

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №4

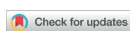


EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №4

www.epilepsia.su

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) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.054>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Итоги форума экспертов по вопросам применения перампанела у подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики

РЕЗЮМЕ

В июне 2020 г. в онлайн-формате состоялся форум экспертов по вопросам применения лекарственного препарата перампанел у подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике. Основной целью было обсуждение особенностей эпилепсии у подростков, ее диагностики, возможности применения перампанела у данной категории пациентов и эффективности использования препарата в условиях повседневной клинической практики. В работе форума приняли участие ведущие эксперты в области неврологии и эпилептологии. Были представлены актуальные данные по эпидемиологии эпилепсии в детской и подростковой популяции, рассмотрены вопросы сложностей и ошибок диагностики, особенности ведения подростков с эпилепсией, нежелательные явления противосудорожной терапии, результаты исследований эффективности перампанела, а также множество социальных аспектов жизни пациентов данной категории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, подростки, особенности ведения, ошибки диагностики, перампанел, клиническая практика, когнитивные нарушения, комплаентность, социальные аспекты, качество жизни.

Статья поступила: 13.10.2020 г.; **в доработанном виде:** 28.12.2020 г.; **принята к печати:** 30.12.2020 г.

Конфликт интересов

Мероприятие организовано при поддержке фармацевтической компании «Эйсай».

Источник финансирования

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 у подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (4): 248–261. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.054>

Results of the expert forum on the use of perampanel in adolescents with epilepsy in everyday clinical practice

SUMMARY

In June 2020, an online forum of experts on the use of perampanel in adolescents with epilepsy in everyday clinical practice was held. The main goal was to discuss the features of juvenile epilepsy, its diagnosis, the possibilities of using perampanel in this category of patients, and the effectiveness of using the drug in everyday clinical practice. The forum was attended by leading experts in neurology and epileptology. Current data on the epidemiology of epilepsy in the child and juvenile population were presented; the issues of difficulties and diagnostic errors were considered, as well as features of managing adolescents with epilepsy, adverse events of antiepileptic therapy, results of studies on the effectiveness of perampanel, and many social aspects of the life of patients in this category.

KEYWORDS

Epilepsy, adolescents, management features, diagnostic errors, perampanel, clinical practice, cognitive disorders, compliance, social aspects, quality of life.

Received: 13.10.2020; **in the revised form:** 28.12.2020; **accepted:** 30.12.2020

Conflict of interests

The event was organized with the support of a Eisai pharmaceutical company.

Financial support

This article was published with the financial support of Eisai. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

For citation

Results of the expert forum on the use of perampanel in adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (4): 248–261 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.054>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

26 июня 2020 г. в онлайн-формате состоялся форум экспертов по вопросам применения перампанела у подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. Председателями форума были руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, детский невролог, эпилептолог, профессор, д.м.н. Е.Д. Белоусова и профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н. С.Г. Бурд.

В работе форума приняли участие ведущие эксперты в области неврологии и эпилептологии: к.м.н. С.О. Айвазян (Москва), к.м.н. М.В. Бархатов (Красноярск), к.м.н. И.В. Волков (Новосибирск), проф., д.м.н. Н.А. Ермоленко (Воронеж), проф., д.м.н. И.А. Жидкова (Москва), проф., д.м.н. М.Я. Киссин (Санкт-Петербург), проф., д.м.н. А.В. Лебедева (Москва), проф., д.м.н. Н.Ю. Перунова (Екатеринбург), проф., к.м.н. Т.Р. Томенко (Екатеринбург), к.м.н. М.А. Ямин (Ростов-на-Дону).

Основной целью форума стало обсуждение особенностей эпилепсии у подростков, ее диагностики, возможности применения перампанела у данной категории пациентов и эффективности использования препарата в условиях повседневной клинической практики.

Открывая форум экспертов, Е.Д. Белоусова обозначила тему первой половины мероприятия – особенности эпилепсии у подростков. После приветствия слово было предоставлено проф., д.м.н. Н.А. Ермоленко.

ЭПИЛЕПСИЯ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ / JUVENILE EPILEPSY: EPIDEMIOLOGICAL DATA

В своем докладе Н.А. Ермоленко представила актуальные эпидемиологические данные об эпилепсии у подростков. Эксперт отметила, что пубертат – важное время в жизни человека, когда он готовится к бу-

дущей взрослой жизни, а такое заболевание, как эпилепсия, влияет на все стороны жизни. Это наиболее распространенная неврологическая патология у подростков (1,5–2%) [1]. У 75% больных эпилепсией приступы появляются в первые 20 лет жизни [2].

В качестве исторической справки докладчик привела пример канадских ученых У. Пенфилда и Г.Г. Джаспера, которые в 1954 г. установили связь эпилептических припадков с началом менструального цикла у девушек и ввели термин «менструальная эпилепсия» [3]. В. Bandler et al. в 1957 г. на основе наблюдения 30 девушек сделали вывод о повышении активности эпилептических приступов прямо пропорционально росту уровня половых гормонов [4]. J. Logothetis et al. в 1959 г. установили, что дебют эпилептических приступов в 64% случаев отмечается в первые 3 года менархе [5].

По данным J.W. Wheless и H.L. Kim [1], эстрогены активируют эпилептиформную активность, а тестостерон и прогестерон могут снижать активность приступов. Эти эффекты модулируются влиянием гормонов на ГАБА-систему [1]. Профессор Ермоленко представила эпилептические синдромы, которые характерны для определенного периода жизни подростка. К специфическим синдромам детского возраста, разрешающимся к пубертату, относятся доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста с центрально-темпоральными спайками, синдром Панайотопулоса, детская абсансная эпилепсия, приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау–Клеффнера). Синдромы детского возраста, сохраняющиеся в пубертате: ДФЭ с окципитальными пароксизмами с поздним дебютом (тип Гасто), доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенцев, синдром Леннокса–Гасто, GEFS+, эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари), эпилепсия с миоклонией век с абсансами (синдром Дживонса), миоклонико-астатическая эпилепсия (синдром Дозе). К группе эпилептических синдромов с дебютом в пубертате можно отнести эпилепсию чтения, фотосенситивную эпилепсию, юношескую абсансную эпилепсию, юношескую миоклоническую эпилепсию (ЮМЭ), эпилепсию с генерализованными приступами пробуждения, мезиальный темпоральный склероз и неэпилептические

приступы [1]. Самой распространенной группой эпилепсий с дебютом в пубертате являются идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ), частота встречаемости которых составляет около 30% от всех эпилепсий [6–8]. ЮМЭ – это наиболее распространенная ИГЭ, частота ее встречаемости составляет 5–10% от всех эпилепсий. Дебют ЮМЭ случается в 8–26 лет, 75% случаев приходится на возраст от 12 до 18 лет [9]. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии – полиэтиологическая группа заболеваний с дебютом в пубертате, которая занимает 1% всех эпилепсий детского и подросткового возраста и включает в себя болезнь Унферрихта–Лундборга, болезнь Лафоры, миоклоническую эпилепсию с равными мышечными волокнами, ювенильную форму церроидного липофусциноза [1]. Мезиальная височная эпилепсия представляет собой височную эпилепсию с гиппокампальным склерозом и чаще всего дебютирует фокальными приступами в детском возрасте с хорошим ответом на антиэпилептическую терапию, ремиссией в течение нескольких лет, последующим рецидивом фокальных, но уже резистентных к терапии приступов (до 30%) [1, 10].

Н.А. Ермоленко указала, что прогноз ремиссии в зависимости от возраста дебюта приступов был продемонстрирован в испанском проспективном исследовании, включавшем 106 детей в возрасте до 14 лет с диагнозом эпилепсии [11]. Процент стойкой ремиссии эпилептических приступов уменьшался по мере увеличения возраста, в котором проявилось заболевание [11]. Докладчик подчеркнула, что больших эпидемиологических исследований непосредственно по подросткам практически нет, но очень интересна общая тенденция. В 2002 г. была опубликована базовая работа, в рамках которой обобщено и проанализировано 56 публикаций – это практически все исследования, которые проводились в период с 1966 по 1999 г., включая пациентов с диагнозами «эпилепсия» и «неспровоцированные эпилептические приступы» [12]. В этой статье впервые показана распространенность эпилепсии: 47,4–56 случаев на 100 тыс. населения, причем с очень большой разницей между развивающимися и промышленными странами – практически в 1,5 раза. При этом данный показатель у мужчин лишь ненамного больше, чем у женщин. Парциальные приступы отмечаются чаще, чем генерализованные, и, что интересно, частота генерализованных приступов, максимальная в детском возрасте, уменьшается к пубертату с 45,2 до 23 случаев на 100 тыс. населения.

