

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 13 №2

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.2021.087>

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

Перампанел в дополнительной терапии фокальных и первично- генерализованных тонико-клонических приступов у детей 4–12 лет: клинические данные, опыт применения и практические рекомендации

Мухин К.Ю.¹, Белоусова Е.Д.², Бурд С.Г.², Бархатов М.В.³,
Ермоленко Н.А.⁴, Зырянов С.К.^{5,6}, Карпович Е.И.⁷,
Морозова Е.А.⁸, Одинцова Г.В.⁹.

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки» (ул. Академика Анохина, д. 9, Москва 119571, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Коломенская, д. 26, Красноярск 660037, Россия)

⁴ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Московский пр-т, д. 151, Воронеж 394068, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корп. 2, Москва 117198, Россия)

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Писцовая, д. 10, Москва 127015, Россия)

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ул. Родионова, д. 190, Нижний Новгород 603126, Россия)

⁸ Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Муштары, д. 11, Казань 420012, Россия)

⁹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Россия)

Для контактов: Мухин Константин Юрьевич, e-mail: center@epileptologist.ru

РЕЗЮМЕ

18 марта 2021 г. в онлайн-режиме состоялся совет экспертов в области лечения эпилепсии, посвященный применению перампанела в дополнительной терапии фокальных приступов (ФП) и первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП) у детей 4–12 лет. В ходе мероприятия обсуждались особенности применения перампанела у данной группы пациентов с учетом специфики повседневной клинической практики, настоящие возможности терапии ПГТКП и ФП у детей, ее цели, а также нерешенные задачи в лечении пациентов детского возраста с ПГТКП и ФП. Особое внимание было уделено месту перампанела в терапии ПГТКП и ФП у детей и его эффективности при конкретных типах фокальных приступов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, дети, особенности терапии, первично-генерализованные тонико-клонические приступы, фокальные приступы, перампанел, клиническая практика, качество жизни.

Статья поступила: 31.05.2021 г.; принята к печати: 16.06.2021 г.

Конфликт интересов

Мероприятие организовано при поддержке фармацевтической компании «Эйсай».

Финансирование

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Для цитирования

Мухин К.Ю., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Бархатов М.В., Ермоленко Н.А., Зырянов С.К., Карпович Е.И., Морозова Е.А., Одинцова Г.В. Перампанел в дополнительной терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей 4–12 лет: клинические данные, опыт применения и практические рекомендации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (2): 180–187. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087>

Perampanel in the additional therapy of focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children 4–12 years old: clinical data, experience of use and practical recommendations

Mukhin K.Yu.¹, Belousova E.D.², Burd S.G.², Barkhatov M.V.³, Ermolenko N.A.⁴, Zyryanov S.K.^{5,6}, Karpovich E.I.⁷, Morozova E.A.⁸, Odintsova G.V.⁹

¹ St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy (9 Academician Anokhin Str., Moscow 119571, Russia)

² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117997, Russia)

³ Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia (26 Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk 660037, Russia)

⁴ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1 (151 Moskovskiy Prospect, Voronezh 394068, Russia)

⁵ Peoples' Friendship University of Russia (8 corp. 2 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

⁶ City Clinical Hospital No. 24 (10 Pistovaya Str., Moscow 127015, Russia)

⁷ Nizhny Novgorod Semashko Regional Clinical Hospital (190 Rodionov Str., Nizhny Novgorod 603126, Russia)

⁸ Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (11 Mushtari Str., Kazan 420012, Russia)

⁹ Almazov National Medical Research Center (2 Akkuratov Str., Saint Petersburg 197341, Russia)

Corresponding author: Konstantin Yu. Mukhin, e-mail: center@epileptologist.ru

SUMMARY

On March 18, 2021, an online council of experts in the field of epilepsy treatment was held, dedicated to the use of perampanel in the additional therapy of focal seizures (FS) and primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) in children 4–12 years old. During the event, the features of the use of perampanel in this group of patients were discussed, considering the specifics of everyday clinical practice, current possibilities of PGTCS and FS therapy in children, its goals, as well as unsolved problems in the treatment of pediatric patients with PGTCS and FS. Particular attention was paid to the role of perampanel in the treatment of PGTCS and FS in children and its effectiveness in specific types of focal seizures.

