

Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, включая появление различных новых методов эффективного лечения резистентных форм эпилепсии у детей, по-прежнему остается достаточно высокой доля пациентов, которые не являются кандидатами для хирургического лечения и у которых невозможно применение альтернативных методов (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета). Резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. В этих случаях особое значение имеет поиск новых антиэпилептических препаратов (АЭП).

Перампанел (Файкомпа®, ООО «Эйсай») относится к новым АЭП. Препарат имеет принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличающийся от такового у других АЭП. Перампанел – мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и в гиппокампе. Эффективность и переносимость перампанела при резистентных к медикаментозной терапии фокальных приступах была доказана в клинических исследованиях III фазы. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата в дозе от 4 до 12 мг/сут достоверно снижает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости. Открытые наблюдательные исследования, а также исследования длительной терапии тоже продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта. Важным преимуществом является прием препарата 1 раз в сутки, вечером, перед сном, что очень удобно для пациентов.

Перампанел (Файкомпа®) был одобрен для лечения эпилепсии в США и странах Европы в 2012 г. В 2013 г. препарат был лицензирован в России для дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. С 29.06.2015 введено новое показание для перампанела: применение в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.

С 07.12.2020 в России перампанел был одобрен для применения у детей в возрасте от 4 лет (с массой тела >30 кг) в политерапии фокальных и вторично-генерализованных приступов и в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией. Опубликованные на текущий момент данные по применению перампанела в российской популяции детей ограничены.

Целью нашей работы был анализ эффективности и переносимости перампанела у детей (4–11 лет) и подростков (12–18 лет) с эпилепсией, которые находились под наблюдением в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 136 пациентов (4–18 лет; 75 – мужского пола и 61 – женского пола), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в нашем Институте. Пациенты были разделены на 2 группы: дети (4–11 лет; $n = 105$) и подростки (12–18 лет; $n = 31$).

Этиология эпилепсии включала следующие формы: структурная фокальная эпилепсия – 60 пациентов; генетическая эпилепсия – 61 пациент (включая синдромы Драве и Ангельмана, болезнь Лафоры, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, хромосомные микроделеции и др.); фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 12; идиопатическая эпилепсия – 3 пациента. Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного АЭП, часто в комбинации с вальпроатом. Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в инструкции по применению (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь.

Результаты. У детей (4–11 лет; $n = 105$) ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, эффективность ≥ 50 % – у 55 (52,4 %) пациентов, снижение частоты приступов < 50 % или отсутствие эффекта – у 17 (16,2 %), аггравация приступов – у 4 (3,8 %) пациентов. Таким образом, в целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) пациентов из 105. По субъективной оценке родителей в 23 случаях на фоне уменьшения частоты приступов у детей были отмечены улучшение развития, приобретение новых навыков (из 67 детей с когнитивными нарушениями – у 34 %). У 8 детей, ранее страдавших нарушением ночного сна (трудности засыпания, беспокойный сон, частые пробуждения), по субъективной оценке родителей было отмечено улучшение сна.

У подростков ($n = 31$) ремиссия приступов была достигнута в 9 (29 %) случаях, эффективность ≥ 50 % – у 15 (48,4 %) пациентов, снижение частоты приступов < 50 % или отсутствие эффекта – у 6 (19,4 %), аггравация приступов – у 1 (3,2 %) пациента. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) пациентов из 31.

Эффективность перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет; $n = 136$) (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) отмечена у 108 (79,4 %) пациентов из 136. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 38 из 136 (27,9 %).

Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме или к значительной редукции индекса эпилептиформной активности у 38 из 112 прошедших контрольное электроэнцефалографическое исследование пациентов (более чем в 1/3 случаев).

Побочные эффекты зарегистрированы у 41 (30,1 %) пациента из 136.

Препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 15 (11 %) из 136 пациентов детского и подросткового возраста, преимущественно в связи с психиатрическими побочными эффектами (5,9 % от общего числа пациентов).

Показатель удержания на терапии перампанелом > 12 мес в общей группе детей и подростков составил 107 из 136 (78,7 %).

Заключение. Перампанел высокоэффективен при генетической и структурной фокальной эпилепсии у детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема и медленной титрацией, хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что перампанел также эффективен у детей до 12 лет, в том числе в низкой дозе 2–4 мг/сут, хорошо переносится в этой возрастной группе и удобно дозируется. Показатели эффективности и переносимости существенно не различались у детей и подростков. Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

Перампанел должен применяться не только при резистентных эпилепсиях, но и в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии эпилепсии, что с большой вероятностью приведет к еще более высоким показателям эффективности и лучшей переносимости.

Ключевые слова: эпилепсия, новый антиэпилептический препарат, перампанел, эффективность и переносимость, у детей и подростков

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):8–30. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30.

Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy)

K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;

Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Background. Despite the significant advances in epileptology, including various new effective treatments for drug-resistant epilepsy in children, there is still a relatively large proportion of patients ineligible for surgery and alternative treatments (such as vagus nerve stimulation and ketogenic diet). Drug-resistant epilepsy accounts for approximately 30 % of all forms of epilepsy and is particularly common among patients with focal seizures. The search for new anti-epileptic drugs (AEDs) is critical for these patients.

Perampanel (Fycompa®, Eisai) is a novel AED that employs a fundamentally different mechanism of action compared to existing AEDs. Perampanel is a powerful highly selective non-competitive postsynaptic AMPA receptor antagonist acting at the level of neocortex and in the hippocampus. Phase III clinical trials demonstrated its high efficacy and good tolerability in patients with drug-resistant focal seizures. Randomized placebo-controlled trials assessing the efficacy of perampanel as add-on therapy showed that perampanel at a dose of 4–12 mg/day significantly reduced the frequency of focal seizures in patients with drug-resistant epilepsy along with a good safety and tolerability profile. Open-label observational studies and studies analyzing long-term therapy also demonstrated high efficacy and safety

of long-term treatment with perampanel (up to 3 years), as well as good retention rate. The drug has a once-daily dosing schedule, which is very comfortable for patients.

In 2012, perampanel (Fycompa®) was approved for epilepsy patients in the USA and Europe. In 2013, it was approved in Russia as an add-on therapy for patients aged 12 years and older with focal and secondary generalized seizures. On 29.06.2015, it was also approved for polytherapy of generalized tonic-clonic seizures in patients aged 12 years and older with idiopathic generalized epilepsy.

On 07.12.2020, perampanel was approved for children aged 4 years and older (body weight >30 kg) as a part of polytherapy for focal and secondary generalized seizures and for children aged 7 years and older with idiopathic generalized epilepsy as a part of polytherapy for generalized tonic-clonic seizures.

Currently, there is limited evidence of perampanel efficacy in children in Russia.