Кроме того, докладчик отметила, что в статье было впервые продемонстрировано возрастное распределение эпилептических приступов. Так, имеются два пика: у младенцев в раннем детском возрасте и у пациентов после 60 лет, то есть с возрастом частота приступов уменьшается и вновь увеличивается после 60 лет [12]. Аналогично в исследовании J. Cloyd et al. (2006 г.) была построена кривая распре-

деления эпилептических приступов в популяции в зависимости от возраста, показавшая эпилепсию как заболевание «с началом в концах жизни» (по определению авторов) [13]. Эксперт обратила внимание участников форума на факты, приведенные в руководстве по эпилепсии J. Engel и T.A. Pedley (2008 г.), содержащем большую главу об эпидемиологии заболевания: «...Самые высокие показатели распространенности эпилепсии – в младенческом возрасте, в первые несколько месяцев, с последующим драматическим падением приступов после первых 5 лет жизни, с небольшой стабилизацией в первой декаде жизни и последующим снижением в подростковом периоде...», но отмечена «тенденция последних лет – уменьшение числа младенческих приступов за счет улучшения качества помощи в перинатальном периоде и увеличение после 65 лет за счет роста продолжительности жизни» [14]. Следует учитывать, что данные положения относятся именно к промышленным странам, отметила Н.А. Ермоленко, – в развивающихся странах совершенно другая картина. Здесь максимум проявлений частоты приступов отмечается именно во второй декаде жизни. Причины этого неизвестны, то есть найти какие-то обобщенные данные по подросткам очень сложно.

Исследование, опубликованное в 1999 г., включает данные 50-летних наблюдений: здесь рассматривались острые симптоматические приступы в контексте формирования хронических признаков заболевания эпилепсией. Интересно, что доля таких факторов, как инфекции, метаболические нарушения и инсульты (в частности, перинатальные, характерные для возраста до 4 лет) постепенно уменьшалась, а таких факторов, как травмы, токсикомания, отказ от лечения, – увеличивалась с максимумом в возрасте 15–20 лет [15].

Н.А. Ермоленко указала на отсутствие обобщенных данных по распространению эпилепсии у детей и подростков в России. Интересной представляется достаточно объемная работа, опубликованная В.В. Гузевой, в которой продемонстрировано, что Россия по этому показателю занимает промежуточное положение между промышленными и развивающимися странами [16]. Это связано с тем, что у нас практически нет спада, а есть небольшой подъем общего числа эпилептических приступов в пубертатном периоде. Подъем незначителен, но, тем не менее, говорить о каком-то «драматическом спаде», как в руководстве J. Engel и T.A. Pedley [14], в этом случае не приходится, подчеркнула профессор Ермоленко.

Подводя итог доклада, эксперт отметила, что на самом деле эпилепсия – это заболевание с максимальной активностью в раннем младенческом возрасте и после 65 лет. Подростковый период наиболее стабилен в плане эпилептических приступов, с минимальным числом неспровоцированных эпилептических приступов, во всяком случае в промышленных странах. А вот дебют эпилепсии в пубертате является неблагоприятным фактором в плане возможной

ремиссии и часто требует пожизненного лечения антиэпилептическими препаратами. Как правило, это специфические синдромы, которые провоцируются гормональными изменениями.

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ У ПОДРОСТКОВ / DIAGNOSTIC ERRORS OF EPILEPSY IN ADOLESCENTS

Ключевые моменты в теме ошибок диагностики эпилепсии у подростков обозначил в своем выступлении С.О. Айвазян. Эксперт начал свой доклад с определения диагноза эпилепсии по четким критериям:

- наличие по крайней мере двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч;
- наличие одного неспровоцированного (или рефлекторного) приступа при вероятности рецидива с таким же риском, как после двух неспровоцированных приступов (60% и более) в течение ближайших 10 лет;
- точно установленный диагноз эпилептического синдрома [17].

С.О. Айвазян отметил, что важно также понимать точное определение эпилептического припадка – появление преходящих (временных) признаков/симптомов, возникающих вследствие аномальной, чрезмерной или синхронной активности нейронов головного мозга [17]. Характерными признаками эпилептических приступов и эпилепсии являются внезапное начало и завершение, стереотипность проявлений, отличное от обычного поведение во время приступа, нарушение сознания, осознания, типичная продолжительность до 3 мин, интериктальные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде эпилептиформной активности, замедления, а также паттерн эпилептического приступа в иктальный период. Ложный диагноз эпилепсии встречается нередко. От 10% до 40% пациентов с диагнозом «фармакорезистентная эпилепсия» страдают неэпилептическими приступами. Подавляющая часть из них – психогенные [18]. У 39% больных детского возраста диагноз эпилепсии оказался ложным [19].

Докладчик напомнил участникам форума о классификации имитаторов эпилепсии, созданной Международной противоэпилептической лигой (англ. International League Against Epilepsy, ILAE), которая содержит несколько блоков [20].

Блок 1: синкопы и аноксические приступы – приступы, которые представляют собой аноксические припадки или рефлекторные асистолические синкопы. Они не имеют никакого отношения к эпилептическим приступам и, как правило, наблюдаются у пациентов с психологическими расстройствами, аутизмом (навязчивое состояние в виде маневра Вальсальвы). Также к данному блоку относятся неврологические синкопы при синдроме Арнольда–Киари, синкопы в результате гиперэкмплексии, какого-либо пароксиз-

мального болевого расстройства. Часто фигурируют ортостатические и кардиогенные синкопы, удлиненный QT-интервал.

Блок 2: поведенческие, психологические и психиатрические расстройства. У подростков это вспышки гнева, ярости, истерики; внетелесные переживания, когда человек теряет непосредственный контакт со своим телом и может видеть себя сверху, что может быть дебютом галлюцинации; панические атаки; диссоциативные (конверсионные) расстройства; неэпилептические приступы, галлюцинации при психических расстройствах; фальсифицированная/искусственная болезнь.

Блок 3: состояния, ассоциированные со сном, – гипнагогические вздрагивания/подергивания, которые наблюдаются во всех возрастах и особенно часто у детей и подростков, расстройства REM-сна, синдром беспокойных ног и нарколепсия-катаплексия.

Блок 4: пароксизмальные двигательные расстройства. У подростков наиболее часто наблюдаются тики, включая синдром Туретта, варианты пароксизмальной дискинезии, кинезиогенные, некинезиогенные формы. Они могут быть не только идиопатическими, но и симптоматическими – как результат структурного повреждения подкорковых ганглиев. Пароксизмальная дискинезия, индуцированная физическими нагрузками, – один из фенотипов синдрома дефицита транспортера глюкозы. Эпизодические атаки, которые нередко относятся к каналопатиям и часто комбинируются с эпилепсией, также представляют собой имитаторы эпилепсии данного блока. В некоторых случаях сложно разобраться, что является приступом, а что – результатом атаки, отметил докладчик. Альтернирующая гемиплегия, гиперэкмплексия, связанная с нарушением глицинергического торможения, то есть с мутацией в генах, кодирующих глициновые рецепторы, также входят в данную группу [20].

Блок 5: расстройства, ассоциированные с мигренью. Мигрень со зрительной аурой вполне может имитировать фокальный приступ. Сюда также относится семейная гемиплегическая мигрень.

Блок 6: другие расстройства, которые у подростков характеризуются очень вариативной клинической картиной: пароксизмальное болевое расстройство, спинальный миоклонус и др.