KEYWORDS

Epilepsy, children, therapy features, primary generalized tonic-clonic seizures, focal seizures, perampanel, clinical practice, quality of life.

Received: 31.05.2021; **accepted:** 16.06.2021

Conflict of interests

The event was organized with the support of Eisai Co., Ltd.

Funding

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

For citation

Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Burd S.G., Barkhatov M.V., Ermolenko N.A., Zyryanov S.K., Karpovich E.I., Morozova E.A., Odintsova G.V. Perampanel in the additional therapy of focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children 4–12 years old: clinical data, experience of use and practical recommendations. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (2): 180–187 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087>

18 марта 2021 г. в онлайн-режиме состоялся совет экспертов в области лечения эпилепсии, посвященный применению перампанела в дополнительной терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей 4–12 лет.

Председателем экспертного совета была д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Елена Дмитриевна Белоусова (Москва). Модератором являлся д.м.н., профессор, руководитель Клиники ИДНЭ/ИДВНЭ им. Св. Луки Константин Юрьевич Мухин (Москва). В работе экспертного совета принимали участие к.м.н., директор Центра эпилептологии и детской неврологии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, главный внештатный детский невролог Сибирского ФО МЗ РФ Михаил Валерьевич Бархатов (Красноярск); д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Сергей Георгиевич Бурд (Москва); д.м.н., заведующая неврологическим отделением ВОДКБ № 1, главный внештатный детский невролог ДЗ Воронежской области Наталия Александровна Ермоленко (Воронеж); д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 ДЗМ Сергей Кенсаринович Зырянов (Москва); д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный детский эпилептолог УЗ г. Казани, главный внештатный детский специалист-невролог Приволжского федерального округа МЗ РФ Елена Александровна Морозова (Казань); д.м.н., заведующая отделением нейрофизиологии ГБУЗ НО «НДОКБ», главный внештатный детский невролог МЗ Нижегородской области Екатерина Ильинична Карпович (Нижний Новгород); к.м.н., руководитель НИЛ эпи-

лептологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ Галина Вячеславовна Одинцова (Санкт-Петербург).

В ходе мероприятия обсуждались особенности применения перампанела у детей 4–12 лет с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП) и фокальными приступами (ФП) с учетом специфики повседневной клинической практики, настоящие возможности терапии ПГТКП и ФП у детей, ее цели, а также нерешенные задачи в лечении пациентов детского возраста с ПГТКП и ФП. Особое внимание было уделено месту перампанела в терапии ПГТКП и ФП у детей и его эффективности при конкретных типах фокальных приступов. Перед экспертами стояла задача обсудить профиль пациента, назначение перампанела которому принесло бы максимальную пользу. Кроме того, эксперты высказывали свое мнение в отношении достаточности представленных на совещании данных, позволяющих транслировать сопоставимую эффективность и переносимость у детей двух лекарственных форм перампанела (суспензия и таблетки), а также в отношении того, какие еще данные по применению перампанела у детей с ПГТКП и ФП следует получить в ходе будущих клинических исследований данной патологии.

Профессор С.Г. Бурд в рамках своего доклада представил данные по безопасности и эффективности дополнительной терапии перампанелом у детей в возрасте от 4 до 12 лет с неконтролируемыми фокальными приступами или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (результаты клинического исследования 311). В начале выступления докладчик напомнил участникам экспертного совета, что в декабре 2020 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило расширение показаний к применению перампанела «для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у детей в возрасте от 4 до 11

лет с эпилепсией» и «для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей в возрасте от 7 до 11 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией» [1]. С.Г. Бурд привел результаты исследования, которые легли в основу данного расширения показаний [2].

