном мозге структурные эпилепсии, ассоциированные с опухолями этой локализации, являются «мишенью» для терапии перампанелом [26].

В настоящее время накапливаются данные по применению перампанела у данной категории пациентов.

Эффективность перампанела в терапии приступов, ассоциированных с опухолями головного мозга, была сопоставима по данным нескольких небольших локальных исследований с участием 12 пациентов в двух из них и 17 в одном. Доля больных, свободных от приступов, составила 41,7 % [27], 47% [28] и 50% [26]. О нежелательных явлениях сообщалось у 25% [27] и у 50% пациентов [26]. Средняя доза перампанела составляла 7 мг/сут. [27] и 8 мг/сут. [26].

Управление нежелательными явлениями со стороны психической сферы

Психические изменения характерны для 45% больных с фокальной эпилепсией, резистентной к большинству ПЭП. Наиболее частыми являются нарушения в эмоциональной сфере, включая тревожно-депрессивные расстройства. Так, частота тревожных расстройств при эпилепсии составляет до 30%. Тревожные расстройства носят хронический характер, а первые симптомы появляются в возрасте около 20 лет [29].

При эпилепсии 15-20% пациентов испытывают тревогу, которая сама часто провоцирует приступ. Симптомы тревоги или депрессии могут быть частью как простого, так и сложного парциального приступа, в т.ч. его ауры. До 25% пациентов в момент ауры испытывают измененное настроение или депрессию, реже (в 15% случаев) отмечается тревога, страх и беспокойство [30]. У 13% пациентов в преиктальном периоде отмечаются симптомы дисфории, возникающие за сутки или несколько часов, за несколько дней до начала приступа и часто являются предвестником его приближения [30].

Известно, что ряд ПЭП могут усугублять нарушения в эмоциональной сфере. В частности, назначение фенобарбитала у пациента с изначально дистимическим фоном настроения может привести к развитию депрессии; у пациентов со склонностью к паранояльности при приеме топирамата увеличивается риск развития шизоформного психоза. Таким образом, психические расстройства при эпилепсии могут провоцироваться назначением ПЭП, включая препараты нового поколения [31].

По данным исследования перампанела в условиях повседневной клинической практики, проведенном в Испании с участием 464 пациентов, среди пациентов с сопутствующими психическими расстройствами при применении перампанела отмечалась более высокая частота нежелательных эффектов со стороны психических функций, в виде появления сонливости и раздражительности.

Вместе с тем медленная титрация препарата (2 мг с шагом в 3-4 недели) у пациентов с неблагоприятным со стороны психической сферы способствовала снижению риска развития НЯ [32].

Применение пяти и более противоэпилептических препаратов в анамнезе – это фактор, снижающий общую эффективность терапии любыми ПЭП, соответственно более раннее назначение перампанела будет способствовать повышению эффекта терапии [32].

Приверженность противоэпилептической терапии

Основной целью фармакотерапии эпилепсии является избавление от приступов при условии сохранения оптимального для пациента качества жизни. К сожалению, пациенты не всегда следуют предписаниям врача, что влечет за собой снижение эффек-

тивности терапии и, как следствие – возобновление и/или учащение эпилептических приступов.

Согласно результатам проведенных исследований, до 59% пациентов не соблюдают назначения врача, пропускают прием препарата, что влечет за собой увеличение частоты приступов вплоть до развития эпилептического статуса [33].

В 2003 г. ВОЗ опубликовала заключение, согласно которому все факторы, негативно влияющие на комплаентность при эпилепсии, можно разделить на три группы: связанные с пациентом (отрицание диагноза, неудобство лечения, образ жизни пациента, влияние семьи и т.д.), связанные с эпилепсией (забывчивость из-за снижения памяти, частые приступы, психические нарушения, сложная схема приема препарата, нежелательные явления терапии), связанные с медицинскими работниками и системой здравоохранения (нерегулярное обеспечение препаратами, отсутствие знаний в отношении противоэпилептических препаратов и лекарственного взаимодействия, миграция населения и т.д.) [34].

Важнейшим позитивным фактором, увеличивающим приверженность терапии, является сотрудничество врача и пациента, доверие врачу, а также применение одного ПЭП с простым графиком дозирования [34].

Однократный прием и длительный период полувыведения перампанела (105 ч) способствует приверженности терапии – пропуск приема очередной дозы не влияет на уровень плазменной концентрации препарата [5].

Для повышения комплаентности противоэпилептической терапии необходимо проводить обучение пациентов, поднимать уровень осведомленности пациентов и членов их семей о заболевании, последствиях несоблюдения предписаний врача. Наличие напоминаний в календаре, мобильном телефоне, звуковой сигнал будильника – все это также поможет пациенту не забыть принять вовремя очередную дозу препарата.

В результате обсуждения в рамках Форума экспертов были сделаны следующие выводы:

- Первоочередными задачами отечественной эпилептологии являются следующие: проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований, внедрение современных методов диагностики, разработка оптимальных подходов к монотерапии и рациональной политерапии эпилепсии (необходимо повысить доступность противоэпилептических препаратов с инновационными механизмами действия на «мишени» патологической эпилептической системы, инициировать более быстрый переход на ПЭП последнего поколения на ранних этапах подбора терапии базисными ПЭП).