В продолжение темы выступления С.О. Айвазян продемонстрировал результаты проведенного им с коллегами исследования на базе Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы [21]. Целью работы было изучение достоверности диагноза «эпилепсия» у пациентов, у которых этот диагноз уже был поставлен. Основным методом исследования был видео-ЭЭГ-мониторинг продолжительностью 6–120 ч. Из 2015 больных с диагнозом «эпилепсия» 463 человека (23%) оказались в категории «гипердиагностика», то есть диагноз оказался ложным, а 101 пациенту (5%) диагноз

был поставлен несвоевременно, и они оказались в категории «гиподиагностика». Имитаторами эпилепсии у детей были: соматические/неврологические расстройства у 323 пациентов (70%), психогенные неэпилептические приступы, включая синдром Мюнхгаузена, у 83 человек (18%), подавляющее большинство из которых являлись подростками. Наиболее частой клинической симптоматикой при психогенных приступах были судороги, подобные тоническим, клоническим, миоклоническим, «бие-ние», «истерическая дуга», феномен staring с сохраненным сознанием и отсутствием очаговых неврологических симптомов [21]. Причинами гиподиагностики эпилепсии у 5% пациентов стали недостаток объективной информации при сборе анамнеза, фокальные неконвульсивные эпилептические припадки, сопровождающиеся «необычным» поведением больного (лобная и височная локализация): моторными (автоматизмы, гиперкинетический вариант), немоторными (эмоциональный, когнитивный, вегетативный, сенсорный варианты) проявлениями, а также эпилептические припадки с минимальной клинической картиной, неконвульсивная эпилепсия (ESES/CSWS), «ЭЭГ-негативная» эпилепсия с отсутствием эпилептиформной активности в интериктальной ЭЭГ и иктальных ЭЭГ-паттернах в медиальных, медиобазальных отделах лобных, теменных, височных долей.

С.О. Айвазян подытожил, что ошибочный диагноз «эпилепсия с текущими эпилептическими приступами» был установлен у 463 пациентов (23%), при этом наиболее часто эпилептические приступы имитировали гиперкинетические расстройства (187 больных, 40,4%), а несвоевременная диагностика эпилепсии наблюдалась в 5% случаев.

Эксперт сделал вывод, что в большинстве ситуаций среди причин диагностических ошибок фигурировали недостаток объективной информации о характере пароксизмов, неправильная интерпретация ЭЭГ. Таким образом, во всех диагностически сложных случаях показано проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга с регистрацией пароксизмов.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕХОДНОГО ПЕРИОДА У ПОДРОСТКОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ / FEATURES OF THE TRANSITION PERIOD IN ADOLESCENTS WITH EPILEPSY

И.В. Волков в своем докладе назвал подростковый возраст крайне сложным «переломным моментом» в жизни молодых людей. Именно в это время происходят развитие социальных навыков, формирование личности, самоопределение, поиск своего места среди сверстников, интеграция в общество путем создания определенной независимости (трудоустройство, взаимоотношения, вождение автомобиля) [22, 23]. Являясь самым распространенным неврологическим заболеванием в популяции подростков, эпилепсия оказывает отрицательное влияние на все стороны жизни: общественную, образовательную, эмоцио-

нальную и поведенческую [1]. Развитие мозга в юношеском возрасте предполагает, что в эмоционально значимых ситуациях более зрелая лимбическая система превалирует над префронтальной системой контроля, а принятие неверного решения подростком в состоянии ложной эмоциональной уверенности в собственных силах приводит к отклонениям в благоразумном поведении [24].

Начало полового созревания характеризуется эндокринологическими изменениями, первые признаки которых в большинстве случаев проявляются в возрасте 10 лет у девочек и 12 лет у мальчиков. На этом фоне человек все больше приближается к взрослому индивидууму, остро нуждаясь в эмоциональном и когнитивном взрослении [25].

Эксперт привел данные крупного популяционного анкетного исследования с участием подростков с эпилепсией от 13 до 19 лет ($n=227$) по сравнению с контрольной группой ($n=16\,916$). Он указал, что у подростков с эпилепсией чаще наблюдалось следующее: активная половая жизнь (44% против 35%, $p=0,009$), более низкий средний возраст начала половой жизни (14 против 15 лет, $p<0,001$), отсутствие контрацепции при последнем половом акте (32% против 22%, $p=0,03$), «принуждение к сексу» при первом половом акте (12% против 2%, $p<0,001$). Также в рамках исследования были выделены две проблемы: сопутствующие заболевания, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), когнитивные проблемы, низкая самооценка, изоляция от общества и стигматизация [26].

В работе P. Camfield et al. отмечается повышенный риск возникновения переломов (в 2–6 раз чаще по сравнению с общей популяцией) из-за снижения минеральной плотности костной ткани (на 10–16% ниже, чем в контрольной группе), нарушения костного и минерального обмена в виде относительно низких концентраций фосфата кальция и 25(OH)D и повышенного уровня паратиреоидного гормона [27]. Эпилепсия в подростковом возрасте провоцирует социальные проблемы, выражающиеся в форме депрессии, низкой самооценки, тревожности [28]. И если на этот подростковый фон накладываются высокая частота приступов, судорог, сопровождающихся падением, низкий уровень осведомленности об эпилепсии, то это усугубляет проблемы подростка.

Бич подросткового возраста – это несоблюдение рекомендаций как родителей, так и врачей, отметил докладчик. Согласно перекрестному онлайн-опросу среди 153 подростков с эпилепсией в возрасте от 12 до 17 лет и их опекунов, нарушение режима приема противосудорожных препаратов (ПЭП) за последний месяц наблюдалось у 35% подростков, что привело к учащению приступов у 39% из них, пропуску занятий в школе у 10%, вызову неотложной помощи у 8%. Эксперт привел основную причину пропуска приема ПЭП: «Забыл, не было с собой таблетки». Со стороны опекунов были названы другие причины,

среди которых побочные эффекты ПЭП, отсутствие симптомов, мнение о необязательности постоянного приема ПЭП, социальные проблемы [29]. Докладчик подчеркнул необходимость бережного ведения пациентов в подростковом переходном периоде. По его мнению, для этого нужно ставить цели и достигать их: обеспечить молодым людям доступ к информации о клиническом течении и лечении эпилепсии, соответствующей их уровню развития; поставить их в известность о возможных изменениях их образа жизни, таких как ограничения при получении прав на вождение, трудоустройстве, употреблении алкоголя и других веществ; инициировать и продолжать развигать постоянные отношения между пациентом с эпилепсией и лечащими врачами, чтобы поддерживать их пожизненное участие в ведении пациента [27–29]. Если оказание помощи в переходном периоде было предоставлено в недостаточном объеме, возможны нежелательные последствия в виде внезапной смерти, лекарственной устойчивости, наличия генерализованных тонико-клонических судорог и их высокой частоты, сопутствующих заболеваний, таких как СДВГ, тревожные расстройства и депрессия, когнитивные нарушения и нарушения сна, а также некачественного образования, социальной изоляции и незапланированной беременности [27–30].

И.В. Волков обратился к специалистам с предложением уделять особое внимание таким параметрам, как меняющаяся клиническая картина эпилептических синдромов, развитие мозга, эндокринологические изменения, половое развитие и дисфункция, особенности, связанные с вождением автомобиля, риски здоровья скелета, социальные ограничения и несоблюдение режима лечения [22–30]. Следует быть всегда готовым к медицинской помощи в переходный период у пациентов, отметил в заключение эксперт.

ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ / PROBLEMS OF ADHERENCE TO THERAPY IN ADOLESCENCE

Т.Р. Томенко рассказала о комплаентности (приверженности терапии) у подростков. В начале выступления эксперт привела дефиниции терминов, которые использовала в докладе. Комплаентность – это соблюдение больным режима и схемы лечения [31]. Приверженность терапии – соблюдение указаний врача, определяется как характеристика поведения пациента, связанного с лечением [32].

Уровень приверженности тесно взаимосвязан с рядом факторов, к которым относятся пол и возраст (у мужчин, пожилых (старше 65 лет) и молодых (моложе 35 лет) пациентов приверженность к лечению ниже), характерологические особенности личности пациента (отрицание заболевания, плохая память, нетерпеливость, невысокие волевые качества), уровень образования и интеллекта, особенности течения заболевания (длительность течения, рефрак-

терность к лечению), правильный выбор препарата (его достаточно быстрая и хорошая эффективность, переносимость), схемы лечения, в частности количество назначенных препаратов, частота их приема в течение дня, наличие в аптеках назначенных врачом препаратов и их доступность (цена). Общепринятым в литературе считается деление всех этих факторов на четыре группы: 1) связанные с пациентом, 2) связанные с терапией, 3) связанные с врачом, 4) связанные с окружением (социальный аспект) [33, 34]. Наиболее значимыми факторами являются продолжительность лечения и тяжесть заболевания: большинство больных вполне комплаентны в первый месяц лечения со снижением приверженности по мере увеличения сроков заболевания; по мере уменьшения числа приступов и улучшения самочувствия пациента комплаентность ухудшается, при этом происходит увеличение числа приступов и утяжеление течения. Играть роль сложность медикаментозного режима (высокая кратность приема препарата и прием нескольких препаратов), тревожно-депрессивные нарушения, возрастной аспект: с демографической точки зрения низкая комплаентность наиболее характерна для очень юных и очень пожилых пациентов с эпилепсией, а также подростков [31, 35–38].