В исследовании эффективности и переносимости перампанела приняли участие 180 детей в возрасте от 4 до 12 лет. Перампанел изучался в форме суспензии, которая пока не зарегистрирована в Российской Федерации, однако, как отметил профессор С.Г. Бурд, профили фармакокинетики суспензии и таблетированной формы сопоставимы и позволяют экстраполировать результаты исследования суспензии на таблетированную форму. Дизайн предусматривал разделение популяции исследования на группы пациентов без сопутствующих фермент-индуцирующих противоэпилептических препаратов (ФИПЭП) и с сопутствующими ФИПЭП. Первичной конечной точкой являлась переносимость перампанела в форме суспензии. В качестве вторичной конечной точки исследования безопасности была выбрана оценка влияния перампанела на когнитивные функции. Основная фаза исследования включала скрининг в течение 4 нед, затем титрацию дозы в течение 11 нед (до 16 мг/сут – с ФИПЭП, до 8 мг/сут – без ФИПЭП) и поддерживающую терапию в течение 12 нед, после чего наблюдение в течение 4 нед. Полученные по итогам исследования данные легли в основу регистрации показаний к медицинскому применению перампанела в детском возрасте от 4 лет.

Вне зависимости от типа приступов средняя эффективная доза перампанела составила 7 мг/сут (диапазон от 6 до 8 мг/сут). Через 28 сут от начала терапии доля пациентов с сокращением количества приступов на 50% и более составила 47% для ФП, 65% для ФП с билатеральными тонико-клоническими приступами (БТКП), 64% для ПГТКП. Свобода от приступов была отмечена у 12% пациентов с ФП, у 19% с ФП и БТКП и у 55% с ПГТКП. Дополнительная терапия перампанелом в виде ежедневного приема пероральной суспензии в целом хорошо переносилась и показала свою эффективность у детей в возрасте от 4 до 12 лет с фокальными приступами (со вторичной генерализацией или без нее) или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами. Контроль наблюдался в отношении всех типов приступов, во всех возрастных группах и независимо от применения сопутствующих противоэпилептических препаратов (ПЭП). Нежелательные явления (НЯ) регистрировались у 89% пациентов и привели к досрочному прекращению лечения у 9%. Наиболее частыми НЯ были сонливость и назофарингит. При этом не наблюдалось значительных изменений когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем через 23 нед дополнительной терапии перампанелом, а также не было отмечено клинически значимых изменений значений лабораторных показателей и основных показателей жизнедеятель-

ности, включая данные электрокардиографии (ЭКГ). Отвечая на вопрос, сколько времени нужно на то, чтобы определиться со степенью тяжести НЯ и выбором тактики ведения пациента, профессор С.Г. Бурд указал, что важно учитывать, на каком этапе появилось НЯ: если на этапе титрации дозы, то следует пролонгировать время дальнейшей титрации на 1 нед, а если на этапе, когда доза уже подобрана и есть эффект терапии, тогда следует обсудить с родителями, насколько выражен негативный эффект, и по возможности нивелировать НЯ, стараясь сохранить минимально эффективную дозу препарата.

Профессор Е.Д. Белоусова в своем выступлении обозначила стратегию выбора дополнительной терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) у детей, показав возможности комбинирования ПЭП в лечении ФЭ у детей дошкольного и раннего школьного возраста. Докладчик отметила, что целью рациональной политерапии является не столько полное прекращение приступов, сколько улучшение качества жизни – приоритетнее наличие небольшого количества приступов, но без выраженных НЯ, таких как вялость и сонливость [3]. На выбор ПЭП влияет много факторов: возраст, пол, наличие специальных лекарственных форм для детей, форма эпилепсии или конкретный эпилептический синдром, моно- или комбинированная терапия, сопутствующая патология, переносимость, доступность препарата и т.д. [4, 5]. Еще сложнее выбрать второй препарат для комбинированной терапии: его механизм действия должен отличаться, а также следует учитывать фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия ПЭП. Фармакодинамические взаимодействия ПЭП в основном изучаются на экспериментальных моделях эпилепсии. Рассматривается дополнительная эффективность (эффективность комбинации равна сумме эффективности двух отдельных препаратов), синергизм (эффективность комбинации выше, чем предполагаемая эффективность двух отдельных препаратов), антагонизм (эффективность комбинации ниже, чем предполагаемая эффективность двух отдельных препаратов), а также переносимость [6]. Наиболее благоприятной с точки зрения фармакодинамики является та комбинация, которая обладает противосудорожным синергизмом и нейротоксическим антагонизмом. К приемлемым комбинациям относятся комбинации, демонстрирующие противосудорожный синергизм и дополнительную нейротоксичность или дополнительный противосудорожный эффект и снижение нейротоксичности.

