

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №2

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. 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.



Итоги форума экспертов по вопросам применения перампанела в повседневной клинической практике

РЕЗЮМЕ

В феврале 2020 г. в Москве состоялся форум экспертов по вопросам применения перампанела в повседневной клинической практике. Основной целью форума было обсуждение профиля переносимости и безопасности перампанела у пациентов с эпилепсией в различных возрастных и гендерных группах в условиях повседневной клинической практики. В работе форума приняли участие ведущие эксперты в области неврологии и эпилептологии, были представлены актуальные данные по эффективности, безопасности перампанела и управлению потенциальными рисками при его применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Перампанел, эпилепсия, эффективная дозировка, титрация, когнитивные нарушения, риск падений, сонливость, головокружение.

Статья поступила: 10.07.2020 г.; **в доработанном виде:** 20.07.2020 г.; **принята к печати:** 27.07.2020 г.

Конфликт интересов

Статья выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай».

Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Для цитирования

Итоги форума экспертов по вопросам применения перампанела в повседневной клинической практике. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (2): 125–132. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.036>.

Results of the Expert Forum on the application of perampanel in routine clinical practice

SUMMARY

In February 2020, in Moscow, Expert Forum was held on the issues of the application of perampanel in routine clinical practice. The main aim of the Forum was to discuss the tolerance and safety profile of perampanel in patients with epilepsy in different age and gender groups in the conditions of routine clinical practice. Leading experts in neurology and epileptology took part in the Forum, wherein the acute data on the efficiency and safety of perampanel and the management of potential risks were presented.

KEY WORDS

Perampanel, epilepsy, effective dosing, titration, cognitive impairments, risk of falling, drowsiness, dizziness.

Received: 10.07.2020; **in the revised form:** 20.07.2020; **accepted:** 27.07.2020.

Conflict of interests

The publication was financed by Eisai company.

The authors are fully responsible for the manuscript content and any revisions.

For citation

Results of the Expert Forum on the application of perampanel in routine clinical practice. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2020; 12 (2): 125–132 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.036>.

18 февраля 2020 г. в Москве состоялся форум экспертов по вопросам применения перампанела в повседневной клинической практике. Форум был организован при поддержке компании "Эйсай". Председателями форума были Президент Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ), заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, д.м.н., В.А. Карлов и профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н. А.В. Лебедева.

В работе форума приняли участие ведущие эксперты в области неврологии и эпилептологии: к.м.н. М.В. Бархатов (Красноярск), проф., д.м.н. Е.Д. Белоусова (Москва), к.м.н. О.В. Беляев (Волгоград), проф., д.м.н. С.Г. Бурд (Москва), проф., д.м.н. П.Н. Власов (Москва), проф., д.м.н. К.В. Воронкова (Москва), д.м.н. Н.А. Ермоленко (Воронеж), проф., д.м.н. И.А. Жидкова (Москва), проф., к.м.н. И.Ю. Ковалева (Москва), д.м.н. Н.Ю. Перунова (Екатеринбург), проф., д.м.н. И.Г. Рудакова (Москва), к.м.н. Т.Р. Томенко (Екатеринбург), к.м.н. М.А. Ямин (Ростов-на-Дону).

Основной целью форума стало обсуждение профиля переносимости и безопасности перампанела у пациентов с эпилепсией в различных возрастных и гендерных группах в условиях повседневной клинической практики.

На открытии форума экспертов В.А. Карлов указал, что перампанел, являясь неконкурентным антагонистом AMPA рецепторов и обладая механизмом действия совершенно нового типа, может считаться наиболее значимым противоэпилептическим препаратом из числа ставших доступными не так давно и может применяться как при первично-генерализованных тонико-клонических приступах, так и при билатеральных тонико-клонических приступах с фокальным дебютом (согласно новой классификации типов приступов ILAE) [1,2].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ / MECHANISM OF ACTION

И.Г. Рудакова привела актуальные данные о механизме действия перампанела. Основной мишенью большинства противоэпилептических препаратов (ПЭП) являются ионотропные каналы пресинаптической мембраны возбуждающего нейрона, которые посредством воздействия на них модулируют выделение нейротрансмиттера в синаптическую щель. Механизм действия отличается у леветиретама, точкой приложения которого являются непосредственно синаптические пузырьки. У перампанела совершенно особое место в ряду ПЭП, поскольку он влияет на постсинаптическую мембрану, на ионо-

тропные α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионат-рецепторы (AMPA-рецепторы). AMPA-рецепторы представляют собой один из трех типов глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны возбуждающего нейрона. Кроме AMPA различают NMDA-рецепторы, опосредующие нейропластичность, и каинатные рецепторы, однако именно AMPA-рецепторы – критически важный компонент всех нейронных сетей: они играют столь же фундаментальную роль в функционировании ЦНС, как и натриевые каналы, отвечают за генерацию и распространение возбуждения [3–5].