Среди причин низкой приверженности к терапии в подростковом возрасте эксперт выделила отсутствие коммуникации между врачом и пациентом, недостаток взаимопонимания в семье, доступность лекарств и их стоимость, режим приема, лекарственную форму препарата, побочные действия (нейротоксические, когнитивные нарушения, косметический дефект), смену лечащего врача, переход из детской сети во взрослую [39]. Н. Kyngäs (2001 г.) показал, что подростки с эпилепсией, получавшие психологическую поддержку со стороны родителей, были в 10,47 раза более комплаентны, чем те, кто таковой помощи не получал. То же самое касалось и мотиваций приема ПЭП: если подростки считали эпилепсию угрозой для своего будущего благополучного существования, то они были в 8,38 раза более комплаентными, чем пациенты контрольной группы [40].

Докладчик отметила, что низкая приверженность приводит к повышению травматизма, появлению эпистатуса, расстройству высших психических функций, нарушению социального функционирования, возрастанию риска смерти, связанной с эпилепсией (в 3 раза по сравнению с комплаентными пациентами) в том числе и риска развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии [41].

Не существует «золотого стандарта» оценки комплаентности – ни один метод не является абсолютно надежным. На сегодняшний день применяются прямой метод оценки с помощью измерения концентрации ПЭП в крови (значимым считается снижение концентрации ПЭП в крови более чем на 25%) и непрямой метод – подсчет использованных или оставшихся

таблеток, специальные приспособления, которые позволяют считать принятые таблетки, анкетирование пациентов, проверка дневников [42].

В качестве мер по улучшению приверженности терапии предложены общегосударственные мероприятия, изменение общественного сознания, совершенствование системы финансирования, что подробно изложено в работе А.А. Койчуева [43]. ПЭП с пролонгированным высвобождением активного вещества позволяют осуществлять более удобный режим лечения эпилепсии с одно- или двукратным приемом препарата, избегать скачков концентрации препарата в крови. Это позволяет увеличить эффективность лечения и снизить частоту побочных эффектов терапии, а также повысить комплаентность пациентов, страдающих эпилепсией. К одному из таких препаратов относится перампанел (Файкомпа). Препарат на 95% связывается с белками плазмы крови, метаболизируется в печени. Период полураспада составляет около 105 ч (максимум 130 ч) после однократного приема и 66–90 ч – после многократного приема. Благоприятный когнитивный профиль, доказанный в исследовании K.J. Meador et al. [44], и прием 1 раз в день дают дополнительные преимущества в формировании комплаентности к лечению в подростковом возрасте.

Таким образом, перампанел дополняет арсенал существующих противоэпилептических препаратов, поскольку новый подход к терапии эпилепсии значительно расширяет потенциал лечения подростковой эпилепсии [31–44].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРАМПАНЕЛА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ / THE EFFECTIVENESS OF PERAMPANEL IN THE TREATMENT OF JUVENILE EPILEPSY

С докладом на тему эффективности терапии перампанелом эпилепсии в подростковом возрасте выступила профессор Е.Д. Белоусова. Она привела результаты работы, представляющей собой обобщенный анализ шести международных двойных слепых исследований эффективности и переносимости перампанела с участием подростков [45]. В представленном анализе наблюдалось статистически значимое снижение числа приступов при приеме перампанела по сравнению с плацебо в зависимости от дозы. Так, эффективность была отчетливо выражена при суточной дозе 8 мг: продемонстрировано снижение частоты приступов (на плацебо в 7,9% случаев, на перампанеле – в 75,7%) и отсутствие приступов при вторично генерализованных приступах (на плацебо – 13%, на перампанеле – 40,9%). Показатели эффективности перампанела у подростков соответствовали таковым во взрослой популяции пациентов [45]. Побочные эффекты отмечались у 66,7% пациентов на плацебо и у 74,4% больных, получавших перампанел. На перампанеле наиболее часто наблюдались головокружение, сонливость, головная боль и назофарингит.

Большинство побочных эффектов имели легкую степень выраженности и не приводили к отмене препарата. Серьезные побочные эффекты, требовавшие отмены препарата, зарегистрированы у 5 пациентов на плацебо (4,4%) и у 12 больных на перампанеле (4,7%). Побочные эффекты, требовавшие изменения терапии и имевшие отношение к агрессии/враждебности, отмечены у 7 (6,1%) пациентов на плацебо и у 38 (14,7%) на перампанеле. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности перампанела в дополнительной терапии парциальных и генерализованных типов приступов. Возможность однократного приема перампанела в совокупности с длительным периодом полураспада препарата (примерно 105 ч при приеме ПЭП, не индуцирующих ферменты печени, что благоприятно при возможном пропуске приема) создают предпосылки для лучшей комплаентности пациентов.

Далее докладчик привела основные положения консенсусных терапевтических рекомендаций по применению перампанела у подростков, которые были разработаны международным советом экспертов с участием М.Ю. Никаноровой на основе данных литературы, клинических испытаний и использования препарата в реальной клинической практике [46]:

- у пациентов, получающих перампанел, нужно следить за такими побочными эффектами, как раздражительность и агрессия, особенно во время наращивания дозы и на высоких дозах;
- необходимо информировать пациентов и их опекунов о потенциальном риске развития этих побочных эффектов;
- если у больного есть анамнез психиатрических или поведенческих расстройств, необходим более медленный темп титрации и более тщательный мониторинг;
- пока не существует четкого понимания механизма развития агрессивности;
- однократный прием, простой режим титрации и длительный период полураспада препарата могут облегчить использование и повысить комплаентность у подростков;
- стабильная концентрация после однократного приема улучшает переносимость, дает возможность максимально использовать терапевтическое окно;
- длительный период полураспада позволяет избежать последствий возможного пропуска приема препарата;
- у подростков рекомендуется медленный темп титрации каждые 2–4 нед;
- перампанел не демонстрирует негативного воздействия на когнитивные функции (по сравнению с плацебо) при оценке по шкале CDR System Global Cognition Score, не оказывает негативного влияния на рост, физическое, интеллектуальное и половое развитие подростков.

Завершая выступление, эксперт указала, что данные многочисленных исследований свидетельствуют

о хорошем потенциале перампанела как препарата выбора для лечения резистентной эпилепсии у подростков [45–48].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ / COGNITIVE DISORDERS IN ADOLESCENTS WITH EPILEPSY

Руководитель областного эпилептологического центра в Ростове-на-Дону, главный внештатный эпилептолог Ростовской области М.А. Ямин в своем выступлении отметил, что когнитивные нарушения и отклонения в поведении могут предшествовать дебюту эпилепсии, появляться после начала эпилептических приступов и прогрессировать в дальнейшем. Дефицит со стороны когнитивной сферы напрямую связан с нарушением мозговой деятельности, лежащим в основе синдрома эпилепсии. ПЭП могут вызывать и/или усугублять когнитивные нарушения [46–50].

Раннее выявление когнитивных нарушений и их своевременная коррекция имеют важное значение, так как влияют на дальнейшее когнитивное развитие, адаптивное функционирование. К факторам, влияющим на когнитивные функции при эпилепсии, относят морфологические (в основном необратимые повреждения), клинические и демографические (возраст на момент дебюта, латерализация или топография эпилептогенной зоны, длительность эпилепсии и пол), функциональные (в значительной степени обратимые). Эксперт сообщил, что исследование когнитивных функций необходимо проводить при первоначальном обращении, до начала приема ПЭП, а также когда планируется изменение терапии и если пациент сообщает о субъективных жалобах, беспокоящих не только после приступа [51–53]. К факторам, повышающим риск развития когнитивных нежелательных явлений, относят высокую дозу препарата, прием в нагрузочной дозе, прием нескольких ПЭП одновременно, быстрое повышение дозы, индивидуальную вариабельность, возраст (например, дети и пожилые люди), фоновое когнитивное нарушение, связанное с эпилепсией и/или неврологическим расстройством, вследствие которого развились приступы [44].