Приведя информацию по преимуществам и недостаткам различных комбинаций ПЭП, профессор Е.Д. Белоусова дала практические советы по рациональной политерапии: дополнительный ПЭП должен обладать другим механизмом действия; следует избегать препаратов со сходным спектром побочных эффектов; следить за концентрацией второго препарата; если достигнуто прекращение приступов, рассмотреть

вопрос о переходе на второй ПЭП; если прекращение приступов не достигнуто, то поменять наименее эффективный препарат; убедиться в правильности диагноза эпилепсии, типа приступов и эпилептического синдрома, а также в комплаентности; попробовать альтернативную дуотерапию до введения третьего препарата; при неэффективности вышеперечисленных мер применить три препарата, но избегать назначения четырех ПЭП [7]. Резюмируя свое выступление, Елена Дмитриевна отметила: не существует специфических критериев по выбору ПЭП для комбинированной терапии ФЭ. Множество различных факторов должно приниматься во внимание: характеристика пациента и его коморбидность, фармакокинетика и фармакодинамика, безопасность и переносимость препарата и т.д. В настоящий момент стратегия заключается в назначении ПЭП с другим механизмом действия для достижения лучшей эффективности и переносимости. В дополнение к эффективности и переносимости у перампанела есть много фармакокинетических характеристик, которые делают его привлекательным в качестве дополнительного препарата для лечения ФЭ. Использование перампанела в комбинации с ФИПЭП требует более высоких доз для достижения контроля над приступами [7, 8].

М.В. Бархатов поделился собственным клиническим опытом применения перампанела у 12 детей в возрасте от 4 до 17 лет, динамику состояния которых представилась возможность отследить в течение нескольких визитов. Средняя доза перампанела при ФП составила 5,4 мг/сут, при ГТКП – 7 мг/сут. Улучшением течения заболевания на назначение перампанела отреагировали 92% пациентов. При этом на терапию перампанелом отреагировали 100% детей с ФП как с БТКП, так и без них. Нежелательные явления отмечались у 3 (25%) пациентов. У 2 девочек с юношеской миоклонической эпилепсией и ГТКП при терапии перампанелом в дозе 6 мг/сут при наличии ремиссии имели место прибавка в массе тела, депрессивные эпизоды, в дозе 8 мг/сут – ухудшение поведения, агрессия, ухудшение памяти, а также ухудшение по приступам. У 1 ребенка с фокальной кортикальной дисплазией, находящегося на стимуляции блуждающего нерва (VGN) при терапии перампанелом в дозе 8 мг/сут на 1-й неделе терапии имела место атаксия. После снижения дозы перампанела до 6 мг с последующим возвращением к дозе 8 мг атаксия исчезла. Докладчик подчеркнул, что в целом перампанел не показал клинически значимых взаимодействий с другими ПЭП. Учитывая небольшой размер выборки, требуются дальнейшие исследования эффективности и безопасности применения перампанела у детей в условиях реальной клинической практики.

Профессор С.К. Зырянов в своем выступлении, посвященном фармакокинетике перампанела, сделал акцент на демонстрации предпосылок взаимозаменяемости таблетированной и суспензированной

форм перампанела, основанной на результатах анализа клинических исследований I–III фаз (исследование 048, исследование 232). Он отметил, что в популяции пациентов детского возраста проводится мало рандомизированных контролируемых исследований, что обусловлено сложностями, связанными с этическими и методологическими аспектами. При эпилепсии проведение таких исследований может быть особенно проблематичным из-за более высокой частоты судорожных приступов у детей по сравнению со взрослыми [9–11].

При этом ПЭП часто назначают детям по незарегистрированным показаниям, что ставит специалиста, назначающего препарат, в затруднительное положение. При отсутствии специальной инструкции (или других подтверждающих данных) по использованию препарата у детей, например о дозах, безопасности и переносимости, требованиях к мониторингу с учетом возраста, есть риск ненадлежащего и небезопасного применения ПЭП в этой уязвимой популяции пациентов [9, 12].