Перампанел является первым в своем роде неконкурентным антагонистом AMPA-рецепторов. В присутствии перампанела глутамат может связываться с AMPA-рецептором, но не может его активировать, чтобы открывшийся ионный канал смог обеспечить входящий ток ионов Na^+ (и иногда ионов Ca^{2+}) в нейрон. Таким образом, даже при высоких концентрациях глутамата рецептор остается закрытым надолго и возбуждение становится невозможным [6–8].

AMPA-рецепторы представлены в гиппокампе и неокортексе, во внешней капсуле, базолатеральной части и грушевидной коре миндалевидного тела, то есть практически во всех нейронных сетях, в т.ч. тех, которые формируют эпилептическую систему. На сегодняшний день исследователям и практикующим специалистам очевидно, что профиль противоэпилептического действия перампанела гораздо шире, чем это виделось ранее, когда препарат только начинал внедряться в клиническую практику. Перампанел имеет потенциал воздействия и на фокальные припадки, и на первично-генерализованные приступы, и на вторично-генерализованные приступы [1,9,10].

НАРУШЕНИЯ В ПСИХИЧЕСКОЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ СФЕРЕ / PSYCHIC AND BEHAVIORAL IMPAIRMENTS

AMPA-рецепторы, возможно, вовлечены в реализацию механизма развития поведенческих нарушений, поскольку при применении ПЭП с мультимодальным механизмом действия, одна из точек приложения которого связана с влиянием на глутаматные рецепторы, чаще наблюдаются поведенческие побочные эффекты. Так, психиатрические и поведенческие побочные эффекты отмечаются при применении леветиретама, топирамата и перампанела. В докладе С.Г. Бурда были приведены результаты рандомизированных исследований перампанела, согласно которым тревожность, гнев и агрессивное поведение были дозозависимыми нежелательными явлениями (НЯ) и развивались наиболее часто при приеме препарата в дозе 8–12 мг/сут. [11–13].

С.Г. Бурд привел результаты недавнего исследования применения перампанела в повседневной клинической практике FYDATA, в котором доля пациентов с наличием нежелательных явлений со стороны

психической сферы была достоверно выше среди пациентов с наличием сопутствующей психической патологии (31,8%), нежели среди больных, у которых не отмечалось неблагополучия со стороны психической сферы в анамнезе, в частности, гиперактивности и расстройств личностного спектра (16,9%) ($p < 0,001$). При этом при более медленном темпе титрации НЯ отмечали статистически достоверно меньшее количество пациентов: 51,1% пациентов при шаге титрации 2 мг/нед.; 50,5% пациентов при шаге титрации 2 мг/2 нед.; 32,0% пациентов при шаге титрации 2 мг/3–4 нед. ($p = 0,006$) [14]. При медленной титрации у пациентов происходит адаптация к дозе, и риск побочных эффектов, связанных с психопатологией, возникает намного реже.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ / COGNITIVE IMPAIRMENTS

Риск развития когнитивных нарушений при применении перампанела оценила Н.А. Ермоленко. В трех хорошо спланированных исследованиях было подтверждено отсутствие влияния перампанела на когнитивные функции. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании перампанела в дополнительной терапии парциальной эпилепсии у пациентов подросткового возраста с участием 132 пациентов 12–17 лет (длительность терапии – до 52 нед.) оценивалась концентрация внимания, длительность удержания внимания, эпизодическая память, операционная память и скорость запоминания. Влияние перампанела на оцениваемые домены было сопоставимо с плацебо. Перампанел в режиме длительной терапии не оказывал нежелательного клинически значимого влияния на речь и зрительно-моторное восприятие [15].