В качестве основных положений своего выступления докладчик выделил следующие:

- когнитивные проблемы являются распространенными и многофакторными у больных эпилепсией;
- когнитивные способности нарушаются при эпилепсии, но их проявления у пациентов сильно отличаются;
- когнитивная дисфункция может оказать существенное влияние на дальнейшее развитие и качество жизни;
- субъективные и объективные показатели когнитивных функций могут отличаться;
- ПЭП оказывают различное влияние на когнитивные функции.

В качестве средств минимизирования неблагоприятного воздействия на когнитивный статус пациента эксперт предложил скрининг для выявления воз-

можных дисфункций, оптимизацию контроля приступов, медленный темп титрации ПЭП на начальных этапах, ограничение использования нескольких ПЭП одновременно, предпочтение ПЭП с нейтральным когнитивным профилем, контроль настроения, учет других сопутствующих патологий, качества сна, возможный потенциал для когнитивной реабилитации [44, 46–50].

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ СО СТОРОНЫ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СФЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ: ВЗГЛЯД НЕВРОЛОГА / PSYCHIATRIC COMORBID CONDITIONS IN PATIENTS WITH EPILEPSY IN ADOLESCENCE: A NEUROLOGIST'S VIEW

Профессор А.В. Лебедева рассказала участникам мероприятия, что в клинической практике нередко встречается недостаточная выявляемость психических расстройств, в особенности у больных эпилепсией. Причинами могут быть неосознанность пациентом своей проблемы либо убежденность в возможности самостоятельного совладания с психическим дистрессом, невнимательность врача к психическому статусу больного, отсутствие необходимого количества знаний по вопросам психического здоровья. Наиболее частыми формами нарушений в эмоциональной и поведенческой сфере, относящихся к побочным эффектам ПЭП, являются депрессия, раздражительность, агрессия, психозы, ажитация, эмоциональная лабильность. Эксперт указала, что клинически выраженную депрессию более чем с 80% чувствительностью позволяют выявить два следующих скрининговых вопроса: «Часто ли вас беспокоило в течение последнего месяца: 1) плохое настроение, подавленность или безнадежность? 2) снижение интереса к привычной деятельности или удовольствия от нее?» [54].

По данным многочисленных исследований, многие новые ПЭП имеют нежелательные явления в виде эмоциональных и психических расстройств [54]. Докладчик продемонстрировала результаты *post hoc* анализа данных ($n=1480$), показавшего, что доля пациентов с различными психиатрическими побочными эффектами среди больных, принимающих перампанел в режиме политерапии, в целом сопоставима с другими ПЭП. У перампанела есть специфические нежелательные эффекты (астения, раздражительность, головокружение, сонливость), появление которых в первую очередь связано с наличием преморбидных изменений в эмоциональной сфере. Выявлена дозозависимость появления отдельных нежелательных явлений (агрессия, раздражительность) при применении перампанела, усиливающаяся при быстрой титрации. Вместе с тем в сравнении с другими ПЭП перампанел продемонстрировал большую эффективность в достижении ремиссии у пациентов [56].

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ СО СТОРОНЫ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СФЕРЫ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ: ВЗГЛЯД ПСИХИАТРА / PSYCHIATRIC COMORBID CONDITIONS IN PATIENTS WITH EPILEPSY IN ADOLESCENCE: A PSYCHIATRIST'S VIEW

Профессор М.Я. Киссин начал свое выступление с рассмотрения структуры коморбидных психических расстройств у больных эпилепсией. Согласно данным A. Gaitatzis et al., изменение личности у таких пациентов встречается в 45% случаев, аффективные расстройства – в 19%, тревожные – в 17%, деменция – в 16%, сумеречные расстройства и психозы – в 1–2% [57]. Среди психических нарушений непсихотического уровня, сопутствующих эпилепсии, наиболее часто наблюдаются депрессивные (до 44% случаев) и тревожные расстройства (до 25%). Эпилепсия и аффективные расстройства являются коморбидными заболеваниями, что обусловлено наличием общих патогенетических механизмов их развития. У пациентов с височной формой эпилепсии они регистрируются чаще всего и оказывают существенное влияние на психоэмоциональное состояние больных.

Эксперт привел данные работы, которая была выполнена под руководством крупного психиатра и эпилептолога А.М. Каннер и представляла собой ретроспективный анализ данных по безопасности со стороны психической сферы из четырех рандомизированных контролируемых исследований дополнительной терапии перампанелом (исследования 304, 305, 306, 335) и их открытых расширенных фаз (307, 335) у пациентов с фокальной эпилепсией, резистентной к лечению. По результатам исследования А.М. Каннер et al. [58], 10% больных с психиатрическим анамнезом и 2% пациентов без такового, которым назначали перампанел, имели нежелательные явления со стороны психиатрической сферы: чаще всего это были тревожность, бессонница, агрессия.

Докладчик завершил свою презентацию рекомендацией применения перампанела у больных с психиатрическим анамнезом в дозировке не более 8 мг с обязательной более медленной титрацией препарата, а именно 2 мг в 4–6 нед.

ВЛИЯНИЕ ПЭП НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ПОДРОСТКА / THE EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON ADOLESCENT REPRODUCTIVE FUNCTION

Профессор И.А. Жидкова затронула тему репродуктивной функции подростков, принимающих ПЭП, и сообщила, что у женщин, страдающих эпилепсией, репродуктивные эндокринные расстройства встречаются чаще, чем в общей популяции, и включают синдром поликистозных яичников, гиперандрогению, менструальную дисфункцию и гиперпролактинемию.

В ходе своего доклада эксперт представила слу-

шателям несколько правил. У девочек-подростков следует избегать назначения вальпроатов и индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина). У мальчиков-подростков следует избегать назначения индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина). Для девушек предпочтительны ПЭП нового поколения, имеющие доказанный низкий тератогенный потенциал (ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин). Обязательными являются обсуждение вопросов контрацепции, первичное консультирование гинекологом, выбор приемлемого метода контрацепции с учетом взаимодействия ПЭП и комбинированных оральных контрацептивов для предупреждения нежелательной беременности.

У девочек-подростков в дополнительной терапии как фокальных, так и генерализованных эпилепсий, в клинической картине которых доминируют судорожные приступы, альтернативой вальпроатам может стать перампанел. Докладчик указала, что однократный прием перампанела в сутки повышает комплаентность подростков к лечению.

ПЕРЕВОД ПОДРОСТКОВ ИЗ ДЕТСКОЙ АМБУЛАТОРНОЙ СЕТИ ВО ВЗРОСЛУЮ / TRANSFER OF ADOLESCENTS FROM CHILDREN'S OUTPATIENT NETWORK TO AN ADULT ONE

Профессор С.Г. Бурд обратил внимание участников форума на значимость такого события в жизни пациента, у которого дебют эпилепсии случился в детском возрасте, как переход его из детской амбулаторной сети во взрослую. При этом смена врача и лечебного учреждения может повлечь ряд сложностей с дальнейшим лечением такого больного. Чаще всего происходит замена ПЭП, в том числе и на дженерики, что сказывается на состоянии пациента [59].

Эксперт особо подчеркнул, что, несмотря на рекомендации Международной и Российской противосудорожных лиг (ILAE и РПЭЛ), представляющие основные принципы терапии эпилепсии, в России отсутствует программа перевода пациентов из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть, хотя в идеале подход должен быть индивидуален и учитывать особенности каждого клинического случая. Поэтому на сегодняшний день и РПЭЛ, и многие зарубежные коллеги рекомендуют начинать вопрос подготовки к передаче заранее. В московской системе оказания специализированной медицинской помощи существует преемственность, основанная на организации окружных кабинетов эпилепсии и пароксизмальных состояний для взрослых на базе городских поликлиник и городского Центра эпилепсии и пароксизмальных состояний (ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы). После достижения 18-летнего возраста пациенты передаются под наблюдение невролога-эпилептолога взрослой амбулаторной сети.