Признание вышеописанных проблем регуляторными органами привело к принятию экстраполяции данных по эффективности, полученных у взрослых, на детей, если прогрессирование заболевания и ответ на лечение являются сходными в обеих группах [9, 12, 13].

Экстраполяция данных по клинической эффективности на детей, страдающих эпилепсией, может быть непростой задачей, поскольку различия в синдромах, этиологии и естественном течении заболевания у взрослых и детей добавляют дополнительные сложности к анализу.

Общепризнано, что ПЭП, которые эффективны у взрослых пациентов, будут эффективны у детей и подростков и что единственными потенциальными различиями являются профили фармакокинетики и НЯ [9, 12]. Аналогичный подход был использован для прогнозирования фармакокинетики перампанела у детей на основе комплексного анализа объединенных данных различных исследований I–III фаз с разными дозовыми характеристиками и разными популяциями пациентов. Это позволило получить наиболее точное представление об особенностях фармакокинетики перампанела в детской популяции. По сравнению со взрослыми с массой тела 60 кг и более, которые получали перампанел в дозе 8 мг/сут во время поддерживающей терапии, по результатам моделирования, такие фармакокинетические показатели, как площадь под кривой в равновесном состоянии (AUC_{ss}), максимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии (C_{ss} max), минимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии (C_{ss} min), были сопоставимы. На основании этих выводов значения AUC_{ss}, C_{ss} max и C_{ss} min у детей будут достигнуты при применении целевой дозы: 4 мг 1 раз в сутки у детей с массой тела менее 20 кг, 6 мг 1 раз в сутки у детей с массой тела от 20 до 30 кг, 8 мг/сут для детей с массой тела 30 кг и более.

Также были оценены фармакокинетические свойства суспензии перампанела. Исследование биоэквивалентности I фазы продемонстрировало, что фармакокинетика суспензии для перорального применения и таблеток перампанела была практически сопоставима. Некоторые различия имели место только во времени достижения максимальной концентрации препарата в сыворотке крови при его назначении после еды. Однако важен не профиль максимальной концентрации после однократного использования, а стабильная (стационарная) концентрация препарата, которая создается при его длительном применении. Проведенная оценка стационарных концентраций показала, что никаких существенных различий при использовании перампанела в форме таблеток и в форме суспензии нет. Поэтому применение перампанела в виде пероральной суспензии вполне эквивалентно использованию таблеток. Это было подтверждено и в многоцентровом исследовании II фазы, которое продолжалось в течение 52 нед [14]. Завершая выступление, С.К. Зырянов подчеркнул, что фармакокинетика перампанела достаточно стабильна в разные возрастные периоды, не зависит от массы тела и функции печени и рассчитанные в ходе популяционного фармакокинетического моделирования дозы достаточно высокоэффективны и безопасны у детей.

По итогам состоявшейся после выступлений экспертов дискуссии участники мероприятия пришли к следующим заключениям.

1. Результаты эффективности и безопасности/переносимости перампанела в клинических исследованиях и повседневной клинической практике существенно не отличаются.

2. Профиль пациента с предпочтительным назначением перампанела в качестве первого дополнительно-го препарата в комбинированной терапии эпилепсии у детей (с 4 лет при ФП и с 7 лет при ПГТКП):

- пациенты с идиопатической генерализованной эпилепсией с наличием генерализованных судорожных приступов;
- пациенты с фокальной эпилепсией с наличием билатеральных тонико-клонических приступов или без них;
- пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями при наличии у них генерализованных судорожных приступов и/или фокальных с эволюцией в билатеральные тонико-клонические или без нее;
- пациенты с миоклоническими формами эпилепсии в сочетании с генерализованными тонико-клоническими приступами;
- пациенты с выявленными когнитивными нарушениями, имеющие показания к назначению перампанела;
- пациенты с нарушением сна, имеющие показания к назначению перампанела;
- пациенты, имеющие показания к назначению перампанела в сочетании с кардиоваскулярными нарушениями (сердечная аритмия, удлинение интервала QT на ЭКГ).