The study aimed to evaluate the efficacy and tolerability of perampanel in children (aged 4–11 years) and adolescents (aged 12–18 years) with epilepsy treated and followed-up at Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy.

Materials and methods. This study included 136 patients (aged 4–18 years; 75 males and 61 females) who received perampanel and were followed-up for at least 6 months at our institution. Patients were divided into two groups: children (aged 4–11 years; $n = 105$) and adolescents (aged 12–18 years; $n = 31$).

The following types of epilepsy were diagnosed in study participants: structural focal epilepsy ($n = 60$), genetic epilepsy ($n = 61$; including Dravet syndrome, Angelman syndrome, Lafora disease, mutations in the *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022* genes, chromosome microdeletions, etc.), focal epilepsy of unknown etiology ($n = 12$), idiopathic epilepsy ($n = 3$). In all cases, perampanel was used as an additional AED, often in combination with valproic acid. Dose adjustment was performed according to the package insert (by increments of 2 mg either weekly or every 2 weeks) up to a therapeutic dose of 4–12 mg/day at bedtime.

Results. In children (aged 4–11 years; $n = 105$), seizure remission was achieved in 29 cases (27.6 %). Fifty-five children (52.4 %) had ≥ 50 % efficacy, whereas 17 children (16.2 %) had < 50 % reduction in seizure frequency or no effect. Four patients (3.4 %) reported aggravation of seizures. A significant therapeutic effect (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) was registered in 84 out of 105 patients (80 %). Parents of 23 children also reported better development and improved skill acquisition along with a reduced frequency of seizures (in 34 % of 67 children with cognitive disorders). Parents of 8 children who had sleeping difficulties (trouble falling asleep, restless sleep, frequent awakenings) reported an improvement of sleep.

Among adolescents ($n = 31$), we observed the following parameters of treatment efficacy: 9 of them (29 %) achieved seizure remission; 15 patients (48.4%) had 50 % efficacy; 6 patients (19.4 %) had < 50 % reduction in seizure frequency or no effect; one patient (3.2 %) had seizure aggravation. Thus, good therapeutic effect (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 24 out of 31 patients (77 %).

Therapy with perampanel was effective (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) in 108 out of 136 patients aged 4–18 years (79.4 %). The overall seizure remission rate reached 27.9 % (38 out of 136 patients).

The inclusion of perampanel into polytherapy resulted in suppression of epileptiform activity on the electroencephalogram (EEG) or in a significantly reduced index of epileptiform activity in 38 out of 112 patients who underwent follow-up EEG examination (i.e. in more than one-third of cases).

Adverse events were registered in 41 patients out of 136 (30.1 %).

Perampanel was discontinued in 15 out of 136 patients (11 %) due to tolerability issues primarily because of psychiatric adverse events (5.9 % from the total number of patients).

The 12-month retention rate in children and adolescents was 78.7 % (107 out of 136 patients).

Conclusion. Perampanel was highly effective in children and adolescents with genetic and structural focal epilepsy. The drug has a convenient once-daily dosing schedule with slow titration and is well tolerated by patients during long-term therapy. Our results demonstrate that perampanel is also effective in children below 12 years of age, even at a dose of 2–4 mg/day; it is well tolerated and is comfortable for use. Its efficacy and tolerability did not differ significantly between children and adolescents. Our findings suggest that perampanel is highly effective in patients with some forms of genetic epilepsy.

Perampanel should be used not only for drug-resistant epilepsy, but also as the first additional drug in combination therapy for epilepsy, since it is likely to improve treatment efficacy and ensure better tolerability.

Key words: epilepsy, new antiepileptic drug, perampanel, effectiveness and tolerability, in children and adolescents

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkii zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):8–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30.

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, включая появление различных новых методов эффективного лечения резистентных форм

эпилепсии у детей, по-прежнему остается достаточно высокой доля пациентов, которые не являются кандидатами для хирургического лечения и у которых невозможно применение альтернативных методов

(стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета). Резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами (P. Kwan, M.J. Brodie, 2000, 2006). В этих случаях особое значение имеет поиск новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [21, 22]. Еще один подход — рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [5, 10, 21, 22].

Перампанел (Файкомпа®, ООО «Эйсай») — новый АЭП, имеющий принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличающийся от такового других АЭП. Это мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и в гиппокампе. Перампанел — первый и единственный на данный момент АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС)) и опосредованное глутаматом возбуждение в ЦНС. Подобный ингибирующий эффект на рецепторы глутамата приводит к уменьшению нейрональной возбудимости [11, 15].

Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем первичного окисления с последующей глюкуронизацией. Основные метаболиты — глюкозилированный перампанел и различные глюкуронид-конъюгаты. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, также может участвовать CYP3A52. В терапевтической концентрации перампанел не оказывает ингибирующего или индуцирующего влияния на основные изоэнзимы CYP или UGT, однако оказывает слабый ингибирующий эффект на CYP2C8, UGT1A9 и слабый индуцирующий эффект на CYP2B6 и CYP3A4/5. Примерно 2 % перампанела выводятся в неизменном виде с мочой. Пиковая концентрация в плазме достигается через 0,25–2 ч после приема препарата [11, 25, 26].

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела с другими АЭП и препаратами других групп [24, 25]. Мощные индукторы CYP3A4 способны ускорять метаболизм перампанела: фенитоин и окскарбазепин могут увеличивать клиренс препарата примерно в 2 раза, что приводит к снижению среднего показателя площади под кривой (AUC) на 50 %; карбамазепин — примерно в 3 раза, что приводит к снижению средних показателей C_{max} и AUC на 26 и 67 % соответственно,

средний период полувыведения уменьшается до 25 ч, возможно снижение плазменной концентрации перампанела на 2/3 (в исследованиях на здоровых добровольцах); топирамат — примерно на 20 %, что приводит к снижению среднего показателя AUC на 20 %. Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина и вальпроевой кислоты не более чем на 10 %, мидазолама — на 13 %. Клиренс окскарбазепина может уменьшаться на 26 %, при этом средняя плазменная концентрация увеличивалась на 35 % при совместном применении с перампанелом. Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [24, 25].

В связи с тем, что индукторы ферментов печени (фенитоин, окскарбазепин, карбамазепин и в меньшей степени топирамат) могут влиять на фармакокинетику перампанела и изменять (снижать) его концентрацию в крови, для повышения эффективности лечения перампанелом может потребоваться коррекция дозы в зависимости от сопутствующих АЭП. Это очень важно учитывать в связи с тем, что в настоящее время перампанел зарегистрирован как препарат для дополнительной терапии. Согласно инструкции по применению препарата Файкомпа, вальпроевая кислота не влияет на уровень концентрации перампанела, а перампанел снижает уровень концентрации вальпроевой кислоты менее чем на 10 % [2, 3].