В рандомизированном контролируемом исследовании эффективности перампанела в качестве первой дополнительной терапии оценили влияние на когнитивные функции и качество жизни (QoL) у пациентов 20–56 лет с эпилепсией. 19 недель продолжалось слепое плацебо-контролируемое исследование, после которого пациентам было предложено продолжить прием перампанела в ходе открытой фазы этого же исследования длительностью 52 недели. Не было зарегистрировано статистически значимых изменений со стороны когнитивных функций и качества жизни в промежутках между 3-м и 6-м мес. лечения препаратом. Также не было зарегистрировано статистически значимых изменений со стороны когнитивных функций и качества жизни у респондеров и нереспондеров. Исследование показало высокую эффективность перампанела с существенным улучшением контроля приступов и отсутствие негативного влияния на когнитивные функции и качество жизни. Качество жизни у пациентов, принимающих перампанел в комбинации с леветирацетамом, было выше, нежели чем в комбинации с лакосамидом и окскарбазепином [16].

В 2018 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования, в рамках которого была проведена сравнительная оценка влияния лакосамида и перампанела на когнитивные функции при длительном применении в качестве дополнительной терапии в условиях повседневной клинической практики. Несмотря на увеличение общего количества ПЭП в период между исходным уровнем и последующим наблюдением, при применении перампанела или лакосамида в качестве дополнительного лечения ни в одной группе не были выявлены когнитивные расстройства. Во время проведения дополнительного лечения исполнительные функции и функция памяти несколько улучшились при применении лакосамида и оставались стабильными при применении перампанела. Ни в одной группе не отмечалось изменений поведения (включая раздражительность или агрессивность). Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии перампанела и лакосамида на когнитивные функции при длительном применении в качестве дополнительной терапии в условиях повседневной клинической практики [17]. Н.А. Ермоленко поделилась собственным опытом применения перампанела в детской практике. У 12 пациентов с резистентной длительно текущей эпилепсией, со снижением интеллекта не отмечалось негативного влияния на когнитивные функции при применении перампанела, в отличие от топирамата. Следовательно, в таких случаях перампанел может быть удачной заменой топирамату.

РИСК ПАДЕНИЙ / RISK OF FALLS

Риск падений при применении перампанела стал темой выступления И.Ю. Ковалевой. Падения больных эпилепсией могут быть обусловлены как непосредственно приступами, так и являться следствием нежелательных явлений противоэпилептической терапии. Прием ПЭП может сопровождаться головокружением, атаксией, нарушениями походки, что, в свою очередь, ведет к падению пациента и опосредовано развитием метаболических эффектов, влиянием на мозжечок, вегетативную нервную систему и вестибулярный аппарат, негативным влиянием на когнитивные и психические функции, межлекарственным взаимодействием, развитием соматосенсорных нарушений [18]. ПЭП могут провоцировать соматосенсорные нарушения, нейропатии, дефицитарные состояния, в частности дефицит фолатов.

В метаанализе плацебо-контролируемых исследований восьми новых АЭП (габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, тиагабин, прегабалин, топирамат, зонисамид, леветирацетам) для всех ПЭП, за исключением леветирацетама, описано развитие НЯ, связанных с нарушением координации [19]. В другом метаанализе тех же ПЭП риск ухудшения координации был в три раза выше при применении ПЭП по сравнению с плацебо: высокий риск был связан с приемом окскарбазепина, ламотриджина, топира-

мата и прегабалина, в то время как для леветирацетамата и габапентина риск развития НЯ, связанных с нарушением координации, был незначительным [20]. Lerpik с соавт. проанализировали вероятность падений у пациентов с фокальной и генерализованной эпилепсией, принимающих перампанел. Оказалось, что применение перампанела связано с риском падений, что, в свою очередь, напрямую зависит от дозы препарата: вероятность нарушений походки и падений возрастает по мере увеличения плазменных концентраций, а пациенты с медленным выведением препарата ("low metabolizers") даже в средних терапевтических дозах (4–6 мг/сут.) демонстрируют более высокий риск падений [21]. Падения чаще возникали при приеме перампанела в дозе 8 мг/сут. и 12 мг/сут. в сравнении с плацебо, также это НЯ чаще развивалось у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами (25 и 4,9% соответственно). Риск падений связан с развитием головокружения и сонливости при приеме перампанела [22]. Чтобы минимизировать эти нежелательные явления, необходимо проводить мониторинг нарушений походки. Медленная титрация и прием перампанела непосредственно перед сном могут снизить риск падений и нарушений походки. Участники форума экспертов в ходе обсуждения клинического случая и последующей дискуссии также отметили, что падение – слишком неспецифичный симптом, который может быть следствием коморбидной патологии (ортостатический коллапс, кардиогенный обморок и т.п.), связь с приемом ПЭП, как правило, весьма трудно проследить.