Важно, что в московском Центре эпилепсии и пароксизмальных состояний подростков консультируют неврологи-эпилептологи из взрослой амбулаторной сети, что позволяет сохранить преемственность оказания медицинской помощи и решить многие организационные вопросы, связанные с образованием, маршрутизацией, обеспечением лекарственными препаратами [59]. Такой совместный подход к ведению пациентов подросткового возраста детским специалистом и взрослым эпилептологом нивелирует множество перечисленных выше проблем, в частности стирает барьеры между педиатрической службой и взрослой сетью с позиций доступности и качества оказания помощи, а также создает психоэмоциональный комфорт для ребенка и родителей, отметил в завершение выступления докладчик.

ВОПРОСЫ СОЦИАЛИЗАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ПОДРОСТКОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ / ISSUES OF SOCIALIZATION AND PROFESSIONAL ADAPTATION OF ADOLESCENTS WITH EPILEPSY

М.В. Бархатов затронул тему социальных аспектов адаптации подростков с эпилепсией. Подростковый период представляет собой бурную и хрупкую жизненную стадию. Хроническое заболевание, такое как эпилепсия, может ограничить независимость, ухудшить социальные функции, отношения со сверстниками, чувство собственного достоинства, повлиять на настроение и интерес к знанию.

Стигматизация у людей с эпилепсией связана с низким качеством жизни и психосоциальными последствиями для здоровья. Следствия эпилепсии могут особенно остро ощущаться подростками, которые и так сталкиваются с проблемами развития самоидентификации и самооценки. Существует множество противопоказаний для приема на работу по некоторым специальностям людей с диагнозом «эпилепсия». Это связано как с самим наличием заболевания, так и с нежелательными побочными явлениями ПЭП. В подтверждение этого докладчик привел несколько клинических случаев. Завершая выступление, он отметил, что подобные социальные ограничения сказываются на качестве жизни данной категории пациентов, и эта проблема, к сожалению, еще не получила универсального и действенного решения.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ / QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS WITH EPILEPSY

Профессор Н.Ю. Перунова обсудила с коллегами вопросы качества жизни подростков с эпилепсией, исследование которого может дать ценную информацию для анализа текущего состояния и эффективности терапии, хотя в настоящее время представляет скорее теоретический интерес.

Докладчик отметила, что проведенные в смешанных группах исследования показывают комплексное снижение качества жизни подростков с эпилепсией. Она привела результаты ретроспективного исследования эффективности и влияния на когнитивные функции и качество жизни перампанела как первой дополнительной терапии у больных эпилепсией. Анализ качества жизни пациентов в динамике по стандартной шкале QOLIE-31 (англ. Quality of Life Inventory in Epilepsy) показал следующие результаты: исходно показатель составил $57,22 \pm 2,94$, через 3 мес – $59,22 \pm 3,17$, через 6 мес – $61,94 \pm 4,73$ [60]. Лучшая динамика наблюдалась при комбинации перампанел + левитирацетам и перампанел + зонисамид. Таким образом, исследование продемонстрировало, что оптимизация терапии, в том числе назначение новых ПЭП с достижением эффекта лучшего контроля эпилепсии, приводит к повышению показателей качества жизни подростков.

После этого участники мероприятия провели дискуссию по результатам выступлений и ответили на поступившие вопросы. В результате консенсуса было сформировано заключение экспертов, представляющее собой итоги форума.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ / CONCLUSION OF THE EXPERT FORUM

1. Эпилепсия – заболевание с максимальной активностью в раннем младенческом возрасте и после 65 лет. Однако дебют эпилепсии в подростковом возрасте является неблагоприятным фактором в плане возможной ремиссии и часто требует пожизненного применения ПЭП.

2. Эпилепсия в подростковом возрасте провоцирует социальные проблемы, депрессию, низкую самооценку, тревожность, а также стигматизацию подростков. Это может усугубляться низкой приверженностью подростков терапии ПЭП.

3. Назначение ПЭП с уменьшенной частотой приема (возможно, однокомпонентная терапия), ПЭП с пролонгированным высвобождением активного вещества, позволяет осуществлять более удобный режим лечения эпилепсии с одно- или двукратным приемом, избегать резкого изменения концентрации ПЭП в крови, что способствует увеличению эффективности лечения, снижению частоты побочных эффектов, а также повышает приверженность лечению больных эпилепсией подросткового возраста.

4. У подростков когнитивные нарушения и отклонения в поведении могут предшествовать дебюту эпилепсии, появляться после начала эпилептических приступов и прогрессировать в дальнейшем. Чтобы минимизировать неблагоприятное воздействие на когнитивный статус, необходим скрининг для выявления возможных дисфункций, оптимизация контроля приступов, медленный темп титрации ПЭП на начальных этапах терапии, ограничение

применения нескольких ПЭП одновременно, приоритет использования ПЭП с нейтральным когнитивным профилем.

5. Благоприятный когнитивный профиль перампанела и прием 1 раз в день дают дополнительное преимущество в формировании комплаентности к лечению у подростков с эпилепсией. Перампанел следует применять в дозе не более 8 мг с обязательной медленной титрацией препарата – 2 мг в 4–6 нед.

6. Доля психиатрических побочных эффектов у пациентов, принимающих перампанел в режиме политерапии, в целом сопоставима с другими ПЭП. Однако перампанел оказывает более эффективное влияние на показатели достижения ремиссии.

7. Для того чтобы избежать негативного влияния ПЭП на репродуктивную систему подростков, необходимо стараться избегать назначения индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитал,

фенитоин, карбамазепин), а также вальпроатов у подростков женского пола, для которых предпочтительны ПЭП нового поколения, имеющие доказанный низкий тератогенный потенциал.

8. Опираясь на накопленный клинический опыт, форум экспертов рекомендует регуляторным органам рассмотреть вопрос о снижении возрастных ограничений в отношении применения перампанела детям младше 12 лет, а также о расширении показаний к его применению, включая использование в монотерапии, при эпилептическом статусе, при первично генерализованных и латеральных тонико-клонических приступах.

7 декабря 2020 г. было получено одобрение Министерства здравоохранения РФ на расширение показаний для применения перампанела у детей с 4 лет при парциальных приступах и с 7 лет у детей с первично генерализованными тонико-клоническими приступами при идиопатической генерализованной эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Wheless J.W., Kim H.L. Adolescent seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2002; 43 (Suppl 3): 33–52. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.12.x>.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр; 2000: 176–88.
3. Temkin O. The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1945. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(194607\)2:3<301::AID-JCLP2270020319>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-4679(194607)2:3<301::AID-JCLP2270020319>3.0.CO;2-7).
4. Bandler B., Dykens J.W., Kaufman I.C., et al. Seizures and the menstrual cycle. *Am J Psychiatry*. 1957; 113 (8): 704–8. <https://doi.org/10.1176/ajp.113.8.704>.
5. Logothetis J., Harner R., Morrell F., Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology*. 1959; 9 (5): 352–60. <https://doi.org/10.1212/wnl.9.5.352>.
6. Delgado-Escueta A.V., Medina M.T., Serratosa J.M., et al. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonic epilepsy and childhood absence epilepsy. *Adv Neurol*. 1999; 79: 351–74.
7. Reutens D.C., Berkovic S.F. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndrome clinically distinct? *Neurology*. 1995; 45 (8): 1469–76. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.8.1469>.
8. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia*. 1997; 38 (1): 4–11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01073.x>.
9. Montalenti E., Imperiale D., Rovera A., et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci*. 2001; 184 (1): 65–70. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00496-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00496-2).
10. Currie S., Heathfield K.W., Henson R.A., Scott D.F. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain*. 1971; 94 (1): 173–90. <https://doi.org/10.1093/brain/94.1.173>.
11. Ramos-Lizana J., Cassinello-García E., Carrasco-Marina L., et al. Remission of epilepsy after onset of antiepileptic treatment: a prospective study in childhood. *Rev Neurol*. 2001; 33 (11): 1021–6 (in Spanish).
12. Kotsopoulos I.A., van Merode T., Kessels F.G., et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002; 43 (11): 1402–9. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.t01-1-26901.x>.
13. Cloyd J., Hauser W., Towne A., et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res*. 2006; 68 (Suppl 1): S39–48. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.07.016>.
14. Engel J., Pedley T.A. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
15. Annegers J.F., Hauser W.A., Lee J.R., Rocca W.A. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1995; 36 (4): 327–33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01005.x>.
16. Гузева В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии у детей Ленинградской области. В кн.: Гузева В.В., Гузева О.В. (ред.) Материалы студенческой научной конференции. 28–29 апреля 2005 г. Ч. 1. СПб.: СПб ГПМА; 2005: 18–9.
17. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
18. Noachtar S., Carreno M., Foldvary N., Lüders H.O. Seizures and pseudoseizures. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2000; 53: 259–70.
19. Uldall P., Alving J., Hansen L.K., et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy center with paroxysmal events. *Arch Dis Child*. 2006; 91 (3): 219–21. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.064477>.
20. International League Against Epilepsy. Diagnostic manual. Epilepsy imitators. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html> (accessed December 23, 2020).
21. Айвазян С.О. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (4): 23–33. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033>.
22. Smith P.E. The teenager with epilepsy: has special needs. *BMJ*. 1998; 317 (7164): 960–1. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7164.960>.
23. Lerner R.M., Steinberg L. The scientific study of adolescent development. In: Lerner R.M., Steinberg L. (Eds.) *Handbook of adolescent psychology*. 3rd ed. Hoboken: Wiley; 2009.
24. Casey B.J., Jones R.M., Hare T.A. The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124: 111–26. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>.
25. Sørensen K., Mouritsen A., Aksgaard L., et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77 (3): 137–45. <https://doi.org/10.1159/000336325>.
26. Lossius M.I., Alfstad K.Å., Van Roy B., et al. Early sexual debut in Norwegian youth with epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav*. 2016; 56: 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.014>.
27. Camfield P., Camfield C., Busiah K., et al. The transition from pediatric to adult care for youth with epilepsy: basic biological, sociological, and psychological issues. *Epilepsy Behav*. 2017; 69: 170–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.009>.
28. Baker G., Spector S., McGrath Y., Soteriou H. Impact of epilepsy in