Результаты недавно проведенного анализа эффективности и переносимости перампанела в качестве первой дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией, получающих другие АЭП (E. Santamarina и соавт., 2020), с участием 149 пациентов старше 12 лет, которые находились под наблюдением в течение 12 мес после начала применения перампанела, показали, что эффективность перампанела была ниже при комбинации с АЭП — индукторами ферментов печени. Напротив, более высокие показатели эффективности были получены, когда те же дозы перампанела применялись в комбинации с ингибиторами ферментов. Авторы исследования сделали заключение о том, что коррекция дозы перампанела в зависимости от его применения в комбинации с индукторами или ингибиторами ферментов печени может повысить эффективность лечения. Удержание на терапии в течение 12 мес составило 85,2 % пациентов. Важно отметить, что перампанел продемонстрировал сопоставимую переносимость независимо от типа сопутствующих АЭП [28].

Эффективность и переносимость перампанела при резистентных к медикаментозной терапии фокальных приступах была доказана в клинических исследованиях III фазы [12, 15, 17–20, 27]. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что

прием препарата в дозе от 4 до 12 мг/сут достоверно снижает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости. Открытые обсервационные российские и зарубежные исследования, а также исследования длительной терапии тоже продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта [1, 4, 6–8, 23].

Препарат выпускается и доступен в России в форме таблеток, содержащих 2, 4, 6 и 8 мг действующего вещества. Важным преимуществом является прием препарата 1 раз в сутки, вечером, перед сном. Период полувыведения составляет в среднем 105 ч [3], это позволяет принимать препарат 1 раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии).

Прием перампанела следует начинать с дозы 2 мг/сут. Доза может быть увеличена до 4–12 мг/сут в зависимости от клинического ответа и переносимости. Титрация перампанела должна осуществляться с шагом не чаще 2 мг в неделю у пациентов, одновременно принимающих индукторы ферментов печени, и с шагом не чаще 2 мг в 2 нед у пациентов, не принимающих АЭП – индукторы ферментов печени.

Перампанел (Файкомпа®) был одобрен для лечения эпилепсии в США и странах Европы в 2012 г. [15, 17, 30]. В 2013 г. препарат был лицензирован в России для дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. С 29.06.2015 введено новое показание для перампанела: применение в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией [2].

С 7.12.2020 в России перампанел был одобрен для применения у детей в возрасте от 4 лет (с массой тела >30 кг) в политерапии фокальных и вторично-генерализованных приступов и в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией [3].

Международный опыт применения перампанела у детей от 4 лет и подростков. Показания к применению перампанела у детей и подростков были расширены на основании результатов рандомизированных клинических исследований, показавших эффективность и благоприятные параметры переносимости перампанела в этой возрастной группе.

J. E. Pina-Garza и соавт. (2020) опубликовали результаты *post hoc* анализа 6 рандомизированных двойных слепых исследований II и III фазы, оценивающих эффективность и безопасность дополнительной терапии перампанелом (в дозе 2–12 мг/сут) у подростков

в возрасте от 12 до 17 лет с резистентными фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее либо первично-генерализованными тонико-клоническими приступами. В исследование были включены данные, полученные у подростков, участвовавших в клинических исследованиях 304 (NCT00699972), 305 (NCT00699582), 306 (NCT00700310), 335 (NCT01618695), 235 (NCT01161524), 332 (NCT01393743). Параметры оценки эффективности (в зависимости от типа приступов) включали медиану процентного изменения частоты приступов через 28 дней от исходного уровня (от начала приема препарата) и долю пациентов, достигших ремиссии. Параметры оценки безопасности лечения (для всех типов приступов в целом) включали мониторинг связанных с лечением побочных эффектов.

В анализ безопасности терапии были включены 372 пациента подросткового возраста (114 пациентов получали плацебо, 258 – перампанел). Полный анализ данных включал 346 пациентов с фокальными приступами (плацебо – 103 пациента, перампанел – 243), из которых у 125 возникали вторично-генерализованные приступы до начала терапии исследуемым препаратом (на исходном уровне) (плацебо – 37 пациентов, перампанел – 88), и у 22 регистрировались первично-генерализованные тонико-клонические приступы (плацебо – 9 пациентов, перампанел – 13). По сравнению с плацебо при приеме перампанела в дозах 8 и 12 мг/сут было получено более высокое значение медианы редукции частоты приступов через 28 дней лечения для фокальных приступов (18,0 % против 35,9 и 53,8 %; $p < 0,01$) и для вторично-генерализованных приступов (24,4 % против 72,8 % ($p < 0,01$) и 57,8 % ($p < 0,01$)), а также зарегистрирована большая доля пациентов, достигших ремиссии (фокальные приступы: 7,8 % против 13,2 и 11,8 % (статистически незначимо); вторично-генерализованные приступы: 8,1 % против 40,7 % ($p < 0,001$) и 41,7 % ($p < 0,01$)). В отношении первично-генерализованных тонико-клонических приступов по сравнению с плацебо перампанел в дозе 8 мг/сут также ассоциировался с более высоким показателем медианы редукции частоты приступов через 28 дней (29,8 % – плацебо, 88,0 % – перампанел) и большей долей пациентов, достигших ремиссии (11,1 % против 23,1 % соответственно). Связанные с лечением побочные эффекты были зарегистрированы у 76 (66,7 %) пациентов, получавших плацебо, и у 192 (74,4 %) пациентов, получавших перампанел (наиболее частые побочные эффекты: головокружение, сонливость, головная боль и назофарингит). Серьезные связанные с лечением побочные эффекты зарегистрированы у 5 (4,4 %) пациентов, получавших плацебо, и у 11 (4,3 %) пациентов, получавших перампанел.

Результаты анализа показали, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и в целом хорошо переносится у пациентов подросткового возраста

с фокальными, вторично-генерализованными приступами или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами и представляет собой перспективный метод лечения у подростков с неконтролируемыми приступами [26].