3. Проведенные клинические исследования продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в отношении частоты возникновения и характера нежела-

тельных явлений при применении перампанела у взрослых и детей. Мероприятия, направленные на уменьшение риска НЯ при приеме перампанела:

- медленная титрация дозы: у детей не быстрее 2 мг 1 раз в 2 нед, в отдельных случаях при раннем появлении НЯ возможна еще более медленная титрация;
- прием перампанела однократно в сутки, непосредственно перед сном;
- при достижении эффективной дозы препарата в случае появления и сохранения НЯ, значительно снижающих качество жизни пациента или его семьи, но при высокой клинической эффективности препарата доза перампанела может быть уменьшена на 2 мг в сутки и более;
- в случае появления НЯ при высокой эффективности перампанела следует рассмотреть возможность уменьшения дозировки первого ПЭП, если клинически он недостаточно эффективен.

4. Несмотря на возможные фармакокинетические взаимодействия перампанела с другими ПЭП, в клинической практике, как правило, нет необходимости корректировать дозу перампанела при совместном приеме с вальпроатом. Однако при совместном приеме перампанела с ПЭП, индуцирующими ферменты печени, эффективная доза перампанела может быть более высокой. В этом случае необходимость увеличения суточной дозы перампанела целиком зависит от клинической эффективности и переносимости препарата. Пациент и его родители должны быть предупреждены о потенциальной возможности появления, характере и продолжительности наиболее частых НЯ при приеме перампанела, как это делается в отношении любого другого ПЭП.

5. Согласно имеющимся публикациям и клинической практике, перампанел сохраняет высокую эффективность в отношении приступов в течение длительного времени, к препарату не развивается толерантность, что характерно для бензодиазепинов и некоторых других ПЭП.

6. Проведенные клинические исследования однозначно свидетельствуют об отсутствии достоверных различий по показателям фармакокинетики, эффективности и безопасности суспензии перампанела и таблетированной формы. Это позволяет экстраполировать результаты клинического опыта применения перампанела в таблетках на форму в виде суспензии. Суспензия перампанела крайне необходима для педиатрической когорты пациентов, поскольку обладает следующими преимуществами:

- удобство приема для детей младшего возраста;
- точность дозирования;
- возможность приема суспензии в рамках показаний у детей с 4 лет с любой массой тела;
- возможность приема суспензии пациентами с тяжелыми нарушениями глотания (дети и взрослые), в том числе при сочетании эпилепсии с детским церебральным параличом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа (перампанел) с изменениями от 07.12.2020 (РУ ЛП002200 от 23.08.2013).
2. Fogarasi A., Flamini R., Milh M., et al. Open label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic clonic seizures. *Epilepsia*. 2020; 61 (1): 125–37. <https://doi.org/10.1111/epi.16413>.
3. Verrotti A., Mazzocchetti C. Epilepsy: beyond seizures the importance of comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 559–60. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.135>.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: БИНОМ; 2019: 643 с.
5. Белоусова Е.Д. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе – перампанел. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (3): 6–10. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010>.
6. Bourgeois B.F. Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine or phenobarbital. *Clin Neuropharmacol*. 1988; 11 (4): 348–59. <https://doi.org/10.1097/00002826-198808000-00003>.
7. Verrotti A., Tambucci R., Di Francesco L., et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Review Neurother*. 2020; 20 (2): 167–73. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1707668>.
8. de Biase S., Gigli G. L., Nilo A., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the clinical efficacy of perampanel in focal onset seizures. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15 (2): 93–102. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1560420>.
9. Pellock J.M., Arzimanoglou A., D'Cruz O.N., et al. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: the case for disease similarity. *Epilepsia*. 2017; 58 (10): 1686–96. <https://doi.org/10.1111/epi.13859>.
10. Thijs R.D., Surges R., O'Brien, T.J., Sander J.W. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019; 393 (10172): 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
11. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015; 17 (2): 117–23. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>.
12. Arzimanoglou A., Kalilani L., Anamoo M.A., et al. Role of observational studies in supporting extrapolation of efficacy data from adults to children with epilepsy – a systematic review of the literature using lacosamide as an example. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23 (4): 589–603. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.05.002>.
13. Nordli D.R., Bagiella E., Arzimanoglou A., et al. Meta-analysis of drug efficacy in adult vs pediatric trials of patients with PGTC seizures. *Neurology*. 2020; 94 (17): e1845–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009325>.
14. Renfro J.B., Mintz M., Davis R., et al. Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from ≥ 2 to <12 years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. *J Child Neurol*. 2019; 34 (5): 284–94. <https://doi.org/10.1177/0883073819827407>.