ПРОБЛЕМЫ СНА И СОНЛИВОСТЬ / SLEEP DISTURBANCES AND DROWSINESS

Два выступления были посвящены проблемам сна у пациентов с эпилепсией. П. Н. Власов осветил взаимосвязь между развитием эпилептического приступа и нарушениями сна у пациента с эпилепсией, привел данные недавнего исследования о влиянии перампанела на архитектуру сна у пациентов с рефрактерными фокальными приступами, согласно которым через 4 нед. после достижения целевой дозы 4–8 мг не было отмечено увеличения дневной сонливости, увеличилось общее время ночного сна, уменьшилась латентность ко сну и улучшилась эффективность сна (уменьшилось суммарное время пробуждений после засыпания, увеличилась продолжительность глубокого сна) [23]. И. А. Жидкова вынесла на обсуждение экспертов подходы к управлению сонливостью, как нежелательным явлением, при применении перампанела. По результатам клинических исследований, головокружение и сонливость были наиболее распространенными НЯ при приеме перампанела, при этом четко отмечен дозозависимый эффект: общая частота НЯ была выше при приеме 8 мг/сут. и 12 мг/сут. в сравнении с плацебо. При

этом частота отмены перампанела по причине сонливости была крайне низкой [24].

В своем выступлении И. А. Жидкова также привела результаты двух наблюдательных исследований, проведенных в условиях повседневной клинической практики Испании и России.

В испанском проспективном исследовании PERADON принимали участие 113 взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Оценка эффективности и безопасности проводилась через 3, 6 и 12 мес.: эффективность к концу года составила 68,1%; 26,5% пациентов были свободны от приступов.

Ретенция через 12 мес. наблюдения была 80,1%. Средняя доза перампанела составила 6,3 мг/сут. [25]. В продолжающемся российском проспективном исследовании применения перампанела в клинической практике, включающем 164 пациента к 2020 г., средняя доза перампанела была 8 мг/сут., а минимально эффективная доза – всего 4 мг/сут. И. А. Жидкова обратила внимание на существенные различия в частоте встречаемости сонливости при применении перампанела в испанском PERADON и российском исследовании: 1,8 и 8,7% соответственно [25,26]. При сравнительном анализе полученных данных стало очевидно, что различия обусловлены тем, что в российское исследование были включены преимущественно пациенты с фармакорезистентным течением заболевания, и перампанел назначался им третьим, четвертым или пятым препаратом. А в исследовании PERADON он назначался в ранней дополнительной терапии: первым или вторым дополнительным препаратом, что, безусловно, снижало риск НЯ. К факторам риска развития сонливости следует отнести следующие: пожилой возраст, имеющийся когнитивный дефицит, интеллектуальные нарушения, коморбидные заболевания (цереброваскулярная болезнь, опухоли, черепно-мозговые травмы, нейродегенеративные заболевания), сопутствующие ПЭП (более двух препаратов, в особенности бензодиазепины, барбитураты, карбамазепин), а также прием других препаратов, применяемых по поводу соматических заболеваний.

Рекомендации по ведению пациентов с факторами риска развития сонливости могут быть следующими: медленная титрация перампанела (шаг титрации – 2 мг в 2–3 нед.); коррекция доз препаратов, принимаемых по поводу соматической патологии; коррекция ПЭП (избегать комбинаций «фенобарбитал+перампанел», «фенитоин+перампанел», «клоназепам+перампанел»; учитывать фармакокинетический профиль перампанела и принимать препарат непосредственно перед сном, отдельно от других ПЭП. При возникновении сонливости снизить дозу сначала сопутствующего ПЭП, а при сохранении сонливости – снизить дозу самого перампанела. Также возможно чередование различных доз перампанела (например, 4 и 6 мг чередовать через день).

В заключение выступления И. А. Жидкова привела цитату Владимира Алексеевича Карлова из его руководства для врачей 2019 г.: «Оценивая перампанел

в целом, следует признать широту его действия и хорошую переносимость. Вероятно, это очередной прорыв в лечении эпилепсии после вальпроатов и леветирацетама» [27].