- Перампанел является препаратом потенциально широкого спектра действия, который продемонстрировал высокую эффективность при генерализован-

ных формах эпилепсии (как при ПГТК-приступах, так и при вторично-генерализованных-приступах) в рамках клинических исследований и в повседневной клинической практике. Перампанел может назначаться при генерализованных приступах, без опасений вызвать аггравацию миоклоний и абсансов.

- Перампанел сохраняет высокую эффективность (выше 50%) даже при длительном применении на протяжении нескольких лет. Вместе с тем при длительном применении препарата не отмечается новых неожиданных нежелательных явлений, что способствует повышению приверженности терапии перампанелом.

- Перампанел продемонстрировал эффективность в широкой популяции пациентов, в т.ч. у подростков, пожилых пациентов, при структурных эпилепсиях, ассоциированных с опухолями головного мозга.

- Медленный темп титрации препарата, начало терапии перампанелом с невысоких доз позволяют снизить риск развития нежелательных явлений.

- Эффективность перампанела в терапии фокальных форм эпилепсии и ПГТК-приступов, его хорошая переносимость имеют значение для пациентов подросткового возраста – применение перампанела позволит преодолеть некомплаентность подростков. Возможность однократного приема препарата, длительный период полувыведения, позволяющий не терять эффект терапии даже при пропуске очередной дозы – значимые факторы повышения приверженности к терапии.

- Результаты применения перампанела в условиях повседневной клинической практики у пациентов старше 65 лет свидетельствуют о его высокой эффективности даже при резистентных формах заболевания. При более раннем назначении препарата в качестве ПЭП дополнительной терапии эффективность лечения должна повышаться. Профиль безопасности препарата в старшей возрастной группе сопоставим с общей популяцией пациентов.

- У девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста перампанел может быть препаратом выбора при использовании в дополнительной терапии фокальных и генерализованных эпилепсий, в клинической картине которых доминируют судорожные приступы (как первично-генерализованные, так и фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические); в рациональной политерапии ИГЭ с варибельным фенотипом (ЮАЭ, ЮМЭ, ИЭ с ГТКП) как альтернатива вальпроатам; в рациональной ранней политерапии фокальных структурных эпилепсий с билатеральными тонико-клоническими приступами; в рациональной политерапии фармакорезистентных к большинству ПЭП фокальных эпилепсий.

При назначении высоких доз перампанела (8 мг/сут. и более) пациенткам репродуктивного возраста необходимо рекомендовать дополнительные негормональные методы контрацепции.

• Медленная титрация препарата (2 мг с шагом в 3-4 недели) позволяет снизить риск развития НЯ при приеме перампанела.

• Одним из перспективных направлений лечения эпилепсии может стать применение перампанела

в монотерапии фокальных приступов с вторичной генерализацией и без нее: эффективность перампанела в монотерапии была продемонстрирована в ходе ретроспективного многоцентрового исследования в условиях повседневной клинической практики [35].

Литература:

1. World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillin Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2-3): 209-18.
3. Авакян Г. Н., Воронина Т. А., Хромых Е. А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М. 2007; 148 с.
4. Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A., Norrie J. D., Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May 15; 78 (20): 1548-54.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата перампанел РУ ЛС- ЛП-002200.
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: 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: 117-25.
8. 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: 1408-15.
9. 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: 1058-68.
10. Krauss G. L., Perucca E., Kwan P. et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia.* 2018; 59: 866-876.
11. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy a randomized trial. *Neurology.* 2015; 85: 950-7.
12. O'Brien T. J., Steinhoff B. J., Laurenza A. et al. Myoclonic and absence seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE): exploratory outcomes in a phase III PGTC study with adjunctive perampanel. European Congress on Epileptology 2016: Abstract #0073.
13. Rohrer A., Zimmermann G., Villanueva V. et al. Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia.* 2018; 1-13.
14. Карлов В. А., Беляев О. В., Власов П. Н. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; (спецвыпуск 1): 11-17.
15. Chong D. J., Lerman A. M. Practice update: review of anticonvulsant therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (4): 39.
16. EURAP: An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry Interim Report – November 2017.
17. Vazquez B., Dobrinsky C., Yang H. et al. Review of pregnancy events in perampanel clinical studies.
18. Перунова Н. Ю., Данилова С. А., Сорокова Е. В., Сафонов А. Г., Чащина О. Н. Эпидемиологическое исследование эпилепсии у подростков в Екатеринбурге. 1-й Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (сборник материалов). М. 2002; 143-144.
19. 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. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2015; 19: 435-445.
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. *European Journal of Neurology.* 2015; 22 (1): 21-117. Abstr. 02112.
21. Piña-Garza J. E., Lagae L., Villanueva V. et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy & Behavior.* 2018; 83: 50-58.
22. Heung Dong Kim, Ching-Shiang Chi, Tayard Desudchit, Marina Nikanorova, Anannit Visudtibhan, Charcrin Nabangchang, Derrick W. S. Chan et al. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain and Behavior.* 2016; 6 (9): e00505.
23. Stephen L. J., Brodie M. J. Epilepsy in elderly people. *Lancet.* 2000; 355: 1441-6.
24. Trinko E., Steinhoff B. J., Nikanorova M. et al. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand.* 2016; 133: 160-172.
25. Huberfeld G., Vecht C. J. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12: 204-16.
26. Vecht et al. *J Neurooncol.* 2017; 133: 60-607.
27. Maschio et al. Poster p0232, IEC 2017.
28. Shershever et al. Poster p0239, IEC 2017.
29. Helmstaedter C., Witt J. The Neuropsychiatry of Epilepsy. 2011; 90-108.
30. Mula M., Sander J. W. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open.* 2016; 2: 270-274.
31. Schmitz B. Cognitive and behavioral outcome of epilepsy syndromes. *Speakers' Presentations.* Bologna. October 8-9th, 2004.
32. Villanueva V., Garcésa M., López-González F. J. et al. 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.
33. Jones R. M., Butler J. A., Thomas V. A. et al. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure.* 2006; 15L: 504-8.
34. WHO (World Health Organisation) (2003) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organisation, Geneva.
35. Gil-Nagel A., Burd S., Toledo M., Sander J. W., Lebedeva A., Patten A., Laurenza A. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. *Seizure.* 2018; 54: 61-66.