В 2020 г. были опубликованы результаты исследования 311 (NCT02849626) — глобального открытого многоцентрового несравнительного исследования, оценивающего безопасность, переносимость, фармакокинетику и соотношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров при однократном в сутки применении оральной суспензии перампанела в дополнительной терапии у пациентов детского возраста (от 4 до <12 лет) с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы или без нее или генерализованными тонико-клоническими приступами [13]. Основное исследование 311 включало 4-недельный период до начала терапии перампанелом (скрининг/исходный уровень) с последующим 23-недельным периодом терапии (11-недельная титрация; 12-недельная фаза поддерживающей терапии) и 4-недельный период катамнестического наблюдения. Конечные точки (основные параметры оценки) включали оценку безопасности/переносимости (первичная конечная точка), средний процент изменения частоты приступов за 28 дней (период терапии) по сравнению с исходным уровнем и долю респондеров со снижением частоты приступов не менее чем на 50 %, а также долю пациентов, достигших ремиссии (период поддерживающей терапии). Пациенты были стратифицированы по возрасту (от 4 до <7; от 7 до <12 лет) и в зависимости от сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. В исследование было включено 180 пациентов (с фокальными приступами — 149; с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы — 54; с генерализованными тонико-клоническими приступами — 31). Основное исследование завершили 146 (81 %) пациентов. Наиболее частой причиной выбывания из исследования были побочные эффекты ($n = 14$ (8 %)). Средняя суточная доза перампанела составила $7,0 (\pm 2,6)$ мг/сут, средняя продолжительность приема перампанела — $22,9 (\pm 2,0)$ нед. Общая частота встречаемости связанных с лечением побочных эффектов (89 %) была сходной у пациентов с фокальными приступами (без фокальных приступов с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы или с ними) и генерализованными тонико-клоническими приступами.

Наиболее частые связанные с лечением побочные эффекты включали сонливость (26 %) и назофарингит

(19 %). На фоне лечения отсутствовали клинически значимые изменения когнитивных функций, лабораторных показателей, показателей электрокардиограммы и жизненно важных функций. Средний процент редукции частоты приступов через 28 дней от начала лечения составил: 40 % (фокальные приступы), 59 % (фокальные приступы с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы) и 69 % (генерализованные тонико-клонические приступы). Доля респондеров с 50 % снижением частоты приступов и доля пациентов, достигших ремиссии, составили: фокальные приступы — 47 и 12 %; фокальные приступы с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы — 65 и 19 %; генерализованные тонико-клонические приступы — 64 и 55 % соответственно. Улучшение терапевтического ответа/уменьшение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем не зависели от возраста и сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. Результаты основного исследования 311 показали, что дополнительная терапия перампанелом в суспензии для перорального применения безопасна, хорошо переносится и эффективна у детей от 4 до <12 лет с фокальными приступами (без фокальных приступов с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы или с ними) или генерализованными тонико-клоническими приступами [13].

Биоэквивалентность таблетированной формы и суспензии перампанела подтверждена в ходе клинического исследования 048 фазы I (N. Getzoff, 2016) [14].

Так как показания к применению перампанела у пациентов от 4 лет были расширены недавно, пока опубликовано мало исследований, посвященных эффективности перампанела у детей в условиях реальной клинической практики.

A. Viro и соавт. в 2015 г. провели неспонсируемое обсервационное ретроспективное исследование с участием 8 центров Европы. Исследуемая популяция включала 58 пациентов (средний возраст — 10,5 года; диапазон: 2–17 лет*) с различными резистентными к медикаментозной терапии формами эпилепсии, классифицированными как фокальные эпилепсии ($n = 36$), неклассифицируемая генерализованная эпилепсия ($n = 12$), синдром Леннокса—Гастро ($n = 5$), синдром Веста ($n = 3$) и синдром Драве ($n = 2$). Доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов более чем на 50 %) через первые 3 мес лечения составила 31 % (18 из 58 пациентов) в общей группе. Полный контроль над приступами был достигнут у 5 (9 %) пациентов. Агравация эпилептических приступов отмечена в 5 (9 %) случаях. Наиболее часто

*Препарат Файкомпа® одобрен к применению в России у детей с 4 лет при фокальной эпилепсии и с 7 лет при генерализованных тонико-клонических приступах при идиопатической генерализованной эпилепсии.

встречающиеся побочные эффекты включали снижение уровня активности или усталость ($n = 16$) и поведенческие нарушения ($n = 14$). Результат исследования продемонстрировал эффективность перампанела у детей и подростков с фармакорезистентной эпилепсией при достаточно хорошей переносимости лечения [9].

Целью недавно проведенного в Корее многоцентрового исследования «Real-Life Effectiveness and Tolerability of Perampanel in Pediatric Patients Aged 4 Years or Older with Epilepsy» (S.K. Hwang и соавт., 2020) было определение эффективности и переносимости длительного лечения перампанелом в политерапии у детей с эпилепсией в возрасте с 4 лет и старше в условиях реальной клинической практики, а также выявление факторов, влияющих на терапевтический ответ. Проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование с участием эпилептологических центров для детей при 4 национальных университетах Кореи. В исследование было включено 220 детей, подростков и молодых взрослых (117 – мужского пола, 103 – женского пола) в возрасте от 4 до 20 лет. Выделены 2 группы пациентов: 4–16 лет ($n = 119$) и 17–20 лет ($n = 91$). У большинства пациентов (84 %) диагностированы резистентные формы эпилепсии. Продолжительность терапии перампанелом составила в среднем $11,5 \pm 6,9$ мес. Стартовая доза перампанела составила $2,0 \pm 0,2$ мг/сут; терапевтическая доза – $5,5 \pm 2,8$ мг/сут. Доля пациентов с высоким эффектом лечения составила 43,6 % (без существенных различий в 2 группах), ремиссия достигнута у 17,7 %. По результатам исследования авторы выделили факторы, определяющие хороший терапевтический ответ на перампанел у детей: 1) нормальный интеллект; 2) небольшое число сопутствующих АЭП; 3) низкая частота приступов до начала лечения перампанелом. Побочные эффекты выявлены у 88 (40 %) пациентов, возникли на фоне применения дозы $5,3 \pm 3,2$ мг/сут; почти во всех случаях были легкими и прошли при снижении дозы или отмене перампанела. Среди чаще встречающихся побочных эффектов отмечены сонливость (наиболее часто), головокружение, атаксия, агрессия, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, тошнота и рвота. Перампанел был отменен у 29,5 % пациентов, и показатель отмены в связи с побочными эффектами был выше в старшей возрастной группе. Сонливость чаще встречалась у детей, чем у подростков и взрослых, и в целом была наиболее частым побочным эффектом. Далее по частоте встречаемости следовали головокружение, атаксия, агрессия, гнев, злость, раздражительность, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, ухудшение когнитивных функций, тошнота и рвота. Зарегистрирован 1 случай суицидальной попытки у пациентки 16 лет (ранее у данной больной не было суицидальных попыток,

однако ранее она была консультирована психиатром, страдала тревожным расстройством и нарушением импульсивного контроля). Показатель удержания на терапии через 3, 6 и 12 мес составил 85,0; 71,8 и 50,5 % соответственно. Авторы сделали выводы, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и хорошо переносится у пациентов с эпилепсией в возрасте от 4 лет и старше. Раннее назначение перампанела может улучшить течение эпилепсии и качество жизни пациентов [16].

С учетом того, что опубликованные данные по применению перампанела в российской популяции детей ограничены, представляем наш опыт применения перампанела у детей и подростков в условиях реальной клинической практики в Институте детской неврологии и эпилепсии (ИДНЭ) им. Свт. Луки.