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ КАК НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ / DIZZINESS AS AN ADVERSE EVENTS

Тесно связана с падениями при применении перампанела проблема головокружения, обсуждение которой было инициировано К.В. Воронковой. Головокружение у пациентов с эпилепсией может быть симптомом сопутствующей патологии, а также следствием приема ПЭП. Важным является тот факт, что, если головокружение – проявление нейротоксического побочного эффекта, то, кроме плохого самочувствия пациента, это может приводить к падениям и травмам, а также снижать приверженность терапии (комплаенс). Люди старше 40 лет с жалобами на головокружение и неустойчивость при ходьбе в 12 раз чаще сообщали о перенесенном падении [28]. В различных исследованиях отмечается возможность возникновения головокружения, как не-серьезного нежелательного явления у пациентов с различными формами эпилепсии, принимающими перампанел. Частота встречаемости составляет от 4 до 14% [25,29,30], что вполне сопоставимо с таковой при применении карбамазепина.

Для минимизации риска развития головокружения оправданно применять медленную титрацию перампанела.

ВЛИЯНИЕ НА МАССУ ТЕЛА / BODY WEIGHT IMPACT

Следующей темой для обсуждения стала прибавка веса у подростков с эпилепсией. Е.Д. Белоусова привела данные, свидетельствующие об ассоциации применения габапентина, прегабалина, вальпроата, вигабатрина, карбамазепина и перампанела с прибавкой веса у взрослых пациентов, а также предположила, что подобные изменения есть и у подростков. Кроме того, прибавка веса на фоне терапии может приводить к снижению приверженности лечению [24,31,32]. Как дополнительный препарат в лечении фокальной фармакорезистентной эпилепсии у пациентов 12 лет и старше, перампанел продемонстрировал прибавку веса у 7% подростков и взрослых. В случае пациентов подросткового возраста не было ясно, является ли это явление физиологическим, то есть вызванным нормальным ростом и развитием в пубертатном возрасте, или побочным эффектом, связанным непосредственно с препаратом. Ретроспективный дополнительный анализ трех исследований перампанела показал, что его применение не вызывало статистически значимой разницы между физиологическим профилем прибавки веса и наблюдаемым в исследованиях. Таким образом, прибавка веса при приеме перампанела была скорее связа-

на с нормальным ростом и развитием подростков, чем с побочным эффектом его применения. Не было получено статистического доказательства различий ожидаемого профиля веса у подростков в группе плацебо и того же профиля на перампанеле. Несмотря на это, была отмечена избыточная прибавка веса у некоторых пациентов с исходным его недостатком, их вес при этом достигал физиологической нормы. Эти результаты подтверждают значение перампанела, как препарата первой очереди выбора в дополнительной терапии фокальной эпилепсии.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ / CARDIOVASCULAR RISKS

А.В. Лебедева представила результаты детального обзора научных данных по сердечно-сосудистым рискам при применении ПЭП. Согласно полученным данным, терапия перампанелом в дозе 6 мг и 12 мг в течение 7 дней не влияет на внутрижелудочковую проводимость, в дозе ≤ 12 мг не влияет на интервал QT [34]. Также перампанел не влияет на показатели обмена холестерина, на Р-гликопротеин, является слабым индуктором CYP3A4 CYP3A5.

РИСК АГГРАВАЦИИ ПРИСТУПОВ / RISK OF SEIZURE AGGRAVATION

Есть ли риск аггравации приступов на фоне применения перампанела? По одному из определений, аггравация эпилепсии вследствие назначения ПЭП – учащение, утяжеление приступов, появление новых типов приступов или других неврологических синдромов [35]. По данным, представленным М.А. Яминим, нельзя утверждать, что перампанел эффективнее других ПЭП при миоклонических приступах, но он в качестве дополнительной терапии и не вызывает их аггравацию [36]. Согласно данным исследования GENERAL, риск аггравации при назначении перампанела пациентам с генетической генерализованной эпилепсией составляет 5,2% [30]. Перампанел не зарегистрирован в России для лечения миоклонических приступов. После обсуждения эксперты сошлись во мнении, что аггравация продолжает оставаться одним из наиболее спорных вопросов в эпилептологии, поскольку нет единого определения и подходов к объективной оценке. Однако вероятность получить аггравацию приступов при применении перампанела существенно ниже, чем при применении других ПЭП.