- adolescence: a UK controlled study. *Epilepsy Behav.* 2005; 6 (4): 556–62. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.03.011>.
29. Asato M.R., Manjunath R., Sheth R.D., et al. Adolescent and caregiver experiences with epilepsy. *J Child Neurol.* 2009; 24 (5): 562–71. <https://doi.org/10.1177/0883073809332396>.
 30. Camfield P.R., Andrade D., Camfield C.S., et al. How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2019; 93: 138–47. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.015>.
 31. Leppik I.E. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 1988; 29 (Suppl 2): S79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb05801.x>.
 32. Jin J., Sklar G.E., Oh M.N., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4 (1): 269–86.
 33. Bond W.S., Hussar D.A. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm.* 1991; 48 (9): 1978–88.
 34. Семенова О.Н., Наумова Е.А. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013; 3 (3): 507–11.
 35. Trostle J. Doctors' orders and patients' self-interest: two views of medication usage. In: Schmidt D., Leppik I.E. (Eds.) *Compliance in epilepsy*. NY: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1988: 57–69.
 36. Mitchell W.G., Scheier L.M., Baker S.A. Adherence to treatment in children with epilepsy: who follows "doctor's orders"? *Epilepsia.* 2000; 41 (12): 1616–25. <https://doi.org/10.1111/j.1499-1654.2000.001616.x>.
 37. Cramer J.A. The Titanic impact of medication compliance–adherence on epilepsy. Available at: <https://www.epilepsy.com/article/2014/3/titanic-impact-medication-compliance-epilepsy> (accessed December 23, 2020).
 38. Buck D., Jacoby A., Baker G.A., Chadwick D.W. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure.* 1997; 6 (2): 87–93. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(97\)80060-x](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(97)80060-x).
 39. Ермоленко Н.А., Бучнева И.А. Выбор первичной антиэпилептической терапии у подростков. *Эпилепсия. Меди.ру.* 2013; 2 (10): 3–8.
 40. Kyngäs H. Predictors of good compliance in adolescents with epilepsy. *Seizure.* 2001; 10 (8): 549–53. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0557>.
 41. Faught E., Duh M.S., Weiner J.R., et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology.* 2008; 71 (20): 1572–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>.
 42. Paschal A.M., Hawley S.R., Romain T.S., Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia.* 2008; 49 (7): 1115–22. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01645.x>.
 43. Койчуев А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2013; 8 (3): 65–9.
 44. Meador K.J., Yang H., Pina-Garza J.E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia.* 2016; 57 (2): 243–51. <https://doi.org/10.1111/epi.13279>.
 45. Piña-Garza J.E., Rosenfeld W., Saeki K., et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav.* 2020; 104 (Pt A): 106876. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106876>.
 46. Kim H.D., Chi C.S., Desudchit T., et al. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain Behav.* 2016; 6 (9): e00505. <https://doi.org/10.1002/brb3.505>.
 47. Nikanorova M., Olofsson K., Ehrenreich K., et al. Perampanel in children with focal epilepsy: which factors may influence its efficacy? *Epilepsia.* 2019; 60 (S2): 106–7.
 48. Kim E.H., Ko T.S. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr.* 2016; 59 (4): 155–64. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.4.155>.
 49. Fastenau P.S., Johnson C.S., Perkins S.M., et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology.* 2009; 73 (7): 526–34. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b23551>.
 50. Nicolai J., Ebus S., Biemans D.P., et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia.* 2012; 53 (6): 1051–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03491.x>.
 51. Witt J.A., Alpherts W., Helmstaedter C. Computerized neuropsychological testing in epilepsy: overview of available tools. *Seizure.* 2013; 22 (6): 416–23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.04.004>.
 52. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol.* 2012; 259 (8): 1727–31. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>.
 53. Helmstaedter C., Witt J.A. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol.* 2012; 107: 437–59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
 54. Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., Browner W.S. Case-finding instruments for depression: Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997; 12 (7): 439–45. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x>.
 55. Hanaya R., Arita K. The new antiepileptic drugs: their neuropharmacology and clinical indications. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; 56 (5): 205–20. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0344>.
 56. Trinka E., Carreno M. Reflections on the use of perampanel in epilepsy – lessons from the clinic and real-world evidence. *Eur Neurol Rev.* 2017; 12 (1): 17–23. <https://doi.org/10.17925/ENR.2017.12.01.17>.
 57. Gaitatzis A., Carroll K., Majeed A., Sander J.W. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia.* 2004; 45 (12): 1613–22. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x>.
 58. Kanner A.M., Patten A., Malhotra M. Perampanel in patients with a history of psychiatric illness: post hoc analysis of four randomized phase III studies (304, 305, 306, and 335) and their open-label extensions (307 and 335 OLEx) (1850). Presentation. Available at: <https://cslide-us.timeetingtech.com/aan2020/attendee/eposier/poster/3201> (accessed December 23, 2020).
 59. Саржина М.Н., Бурд С.Г., Мионов М.Б. и др. Преемственность оказания специализированной помощи при переводе подростков с эпилепсией из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2019; 11 (4): 348–56. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.348-356>.
 60. Rea R., Traini E., Renna R., et al. 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 Behav.* 2019; 98 (Pt A): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.005>.

REFERENCES:

1. Wheless J.W., Kim H.L. Adolescent seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia.* 2002; 43 (Suppl 3): 33–52. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.12.x>.
2. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: taxonomy, diagnosis, and therapy. Moscow: Art-Biznes-Tsentr; 2000: 176–88 (in Russ.).
3. Temkin O. The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1945. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(194607\)2:3<301::AID-JCLP2270020319>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-4679(194607)2:3<301::AID-JCLP2270020319>3.0.CO;2-7).
4. Bandler B., Dykens J.W., Kaufman I.C., et al. Seizures and the menstrual cycle. *Am J Psychiatry.* 1957; 113 (8): 704–8. <https://doi.org/10.1176/ajp.113.8.704>.
5. Logothetis J., Harner R., Morrell F., Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology.* 1959; 9 (5): 352–60. <https://doi.org/10.1212/wnl.9.5.352>.
6. Delgado-Escueta A.V., Medina M.T., Serratosa J.M., et al. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonic epilepsy and childhood absence epilepsy. *Adv Neurol.* 1999; 79: 351–74.