References:

- World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillin Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2-3): 209-18.
- Avakyan G. N., Voronina T. A., Hromykh E. A. Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Manual for doctors [Epilepsii. Patogenez. Patogeneticheskaya terapiya. Posobie dlya vrachev (in russian)]. Moscow. 2007; 148 s.
- Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A., Norrie J. D., Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May 15; 78 (20): 1548-54.
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata perampanel RU LS- LP-002200.
- 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: 589-96.
- 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: 117-25.
- 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: 1408-15.
- 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: 1058-68.
- Krauss G. L., Perucca E., Kwan P. et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia.* 2018; 59: 866-876.
- French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy a randomized trial. *Neurology.* 2015; 85: 950-7.
- O'Brien T. J., Steinhoff B. J., Laurenza A. et al. Myoclonic and absence seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE): exploratory outcomes in a phase III PGTG study with adjunctive perampanel. European Congress on Epileptology 2016: Abstract #0073.
- Rohracher A., Zimmermann G., Villanueva V. et al. Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia.* 2018; 1-13.
- Karlov V. A., Belyaev O. V., Vlasov P. N. et al. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika* (in Russian). 2016; (spetsvyppusk 1): 11-17.
- Chong D. J., Lerman A. M. Practice update: review of anticonvulsant therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (4): 39.
- EURAP: An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry Interim Report – November 2017.
- Vazquez B., Dobrinsky C., Yang H. et al. Review of pregnancy events in perampanel clinical studies.
- Perunova N. Yu., Danilova S. A., Sorokova E. V., Safonov A. G., Chaschina O. N. Epidemiological study of epilepsy in adolescents in Yekaterinburg. 1-st All-Russian Congress "Modern Technologies in Pediatrics and Children's Surgery (collection of materials) [Epidemiologicheskoe issledovanie epilepsii u podrostkov v Ekaterinburge. 1-y Vserossiyskiy kongress «Sovremennyye tekhnologii v pediatrii i detskoy hirurgii (sbornik materialov) (in Russian)]. Moscow. 2002; 143-144.
- 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. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2015; 19: 435-445.
- 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. *European Journal of Neurology.* 2015; 22 (1): 21-117. Abstr. O2112.
- Piña-Garza J. E., Lagae L., Villanueva V. et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy & Behavior.* 2018; 83: 50-58.
- Heung Dong Kim, Ching-Shiang Chi, Tayard Desudchit, Marina Nikanorova, Anannit Visudtibhan, Charcrin Nabangchang, Derrick W. S. Chan et al. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain and Behavior.* 2016; 6 (9): e00505.
- Stephen L. J., Brodie M. J. Epilepsy in elderly people. *Lancet.* 2000; 355: 1441-6.
- Trinka E., Steinhoff B. J., Nikanorova M. et al. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand.* 2016; 133: 160-172.
- Huberfeld G., Vecht C. J. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12: 204-16.
- Vecht et al. *J Neurooncol.* 2017; 133: 60-607.
- Maschio et al. Poster p0232, IEC 2017.
- Shershever et al. Poster p0239, IEC 2017.
- Helmstaedter C., Witt J. The Neuropsychiatry of Epilepsy. 2011; 90-108.
- Mula M., Sander J. W. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open.* 2016; 2: 270-274.
- Schmitz B. Cognitive and behavioral outcome of epilepsy syndromes. Speakers' Presentations. Bologna. October 8-9th, 2004.
- Villanueva V., Garcésa M., López-González F. J. et al. 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.
- Jones R. M., Butler J. A., Thomas V. A. et al. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure.* 2006; 15L: 504-8.
- WHO (World Health Organisation) (2003) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organisation, Geneva.
- Gil-Nagel A., Burd S., Toledo M., Sander J. W., Lebedeva A., Patten A., Laurenza A. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. *Seizure.* 2018; 54: 61-66.