ИТОГИ ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ / RESULTS OF THE EXPERT FORUM

В результате обсуждения выступлений и последующей дискуссии участниками форума экспертов было принято заключение форума экспертов:

- 1) Как первый в своем классе селективный неконкурентный антагонист AMPA-рецепторов, пе-

- рампанел может считаться наиболее значимым из числа новых ПЭП, поскольку накоплены доказательства его эффективности при различных типах приступов эпилепсии.
- 2) Следует назначать перампанел в составе ранней дополнительной терапии, что позволяет получить более высокую эффективность лечения и существенно снизить риск развития нежелательных явлений.
 - 3) Минимальной эффективной дозировкой перампанела является 4 мг/сут., а средняя доза – 6 мг/сут.
 - 4) На основании результатов исследований не было выявлено негативного влияния перампанела на когнитивные функции при длительном применении в качестве дополнительной терапии в условиях повседневной клинической практики.
 - 5) При назначении перампанела необходимо учитывать риск возникновения психических и поведенческих реакций и в первую очередь – агрессивности. Рекомендуются учитывать механизм действия препаратов, к которым добавляется перампанел, а также наличие неблагополучия со стороны психической сферы в анамнезе.
 - 6) Для минимизации риска появления нежелательных явлений необходимо применять медленную титрацию препарата (шаг титрации – 2 мг в течение 2–3 нед.); использовать дозировки выше 6 мг/сут. только при недостаточной эффективности терапии.
 - 7) Для снижения рисков проявления нежелательных явлений перампанела целесообразно принимать препарат непосредственно перед сном, отдельно от других ПЭП. Вместе с тем необходимо принимать во внимание, что по данным проведенных исследований, при приеме перампанела в целевой дозе не отмечалось увеличения дневной сонливости, но увеличилось общее время сна, уменьшилась латентность ко сну и улучшилась эффективность сна.
 - 8) Поскольку ряд препаратов для коррекции соматической патологии может провоцировать развитие головокружения и сонливости (включая, но не ограничиваясь: диуретики, антигипертензивная терапия), необходим анализ сопутствующей терапии. В некоторых случаях необходимо рассмотреть возможность коррекции доз препаратов сопутствующей терапии при титрации перампанела.
 - 9) Следует избегать нерациональных комбинаций «фенобарбитал+перампанел», «фенитоин+перампанел», «клоназепам+перампанел». При возникновении сонливости следует скорректировать дозу сопутствующего ПЭП, при сохранении сонливости – снизить дозу перампанела.
 - 10) Перампанел не влияет на физиологический профиль прибавки массы тела у пациентов подросткового возраста. Избыточная прибавка при приеме перампанела связана с нормальным ростом и развитием подростков с исходным недостатком массы тела.
 - 11) При применении перампанела не характерны негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему и аггравации приступов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Перампанел. Инструкция по медицинскому применению. Государственный Реестр Лекарственных Средств [Электронный ресурс] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 19.02.2020.
2. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6–25. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
3. Rogawski M. A., Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004 Jul; 5 (7): 553–64.
4. Rogawski M. A. Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target: Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target. *Epilepsy Currents*. 2011 Mar; 11 (2): 56–63.
5. Collingridge G. L., Olsen R. W., Peters J., Spedding M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology*. 2009 Jan 1; 56 (1): 2–5.
6. Engel J., Pedley T. A., Aicardi J., editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
7. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N., Ogasawara A., Hatakeyama S., Ohgoh M., Ueno M., Nishizawa Y. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Jul; 52 (7): 1331–40.
8. Kenakin T. Allosteric modulators: the new generation of receptor antagonist. *Molecular interventions*. 2004 Aug 1; 4 (4): 222–229.
9. Sarro G. D., Gitto R., Russo E., Ibbadu G. F., Barreca M. L., Luca L. D., Chimirri A. AMPA receptor antagonists as potential anticonvulsant drugs. *Current topics in medicinal chemistry*. 2005 Jan 1; 5 (1): 31–42.
10. Kamiński R. M., Van Rijn C. M., Turski W. A., Czuczwar S. J., Van Luijckelaar G. AMPA and GABAB receptor antagonists and their interaction in rats with a genetic form of absence epilepsy. *European journal of pharmacology*. 2001; 430 (2–3): 251–9.
11. Steinhoff B. J., Ben-Menachem E., Ryvlin P., Shorvon S., Kramer L., 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: 1481–9.
12. Ettinger A. B., LoPresti A., Yang H., Williams B., Zhou S., et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*. 2015; 56: 1252–63.
13. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T., Wang X-F., DiVentura B., et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology*. 2015; 85: 950–7.
14. Villanueva V., Garcés M., López-González F. J., Rodríguez-Orsorio X., Toledo M., Salas-Puig J., González-Cuevas M., Campos D., Serratos J. M., González-Giráldez B., Mauri J. A. 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.
15. 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 Feb; 57 (2): 243–51.
16. Rea R., Traini E., Renna R., Pagliuca F., Pezzella M., Pagliuca M. Efficacy and impact on cognitive functions and quality of life of perampanel as first add-on therapy in patients with epilepsy: a retrospective study. *Epilepsy & Behavior*. 2019; 98: 139–144.