Целью нашей работы был ретроспективный анализ эффективности и переносимости перампанела у детей (4–11 лет) и подростков (12–18 лет) с эпилепсией, которые находились под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 136 пациентов (4–18 лет; 75 – мужского пола и 61 – женского пола), получавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в нашем Институте. Пациенты были разделены на 2 группы: дети (4–11 лет; $n = 105$) – группа I; подростки (12–18 лет; $n = 31$) – группа II.

Критерии включения в анализ данных: верифицированный диагноз эпилепсии; возраст от 4 лет и масса тела >30 кг; регулярное посещение врача с проведением обследований; регулярный прием АЭП. Мы включали в анализ пациентов с фокальными формами эпилепсии любой этиологии с фокальными и вторично-генерализованными (билатеральными судорожными) приступами (с 4 лет с массой тела >30 кг), а также пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией в возрасте 7 лет и старше с первично-генерализованными приступами, которые получали перампанел и регулярно находились под нашим наблюдением.

Критерии исключения: недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катamnезе; нерегулярный прием АЭП; возраст <4 лет или масса тела <30 кг (для фокальных форм эпилепсии); возраст <7 лет для пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций),

продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (Нейроскоп 5.4 («Биола»); ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03, модификация 11 («Медиком», Россия)). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания-закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высококоразрешающей МРТ (3 Т по эпилептологической программе) – по показаниям.

Также по показаниям проводились генетические исследования, включая панель генов «Наследственные эпилепсии», полное секвенирование экзома, полное секвенирование генома, хромосомный микроматричный анализ. Генетические анализы проводились в лабораториях «Геномед» и «Генетико». При выявлении нарушений пациенты были консультированы генетиком.

Для исключения побочных эффектов терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении перампанела в комбинированной терапии в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии.

Эффективность перампанела оценивали по влиянию на частоту приступов: доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 100 % (ремиссия), на 75 %, на 50 %, на 25 %. Основными параметрами оценки эффективности были доля пациентов, достигших ремиссии (клиническая ремиссия – отсутствие приступов; клинико-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)), и доля пациентов-респондеров, ответивших на терапию – снижение частоты приступов на 50 % и более. Показатель высокой эффективности лечения суммировал долю пациентов со снижением частоты приступов на 50 % и более и долю пациентов, достигших ремиссии. Редукция частоты приступов менее чем на 50 % рассматривалась как низкая эффективность лечения. Также оценивалась доля пациентов с агравацией приступов.

Показателями переносимости терапии были доля пациентов, у которых возникли связанные с лечением перампанелом побочные эффекты, и доля пациентов

с серьезными побочными эффектами, ставшими причиной отмены препарата. Оценивались частота встречаемости и значимость отдельных побочных эффектов.

Показателями, оценивающими как эффективность, так и переносимость терапии, были доля пациентов, продолжающих терапию в настоящее время, и показатель удержания на терапии перампанелом через 6 и 12 мес.

Характеристика группы I (дети от 4 лет до 11 лет 11 мес).

Группа пациентов детского возраста включала 105 детей от 4 лет до 11 лет 11 мес, принимавших перампанел, из них 60 пациентов мужского пола, 45 – женского пола. Возраст на начало терапии перампанелом составил от 4 до 11 лет; средний возраст – 5,7 года. Пациенты находились под наблюдением после начала приема перампанела не менее 6 мес.

Распределение по форме и этиологии эпилепсии.

У пациентов детского возраста (группа I) были диагностированы следующие формы эпилепсии (см. приложение): структурная фокальная эпилепсия – 42 пациента; генетическая и предположительно генетическая эпилепсия – 48 пациентов (из них предположительно генетические эпилепсии, с неустановленной этиологией – 11, генетические эпилепсии с верифицированной этиологией – 37 пациентов); идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – 3 пациента; эпилепсия неустановленной этиологии – 12 пациентов (при проведении высококоразрешающей МРТ и расширенных генетических исследований этиология не была установлена).

Все пациенты получали перампанел в политерапии ($n = 105$). В большинстве случаев – в комбинации из 3 АЭП ($n = 67$; 63,8 %), 38 (36,2 %) пациентов получали перампанел в комбинации из 2 АЭП.

Сопутствующая терапия. В качестве сопутствующих препаратов (с учетом возможности различных комбинаций АЭП у одного больного) наиболее часто применялся вальпроат (89 пациентов), далее по частоте применения: леветирацетам (54 пациентов, в сочетании с вальпроатом – 23); топирамат (47 пациентов, в сочетании с вальпроатом – 25), окскарбазепин (34 пациента), карбамазепин (21 пациент), зонисамид (17 пациентов), этосуксимид (15, в большинстве случаев в сочетании с вальпроатом – в 11 случаях). Реже применялись вигабатрин (4 пациента), клобазам (3 пациента), фенобарбитал и другие барбитураты (3 пациента), сульгиам (4 пациента; из них у 2 – в сочетании с вальпроатом), фелбамат – 1. Пятьдесят три пациента за время приема перампанела получали различные комбинации АЭП из 2 и 3 препаратов в сочетании с перампанелом.

Наиболее эффективными комбинациями (при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов)

были сочетание перампанела с вальпроатом, сочетание перампанела с окскарбазепином (особенно при разных видах фокальных приступов, включая тонические приступы), с вальпроатом в сочетании с этосуксимидом (особенно при атипичных абсансах и миоклонических приступах, также в сочетании с билатеральными судорожными приступами) или сульгиамом, с вальпроатом в сочетании с вигабатрином (при эпилептических спазмах), с вальпроатом в сочетании с клобазамом, а также сочетание перампанела с окскарбазепином/карбамазепином (при фокальных приступах), с вальпроатом в сочетании с леветирацетамом (эпилептические спазмы, тонические аксиальные, гиперкинетические приступы). У 1 пациента была эффективной комбинация: перампанел + вигабатрин + леветирацетам (последствия перинатального поражения ЦНС, структурная фокальная эпилепсия, приступы: серийные тонические, асимметричные эпилептические спазмы).

Перампанел применялся в дозе от 2 до 8 мг в зависимости от возраста и сопутствующей терапии: в дозе 8 мг — у 29 пациентов, 6 мг — у 25 пациентов. Около половины пациентов получали препарат в низкой дозе: 4 мг — 46 пациентов, 2 мг — 5 пациентов.