7. Reutens D.C., Berkovic S.F. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndrome clinically distinct? *Neurology*. 1995; 45 (8): 1469–76. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.8.1469>.
8. Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia*. 1997; 38 (1): 4–11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01073.x>.
9. Montalenti E., Imperiale D., Rovera A., et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci*. 2001; 184 (1): 65–70. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00496-2](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00496-2).
10. Currie S., Heathfield K.W., Henson R.A., Scott D.F. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain*. 1971; 94 (1): 173–90. <https://doi.org/10.1093/brain/94.1.173>.
11. Ramos-Lizana J., Cassinello-Garcia E., Carrasco-Marina L., et al. Remission of epilepsy after onset of antiepileptic treatment: a prospective study in childhood. *Rev Neurol*. 2001; 33 (11): 1021–6 (in Spanish).
12. Kotsopoulos I.A., van Merode T., Kessels F.G., et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002; 43 (11): 1402–9. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.t01-1-26901.x>.
13. Cloyd J., Hauser W., Towne A., et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res*. 2006; 68 (Suppl 1): S39–48. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.07.016>.
14. Engel J., Pedley T.A. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
15. Annegers J.F., Hauser W.A., Lee J.R., Rocca W.A. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1995; 36 (4): 327–33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01005.x>.
16. Guzeva V.V. Clinical and epidemiological characteristics of epilepsy in children of the Leningrad region. In: Guzeva V.V., Guzeva O.V. (Eds.) *Materials of the Student Scientific Conference*. April 28–29, 2005. P. 1. Saint-Petersburg: SPb GPMA; 2005: 18–9 (in Russ.).
17. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
18. Noachtar S., Carreno M., Foldvary N., Lüders H.O. Seizures and pseudoseizures. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2000; 53: 259–70.
19. Uldall P., Alving J., Hansen L.K., et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy center with paroxysmal events. *Arch Dis Child*. 2006; 91 (3): 219–21. <https://doi.org/10.1136/ad.2004.064477>.
20. International League Against Epilepsy. *Diagnostic manual. Epilepsy imitators*. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html> (accessed December 23, 2020).
21. Aivazyan S.O. Non epileptic paroxysmal events imitating epilepsy in children. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016; 8 (4): 23–33 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033>.
22. Smith P.E. The teenager with epilepsy: has special needs. *BMJ*. 1998; 317 (7164): 960–1. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7164.960>.
23. Lerner R.M., Steinberg L. The scientific study of adolescent development. In: Lerner R.M., Steinberg L. (Eds.) *Handbook of adolescent psychology*. 3rd ed. Hoboken: Wiley; 2009.
24. Casey B.J., Jones R.M., Hare T.A. The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124: 111–26. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>.
25. Sørensen K., Mouritsen A., Aksglaede L., et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77 (3): 137–45. <https://doi.org/10.1159/000336325>.
26. Lossius M.I., Alfstad K.Å., Van Roy B., et al. Early sexual debut in Norwegian youth with epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav*. 2016; 56: 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.014>.
27. Camfield P., Camfield C., Busiah K., et al. The transition from pediatric to adult care for youth with epilepsy: basic biological, sociological, and psychological issues. *Epilepsy Behav*. 2017; 69: 170–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.009>.
28. Baker G., Spector S., McGrath Y., Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: a UK controlled study. *Epilepsy Behav*. 2005; 6 (4): 556–62. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.03.011>.
29. Asato M.R., Manjunath R., Sheth R.D., et al. Adolescent and caregiver experiences with epilepsy. *J Child Neurol*. 2009; 24 (5): 562–71. <https://doi.org/10.1177/0883073809332396>.
30. Camfield P.R., Andrade D., Camfield C.S., et al. How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2019; 93: 138–47. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.015>.
31. Leppik I.E. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29 (Suppl 2): S79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb05801.x>.
32. Jin J., Sklar G.E., Oh M.N., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4 (1): 269–86.
33. Bond W.S., Hussar D.A. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*. 1991; 48 (9): 1978–88.
34. Semenova O.N., Naumova E.A. Factors influencing adherence to therapy: WHO parameters and opinion of patients in the cardiology department. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013; 3 (3): 507–11 (in Russ.).
35. Trostle J. Doctors' orders and patients' self-interest: two views of medication usage. In: Schmidt D., Leppik I.E. (Eds.) *Compliance in epilepsy*. NY: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1988: 57–69.
36. Mitchell W.G., Scheier L.M., Baker S.A. Adherence to treatment in children with epilepsy: who follows "doctor's orders"? *Epilepsia*. 2000; 41 (12): 1616–25. <https://doi.org/10.1111/j.1499-1654.2000.001616.x>.
37. Cramer J.A. The Titanic impact of medication compliance—adherence on epilepsy. Available at: <https://www.epilepsy.com/article/2014/3/titanic-impact-medication-compliance-epilepsy> (accessed December 23, 2020).
38. Buck D., Jacoby A., Baker G.A., Chadwick D.W. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure*. 1997; 6 (2): 87–93. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(97\)80060-X](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(97)80060-X).
39. Ermolenko N.A., Buchneva I.A. The choice of the initial antiepileptic therapy in adolescents. *Epilepsiya.Medi.ru*. 2013; 2 (10): 3–8 (in Russ.).
40. Kyngäs H. Predictors of good compliance in adolescents with epilepsy. *Seizure*. 2001; 10 (8): 549–53. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0557>.
41. Faught E., Duh M.S., Weiner J.R., et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008; 71 (20): 1572–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>.
42. Paschal A.M., Hawley S.R., Romain T.S., Ablah E. Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1115–22. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01645.x>.
43. Koychuev A.A. Adherence to treatment: assessment methods, technologies for correcting insufficient adherence to therapy. *Medical News of North Caucasus*. 2013; 8 (3): 65–9 (in Russ.).
44. Meador K.J., Yang H., Pina-Garza J.E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia*. 2016; 57 (2): 243–51. <https://doi.org/10.1111/epi.13279>.
45. Piña-Garza J.E., Rosenfeld W., Saeki K., et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav*. 2020; 104 (Pt A): 106876. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106876>.
46. Kim H.D., Chi C.S., Desudchit T., et al. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain Behav*. 2016; 6 (9): e00505. <https://doi.org/10.1002/brb3.505>.
47. Nikanorova M., Olofsson K., Ehrenreich K., et al. Perampanel in children with focal epilepsy: which factors may influence its efficacy? *Epilepsia*. 2019; 60 (S2): 106–7.
48. Kim E.H., Ko T.S. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr*. 2016; 59 (4): 155–64. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.4.155>.
49. Fastenau P.S., Johnson C.S., Perkins S.M., et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*. 2009; 73 (7): 526–34. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b23551>.
50. Nicolai J., Ebus S., Biemans D.P., et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*. 2012; 53 (6): 1051–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03491.x>.
51. Witt J.A., Alpherts W., Helmstaedter C. Computerized neuropsychological testing in epilepsy: overview of available tools. *Seizure*. 2013; 22 (6): 416–23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.04.004>.

52. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol.* 2012; 259 (8): 1727–31. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>.
53. Helmstaedter C., Witt J.A. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol.* 2012; 107: 437–59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
54. Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., Browner W.S. Case-finding instruments for depression: Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997; 12 (7): 439–45. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x>.
55. Hanaya R., Arita K. The new antiepileptic drugs: their neuropharmacology and clinical indications. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; 56 (5): 205–20. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0344>.
56. Trinka E., Carreno M. Reflections on the use of perampanel in epilepsy – lessons from the clinic and real-world evidence. *Eur Neurol Rev.* 2017; 12 (1): 17–23. <https://doi.org/10.17925/ENR.2017.12.01.17>.
57. Gaitatzis A., Carroll K., Majeed A., Sander J.W. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia.* 2004; 45 (12): 1613–22. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x>.
58. Kanner A.M., Patten A., Malhotra M. Perampanel in patients with a history of psychiatric illness: post hoc analysis of four randomized phase III studies (304, 305, 306, and 335) and their open-label extensions (307 and 335 OLEx) (1850). Presentation. Available at: <https://cslide-us.ctimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/3201> (accessed December 23, 2020).
59. Sarzhina M.N., Burd S.G., Mironov M.B., Gunchenko M.M., Batysheva T.T. Continuity of specialized care upon transfer of adolescents with epilepsy from a pediatric to adult outpatient service. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019; 11 (4): 348–56 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.348-356>.
60. Rea R., Traini E., Renna R., et al. 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 Behav.* 2019; 98 (Pt A): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.005>.