REFERENCES:

1. Instructions for the medical use of Faikompa (perampanel) drug with changes from 07.12.2020 (RU LP002200 from 23.08.2013) (in Russ.).
2. Fogarasi A., Flamini R., Milh M., et al. Open label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic clonic seizures. *Epilepsia*. 2020; 61 (1): 125–37. <https://doi.org/10.1111/epi.16413>.
3. Verrotti A., Mazzocchetti C. Epilepsy: beyond seizures the importance of comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 559–60. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.135>.
4. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019: 643 pp. (in Russ.).
5. Belousova E.D. The effect of antiepileptic drugs on cognitive functions: perampanel in focus. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016; 8 (3): 6–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010>.
6. Bourgeois B.F. Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine or phenobarbital. *Clin Neuropharmacol*. 1988; 11 (4): 348–59. <https://doi.org/10.1097/00002826-198808000-00003>.
7. Verrotti A., Tambucci R., Di Francesco L., et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Review Neurother*. 2020; 20 (2): 167–73. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1707668>.
8. de Biase S., Gigli G. L., Nilo A., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the clinical efficacy of perampanel in focal onset seizures. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15 (2): 93–102. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1560420>.
9. Pellock J.M., Arzimanoglou A., D'Cruz O.N., et al. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: the case for disease similarity. *Epilepsia*. 2017; 58 (10): 1686–96. <https://doi.org/10.1111/epi.13859>.
10. Thijs R.D., Surges R., O'Brien, T.J., Sander J.W. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019; 393 (10172): 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
11. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015; 17 (2): 117–23. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>.
12. Arzimanoglou A., Kalilani L., Anamoo M.A., et al. Role of observational studies in supporting extrapolation of efficacy data from adults to children with epilepsy – a systematic review of the literature using lacosamide as an example. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23 (4): 589–603. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.05.002>.
13. Nordli D.R., Bagiella E., Arzimanoglou A., et al. Meta-analysis of drug efficacy in adult vs pediatric trials of patients with PGTC seizures. *Neurology*. 2020; 94 (17): e1845–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009325>.
14. Renfro J.B., Mintz M., Davis R., et al. Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from ≥ 2 to <12 years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. *J Child Neurol*. 2019; 34 (5): 284–94. <https://doi.org/10.1177/0883073819827407>.

Сведения об авторах

Мухин Константин Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель клиники ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки» (Москва, Россия). E-mail: center@epileptologist.ru.

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия).

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия).

Бархатов Михаил Валерьевич – к.м.н., директор Центра эпилептологии и детской неврологии ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России (Красноярск, Россия).

Ермоленко Наталия Александровна – д.м.н., заведующая неврологическим отделением БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия).

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» ДЗМ (Москва, Россия).

Карпович Екатерина Ильинична – д.м.н., заведующая отделением нейрофизиологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород, Россия).

Морозова Елена Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия).

Одинцова Галина Вячеславовна – к.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории эпилептологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

About the authors

Konstantin Yu. Mukhin – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Clinic, St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia). E-mail: center@epileptologist.ru.

Elena D. Belousova – Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

Sergey G. Burd – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

Mikhail V. Barkhatov – MD, PhD, Director, Center for Epileptology and Pediatric Neurology, Federal Siberian Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia (Krasnoyarsk, Russia).

Natalia A. Ermolenko – Dr. Med. Sc., Head of the Neurological Department, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1 (Voronezh, Russia).

Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician for Therapy, City Clinical Hospital No. 24 (Moscow, Russia).

Ekaterina I. Karpovich – Dr. Med. Sc., Head of Neurophysiology Department, Nizhny Novgorod Semashko Regional Clinical Hospital (Nizhny Novgorod, Russia).

Elena A. Morozova – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Kazan, Russia).

Galina V. Odintsova – MD, PhD, Head of Research Laboratory of Epileptology, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).