Среди пациентов, получавших перампанел в низкой дозе (2–4 мг), в 3 случаях доза не была увеличена в связи с плохой переносимостью: в 1 случае — развитие психоза; в 1 случае — выраженные нарушения поведения (частые истерики, дефицит внимания) и речи; в 1 случае — тошнота, рвота, усиление атаксии. В 1 случае доза не увеличивалась из-за возникновения аггравации. В 1 случае при повышении дозы (с 2 до 4 мг) было отмечено учащение приступов и утрата кратковременного первоначального хорошего эффекта. В 3 случаях доза была невысокой в связи с возрастом пациентов. У остальных 43 пациентов низкая доза была эффективной и не повышалась в связи с прекращением приступов.

Во всех случаях мы проводили медленную титрацию (увеличение дозы по 2 мг каждые 2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь.

Характеристика группы II (подростки от 12 до 18 лет).

Группа пациентов подросткового возраста включала 31 пациента (от 12 до 18 лет), из них 15 пациентов мужского пола, 16 — женского пола. Возраст (на начало терапии перампанелом) составил от 12 до 18 лет; средний возраст — 14,5 года. Пациенты находились под наблюдением после начала приема перампанела >6 мес. В настоящее время период катамнестического наблюдения составляет от 1 до 6 лет.

Распределение по форме и этиологии эпилепсии.

У пациентов подросткового возраста (группа II) были диагностированы следующие формы эпилепсии

(см. приложение): структурная фокальная эпилепсия — 18 пациентов; генетическая и предположительно генетическая эпилепсия — 13 пациентов (из них генетические формы эпилепсии с верифицированной этиологией — 9 пациентов; предположительно генетические эпилепсии (с предполагаемой, но не доказанной этиологией) — 2 пациента; предположительно генетические эпилепсии (с неустановленной этиологией) — 2 пациента).

Все пациенты подросткового возраста получали перампанел в политерапии ($n = 31$); в большинстве случаев — в комбинации из 3 АЭП ($n = 17$); 13 пациентов получали перампанел в комбинации из 2 АЭП. Одна пациентка (С., с диагнозом болезни Лафоры) получала комбинацию из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут).

В качестве сопутствующих препаратов наиболее часто применялись следующие АЭП (с учетом различных комбинаций терапии): вальпроат (22 пациента); окскарбазепин (11 пациентов); топирамат (11 пациентов); леветирацетам (8 пациентов); руфинамид (5 пациентов*); зонисамид (4 пациента); карбамазепин (3 пациента), ламотриджин (3 пациента); этосуксимид (2 пациента). Реже применялись сульгиам (1 пациент), вигабатрин (1 пациент). Девять пациентов за время приема перампанела получали различные комбинации АЭП из 2 и 3 препаратов в сочетании с перампанелом.

Наиболее эффективными комбинациями (при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов) были сочетание перампанела с вальпроатом (также и в комбинации из 3 препаратов: в сочетании с карбамазепином, топираматом, леветирацетамом), сочетание перампанела с окскарбазепином (особенно при разных видах фокальных приступов, включая тонические приступы, в том числе у 1 пациентки с хромосомопатией) и карбамазепином (в сочетании с вальпроатом — в комбинации из 3 АЭП), с леветирацетамом (в 1 случае в комбинации с вальпроатом и в 1 — в комбинации с окскарбазепином), с вальпроатом в сочетании с этосуксимидом (при сочетании атипичных абсансов, миоклонических приступов и билатеральных судорожных приступов), с вальпроатом в сочетании с вигабатрином (при эпилептических спазмах), с вальпроатом в сочетании с леветирацетамом (при эпилептических спазмах, тонических аксиальных, гиперкинетических приступах). У 1 пациента с предположительно генетической эпилепсией с фенокопией синдрома Леннокса—Гасто была эффективной следующая комбинация: перампанел + сульгиам + ламотриджин. Одна пациентка (С., с диагнозом болезни Лафоры) получала комбинацию

*Руфинамид был назначен для терапии эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса—Гасто.

из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут), терапия значительно улучшала состояние данной больной.

Перампанел применялся в дозе от 4 до 12 мг. Большинство пациентов получали перампанел в дозе 8 мг ($n = 12$); в дозе 6 мг – 6 пациентов, 10 мг – 4 пациента, 12 мг – 3 пациента, 4 мг – 6 пациента. Из 6 пациентов, получавших перампанел в низкой дозе (4 мг), доза не была увеличена: в связи с плохой переносимостью в 1 случае – выраженная сонливость и агрессия; в 1 случае – из-за возникновения аггравации (учащения приступов); в связи с наступлением ремиссии (прекращением приступов) – у 4 пациентов.

Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в инструкции по применению (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь.

Результаты

Эффективность терапии. Группа I: у детей (4–11 лет; $n = 105$) ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, эффективность ≥ 50 % – у 55 (52,4 %) пациентов, снижение частоты приступов < 50 % или отсутствие эффекта – у 17 (16,2 %) пациентов, аггравация приступов – у 4 (3,8 %) (табл. 1, 2).

Таблица 1. Уменьшение частоты приступов при приеме перампанела у детей с эпилепсией (от 4 лет до 11 лет 11 мес, $n = 105$)

Table 1. Reduced frequency of seizures in response to perampanel in children with epilepsy (aged 4 years to 11 years 11 months, $n = 105$)

Уменьшение частоты приступов Reduced frequency of seizures	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
100 % (ремиссия приступов) 100% (seizure remission)	29 (27,6)
≥ 75 %	20 (19,0)
≥ 50 %	35 (33,3)
≥ 25 %	12 (11,5)
Без эффекта (≤ 25 %) No effect (≤ 25 %)	5 (4,8)
Аггравация Aggravation	4 (3,8)

По субъективной оценке родителей в 23 случаях на фоне уменьшения частоты приступов у детей было отмечено улучшение развития, приобретение новых навыков (из 67 детей с когнитивными нарушениями –

у 34 %). У 8 детей, ранее страдавших нарушением ночного сна (трудности засыпания, беспокойный сон, частые пробуждения), по субъективной оценке родителей было отмечено улучшение сна.

Таблица 2. Эффективность перампанела у детей с эпилепсией (от 4 лет до 11 лет 11 мес, $n = 105$)

Table 2. Efficacy of perampanel in children with epilepsy (aged 4 years to 11 years 11 months, $n = 105$)

Эффективность Efficacy	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Ремиссия приступов Seizure remission	29 (27,6)
Эффективность ≥ 50 % Efficacy ≥ 50 %	55 (52,4)
Без существенного эффекта ≤ 50 % No significant effect ≤ 50 %	17 (16,2)
Аггравация Aggravation	4 (3,8)

Таким образом, в целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) пациентов из 105.

Ремиссия приступов при введении перампанела была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, в 7 случаях прекращение приступов было временным (от 1 мес до 1,5 года). Следует учитывать, что во всех случаях перампанел применялся у пациентов, резистентных к терапии, и в прошлом у этих пациентов ранее не было столь длительных межприступных промежутков.