17. Meschede C., Witt J.A., Rademacher M., von Wrede R.D., Elger C.E., Helmstaedter C. Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*. 2018; 58: 141–146.
18. Fife T.D., Sirven J. Antiepileptic drugs and their impact on balance. *Aging Health*. 2005; 1 (1): 147–155.
19. Zaccara G., Gangemi P.F., Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. 2008; 17 (5): 405–421.
20. Sirven J.I., Fife T.D., Wingerchuk D.M., Drazkowski J.F. Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82 (1): 40–47.
21. Leppik I.E., Yang H., Williams B., Zhou S., Fain R., Patten A., Bibbiani F., Laurenza A. Analysis of falls in patients with epilepsy enrolled in the perampanel phase III randomized double-blind studies. *Epilepsia*. 2017; 58 (1): 51–59.
22. Trinka E., Steinhoff B.J., Nikanorova M., Brodie M.J. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2016; 133 (3): 160–172.
23. Rocamora R., Álvarez I., Chavarría B., Principe A. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*. 2020; 1 (76): 137–42.
24. 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.
25. Jaramillo J.A., María J.C., Úbeda J.M., López Ó.V., Rivas M.E., Díaz H.P., Martín G.G., Herrero E.V., Chamorro-Muñoz M., Vázquez F., De la Fuente C. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). *Epilepsy & Behavior*. 2020; 1 (102): 106655.
26. Жидкова И.А., Карлов В.А., Власов П.Н. Эффективность и переносимость перампанела в повседневной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2016; 9 (2): 74–80.
27. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М. 2019.
28. Agrawal Y., Carey J.P., Della et al. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (10): 938.
29. Krauss G.L., Perucca E., Kwan P., Ben-Menachem E., Wang X.F., Shih J.J., Patten A., Yang H., Williams B., Laurenza A. 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 (4): 866–876.
30. Villanueva V., Montoya J., Castillo A., Mauri-Llerda J.Á., Giner P., López-González F.J., Piera A., Villanueva-Hernández P., Bertol V., García-Escrivá A., García-Peñas J.J. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. 2018; 59 (9): 1740–1752.
31. Pickrell W.O., Lacey A.S., Thomas R.H., Smith P.E., Rees M.I. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul 1; 84 (7): 796–9.
32. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia*. 2007 Dec; 48: 42–5.
33. Lagae L., Belousova E., Carroll K. et al. The effect of perampanel on weight change in adolescents with refractory focal epilepsy. Poster presented at the 68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA, December 5–9, 2014.
34. Yang H., Laurenza A., Williams B., Patten A., Hussein Z., Ferry J. Lack of effect of perampanel on QT interval duration: results from a thorough QT analysis and pooled partial seizure Phase III clinical trials. *Epilepsy research*. 2015; 114: 122–30.
35. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain and Development*. 2000; 22 (2): 75–80.
36. O'Brien T.J. et al. Poster presented at EAN. 2015.

REFERENCES:

1. Perampanel. Instructions for medical use. State Register of Medicines [Electronic resource] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 02.19.2020. (In Russ.)
2. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 6–25. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
3. Rogawski M.A., Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004 Jul; 5 (7): 553–64.
4. Rogawski M.A. Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target: Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target. *Epilepsy Currents*. 2011 Mar; 11 (2): 56–63.
5. Collingridge G.L., Olsen R.W., Peters J., Spedding M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology*. 2009 Jan 1; 56 (1): 2–5.
6. Engel J., Pedley T.A., Aicardi J., editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
7. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N., Ogasawara A., Hatakeyama S., Ohgoh M., Ueno M., Nishizawa Y. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Jul; 52 (7): 1331–40.
8. Kenakin T. Allosteric modulators: the new generation of receptor antagonist. *Molecular interventions*. 2004 Aug 1; 4 (4): 222–229.
9. Sarro G.D., Gitto R., Russo E., Ibbadu G.F., Barreca M.L., Luca L.D., Chimirri A. AMPA receptor antagonists as potential anticonvulsant drugs. *Current topics in medicinal chemistry*. 2005 Jan 1; 5 (1): 31–42.
10. Kamiński R.M., Van Rijn C.M., Turski W.A., Czuczwar S.J., Van Luijckelaer G. AMPA and GABAB receptor antagonists and their interaction in rats with a genetic form of absence epilepsy. *European journal of pharmacology*. 2001; 430 (2–3): 251–9.
11. Steinhoff B.J., Ben-Menachem E., Ryvlin P., Shorvon S., Kramer L., 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: 1481–9.
12. Ettinger A.B., LoPresti A., Yang H., Williams B., Zhou S., et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*. 2015; 56: 1252–63.
13. French J.A., Krauss G.L., Wechsler R.T., Wang X-F., DiVentura B., et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*. 2015; 85: 950–7.
14. Villanueva V., Garcés M., López-González F.J., Rodríguez-Orsorio X., Toledo M., Salas-Puig J., González-Cuevas M., Campos D., Serratos J.M., González-Giráldez B., Mauri J.A. 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.
15. 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 Feb; 57 (2): 243–51.
16. Rea R., Traini E., Renna R., Pagliuca F., Pezzella M., Pagliuca M. Efficacy and impact on cognitive functions and quality of life of perampanel as first add-on therapy in patients with epilepsy: a retrospective study. *Epilepsy & Behavior*. 2019; 98: 139–144.
17. Meschede C., Witt J.A., Rademacher M., von Wrede R.D., Elger C.E., Helmstaedter C. Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*. 2018; 58: 141–146.
18. Fife T.D., Sirven J. Antiepileptic drugs and their impact on balance. *Aging Health*. 2005; 1 (1): 147–155.
19. Zaccara G., Gangemi P.F., Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. 2008; 17 (5): 405–421.
20. Sirven J.I., Fife T.D., Wingerchuk D.M., Drazkowski J.F. Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82 (1): 40–47.
21. Leppik I.E., Yang H., Williams B., Zhou S., Fain R., Patten A., Bibbiani F., Laurenza A. Analysis of falls in patients with epilepsy enrolled in the

- perampanel phase III randomized double-blind studies. *Epilepsia*. 2017; 58 (1): 51–59.
22. Trinka E., Steinhoff B. J., Nikanorova M., Brodie M. J. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2016; 133 (3): 160–172.
 23. Rocamora R., Álvarez I., Chavarría B., Principe A. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*. 2020; 1 (76): 137–42.
 24. 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.
 25. Jaramillo J. A., María J. C., Úbeda J. M., López Ó. V., Rivas M. E., Díaz H. P., Martín G. G., Herrero E. V., Chamorro-Muñoz M., Vázquez F., De la Fuente C. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). *Epilepsy & Behavior*. 2020; 1 (102): 106655.
 26. Zhidkova I. A., Karlov V. A., Vlasov P. N. The effectiveness and tolerability of perampanel in everyday clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova*. 2016; 9 (2): 74–80 (in Russ.).
 27. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Second edition. Moscow. 2019 (in Russ.).
 28. Agrawal Y., Carey J. P., Della et al. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (10): 938.
 29. Krauss G. L., Perucca E., Kwan P., Ben-Menachem E., Wang X. F., Shih J. J., Patten A., Yang H., Williams B., Laurenza A. 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 (4): 866–876.
 30. Villanueva V., Montoya J., Castillo A., Mauri-Llerda J. Á., Giner P., López-González F. J., Píera A., Villanueva-Hernández P., Bertol V., García-Escrivá A., García-Peñas J. J. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. 2018; 59 (9): 1740–1752.
 31. Pickrell W. O., Lacey A. S., Thomas R. H., Smith P. E., Rees M. I. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul 1; 84 (7): 796–9.
 32. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia*. 2007 Dec; 48: 42–5.
 33. Lagae L., Belousova E., Carroll K. et al. The effect of perampanel on weight change in adolescents with refractory focal epilepsy. Poster presented at the 68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA, December 5–9, 2014.
 34. Yang H., Laurenza A., Williams B., Patten A., Hussein Z., Ferry J. Lack of effect of perampanel on QT interval duration: results from a thorough QT analysis and pooled partial seizure Phase III clinical trials. *Epilepsy research*. 2015; 114: 122–30.
 35. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain and Development*. 2000; 22 (2): 75–80.
 36. O'Brien T. J. et al. Poster presented at EAN. 2015.