Длительность межприступного интервала 1 мес – 1 случай: пациент П. Диагноз: генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *PING*, с миоклоническими абсансами, ночными тоническими и билатеральными судорожными приступами. Далее приступы возобновились, но их частота уменьшилась более чем на 50 % по сравнению с исходной. В 11 лет при введении перампанела в сочетании с этосуксимидом и вальпроатом у пациента с ранее ежедневными частыми приступами был достигнут очень хороший эффект (приступов не было больше месяца), но при повышении дозы перампанела до 6 мг и снижении дозы этосуксимидом (в связи с невозможностью приобрести препарат) приступы возобновились. В настоящее время пациент продолжает принимать перампанел более 2 лет, сохраняется эффективность лечения со снижением частоты приступов > 50 %.

Длительность межприступного интервала 4 мес – 1 случай: пациент Ч. Диагноз: последствия перинатальной энцефалопатии, структурная фокальная

эпилепсия; приступы: билатеральные тонические, одиночные и серийные, ассоциированные со сном, резистентные к терапии. Перампанел был введен в возрасте 8 лет в дозе 8 мг в сочетании с вигабатрином. Наступила ремиссия в течение 4 мес, далее приступы возобновились, но их частота уменьшилась более чем на 75 % по сравнению с исходной; в настоящее время ребенок продолжает принимать перампанел >3 лет. Особенностью данного случая является выраженное улучшение развития, повышение активности пациента и нормализация сна при введении перампанела, что привело к значительному повышению качества жизни семьи. Со слов родителей, на фоне приема перампанела и уменьшения частоты приступов у ребенка улучшился аппетит, он стал прибавлять в массе, отмечено улучшение двигательного и речевого развития, исчезла ранее очень выраженная дневная сонливость, нормализовался режим сна.

Ремиссия длительностью >6 мес достигнута в 22 случаях. Из них у 15 пациентов ремиссия сохраняется >1 года. В том числе стойкая и длительная ремиссия приступов со значительным улучшением показателей ЭЭГ была достигнута у пациента К., 8 лет, с диагнозом: структурная фокальная затылочная эпилепсия. Этиология: мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) (тип аномалии, ранее наиболее часто описываемой как фокальная кортикальная дисплазия (ФКД)) в задневисочно-затылочной области слева. Приступы: сенсорные зрительные, версивные, фокальные атонические (иктальные синкопы). После введения перампанела в дозе 6 мг в сочетании с вальпроатом полностью прекратились многократные в день, ежедневные приступы. В дальнейшем отмечено улучшение картины ЭЭГ. На данный момент длительность ремиссии >2 лет при хорошей переносимости терапии. В настоящее время пациент продолжает принимать перампанел.

Эффективность терапии в виде уменьшения частоты приступов более чем на 50 % была отмечена у 55 (52,4 %) детей, при этом наблюдалось существенное уменьшение как частоты, так и тяжести приступов. В 17 из этих случаев терапевтический эффект был временным, и в дальнейшем частота приступов вернулась к прежнему показателю.

Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) пациентов из 105.

Улучшение развития (в сочетании с уменьшением частоты приступов) отмечено в 23 случаях. Улучшение и нормализация сна — у 8 пациентов, улучшение аппетита, набор массы тела — у 5 пациентов.

У 17 (16,2 %) пациентов значимого эффекта достигнуто не было (без эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50 %).

В целом, несмотря на отсутствие выраженного эффекта, 8 из этих пациентов продолжают принимать перампанел в настоящее время и принимают препарат >1 года, так как родители отмечают некоторое уменьшение тяжести приступов и улучшение общего состояния ребенка на фоне приема перампанела.

В 1 случае невозможно было объективно оценить эффект терапии в связи с редкими приступами и небольшой длительностью приема (препарат был быстро отменен в связи с возникновением побочных эффектов).

У пациентки А.К. (диагноз: идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами; приступы в виде атипичных абсансов) в возрасте 11 лет при введении перампанела в дозе 4 мг/сут и снижении дозы леветирацетама через неделю терапии перампанелом отмечено развитие психоза. При замене перампанела на клозапам психические нарушения регрессировали.

Ухудшение (аггравация) приступов при введении перампанела было отмечено у 4 (3,8 %) пациентов, в том числе в 1 случае при структурной эпилепсии, в 2 — при предположительно генетической эпилепсии (приступы эпилептических спазмов), и у 1 пациента с синдромом Драве (пациент М.) было отмечено учащение приступов. Из них в 1 случае (пациент А.М., 4 года, с предположительно генетической эпилепсией неустановленной этиологии, приступы по типу эпилептических спазмов) перампанел вводился в дозе 4 мг на фоне снижения гормонов, в условиях стационара в течение нескольких недель — без эффекта; отмеченное ухудшение, вероятно, было связано со снижением гормонов. Таким образом, этот случай нельзя рассматривать как проявление истинной аггравации.

Эффективность терапии по данным ЭЭГ оценивалась не во всех случаях. В 35 случаях ЭЭГ не проводилось для оценки эффекта за период приема препарата в связи с небольшой длительностью приема или по другим причинам. Значимое улучшение на ЭЭГ (исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ или значительная редукция индекса эпилептиформной активности) было отмечено в 32 случаях.

Прием перампанела не оказал значимого эффекта на ЭЭГ в 39 случаях. В 2 случаях ЭЭГ не проводилось в период ремиссии длительностью 4 мес и в период существенного улучшения длительностью несколько месяцев. В дальнейшем, когда частота приступов вернулась к исходной, — ЭЭГ без улучшения.

Значимого ухудшения на ЭЭГ зарегистрировано не было ни в одном из случаев.

Группа II (подростки от 12 до 18 лет). Показатели уменьшения частоты приступов при приеме перампанела и эффективности перампанела в группе II приведены в табл. 3, 4.

У подростков ($n = 31$) ремиссия приступов была достигнута в 9 (29 %) случаях, эффективность ≥ 50 % —

у 15 (48,4 %) пациентов, снижение частоты приступов <50 % или отсутствие эффекта – у 6 (19,4 %), аггравация приступов – у 1 (3,2 %) пациента.

Таблица 3. Уменьшение частоты приступов при приеме перампанела у подростков с эпилепсией (12–18 лет, n = 31)

Table 3. Reduced frequency of seizures in response to perampanel in adolescents with epilepsy (aged 12–18 years, n = 31)

Уменьшение частоты приступов Reduced frequency of seizures	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
100 % (ремиссия приступов) 100% (seizure remission)	9 (29,0)
≥75 %	5 (16,1)
≥50 %	10 (32,3)
≥25 %	4 (12,9)
Без эффекта (≤25 %) No effect (≤25 %)	2 (6,5)
Аггравация Aggravation	1 (3,2)

Таблица 4. Эффективность перампанела у подростков с эпилепсией (12–18 лет, n = 31)

Table 4. Efficacy of perampanel in adolescents with epilepsy (aged 12–18 years, n = 31)

Эффективность Efficacy	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Ремиссия приступов Seizure remission	9 (29,0)
Эффективность ≥50 % Efficacy ≥50 %	15 (48,4)
Без существенного эффекта ≤50 % No significant effect ≤50 %	6 (19,4)
Аггравация Aggravation	1 (3,2)

Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) пациентов из 31.

Ремиссия приступов на фоне приема перампанела была зарегистрирована в 9 (29 %) случаях у пациентов с ранее резистентными к медикаментозной терапии приступами (3 – структурная и 6 – генетическая и предположительно генетические эпилепсия). Уменьшение частоты приступов на 50 % и более достигнуто у 15 (48,4 %) пациентов. В 5 случаях прекращение приступов было временным (от 1–3 мес до 1,5 года). В 2 случаях у пациентов с приступами нескольких типов была достигнута ремиссия судорожных приступов

(наиболее тяжелых и травматичных для пациента) при сохранении приступов другого типа (в 1 случае сохранялись одиночные миоклонические абсансы и в 1 – эпилептический миоклонус век). Следует учитывать, что во всех этих случаях перампанел применялся у пациентов, резистентных к терапии, и в большинстве случаев у этих пациентов ранее не было столь длительных межприступных промежутков.

В 1 случае длительность межприступного интервала составила 1 мес – у пациентки О. Диагноз: структурная фокальная эпилепсия. Этиология эпилепсии – структурная: фокальная кортикальная дисплазия 2-го типа теменной доли (дна борозды в области правого прекунеуса); приступы: аура (головокружение, ощущение неустойчивости) – билатеральный судорожный приступ. Ранее у данной пациентки никогда не было столь длительных межприступных интервалов. Однако одновременно с прекращением приступов сформировались ранее отсутствующие психические нарушения (агрессия, неадекватное поведение), расцененные в рамках синдрома насильственной нормализации Ландольта, и перампанел был отменен.

В 1 случае длительность межприступного интервала составила 2 мес – у пациента Р. с ранее ежедневными приступами. Диагноз: структурная и предположительно генетическая эпилепсия с приступами по типу эпилептических спазмов, серийными и одиночными, тоническими, миоклоническими. Этиология: двусторонняя полимикрогирия. В дальнейшем приступы возобновились, но их частота уменьшилась по сравнению с исходной более чем на 50 %.

В 1 случае (пациент Г., диагноз: предположительно генетическая эпилепсия с билатеральными судорожными приступами и статусом миоклонических абсансов, предполагается роль мутации в гене *GABRB3*) была достигнута ремиссия судорожных приступов длительностью >1 года и отсутствовали статусы абсансов на фоне приема комбинации вальпроата и перампанела. Сохранялись одиночные абсансы (ежедневно). Рецидив судорожного приступа возник через год после самостоятельной отмены пациентом перампанела (не принимал препарат в течение 6 дней). После возобновления приема перампанела судорожные приступы отсутствуют до настоящего времени, и к моменту написания статьи пациент принимает перампанел >6 лет.

У 1 пациентки (Г., диагноз: синдром Драве, вызванный мутацией в гене *SCN1A*) при введении перампанела была достигнута ремиссия билатеральных судорожных приступов >6 мес, в том числе в период лихорадки (сохранялся эпилептический миоклонус век).

У пациентки Т., 15 лет, с микроделеционным синдромом 16p11.2. и генетической фокальной эпилепсией (приступы фокальные версивные, с остановкой активности, билатеральные судорожные, миоклонические,

короткие тонические) на фоне приема перампанела был достигнут очень хороший эффект, в течение 6 мес сохранялась ремиссия приступов, далее отмечены редкие приступы (уменьшение частоты приступов >75 %). До введения перампанела приступы у данной пациентки возникали несколько раз в день.

Уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % было отмечено у 15 (48,4 %) пациентов. Наблюдалось существенное уменьшение как частоты, так и тяжести приступов. В 1 из этих случаев терапевтический эффект был временным, и в дальнейшем частота приступов вернулась к предыдущему показателю.

Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) пациентов из 31.

Существенного эффекта не было достигнуто в 6 случаях, при этом частота приступов уменьшилась на 25 % у 4 пациентов, и в 2 случаях уменьшения частоты приступов не отмечалось.

Об ухудшении (аггравации) при введении перампанела сообщалось в 1 случае, однако мы считаем, что этот случай нельзя расценивать как проявление истинной аггравации. Пациент С. (структурная фокальная эпилепсия; ФКД в сочетании с мутацией в гене *DEPDC5*, унаследованной от отца) получал перампанел в течение 1 мес в дозе 4 мг/сут в сочетании с вальпроатом и карбамазепином. В дальнейшем при отмене перампанела состояние не улучшилось. Таким образом, имела место ложная аггравация (ухудшение в естественном течении заболевания). В дальнейшем мы рассматриваем возможность пробного повторного введения перампанела.

Эффективность терапии по данным ЭЭГ оценивалась не во всех случаях. В 10 случаях ЭЭГ не проводилось для оценки эффекта за период приема препарата в связи с небольшой длительностью приема или по другим причинам. Значимое улучшение на ЭЭГ (исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ или значительная редукция индекса эпилептиформной активности) было отмечено в 16 случаях.

У пациентки Ш. (диагноз: генетическая генерализованная эпилепсия с приступами в виде эпилептического миоклонуса век и билатеральными судорожными приступами; этиология: микроделеция 2q23.3, включая ген *SACNB4*) перампанел был назначен врачом по месту жительства с целью достижения положительного эффекта на ЭЭГ, так как пациентка находилась в длительной ремиссии на фоне приема вальпроата. После 1 мес приема препарата на ЭЭГ было зарегистрировано выраженное улучшение, однако препарат был отменен в связи с выраженными психическими, неврологическими и поведенческими побочными эффектами: усилилась дизартрия, агрессия, отмечалась выраженная сонливость.

Без эффекта по данным ЭЭГ — 5 случаев. Ухудшение по данным ЭЭГ не было зарегистрировано ни в одном из случаев.

В целом препарат был отменен в связи с проблемами недостаточной эффективности у 6 пациентов; отмена из-за инициальной неэффективности — у 3 пациентов (в том числе у 1 пациента с синдромом Драве и у 1 — с ФКД); утрата временного положительного эффекта отмечена у 3 пациентов.

Переносимость терапии. Группа I: у детей (4–11 лет; $n = 105$) переносимость расценивалась как хорошая, побочные эффекты отсутствовали у 73 пациентов. Побочные эффекты зарегистрированы у 32 (30,5 %) пациентов.

Наиболее частые побочные эффекты (у многих пациентов сочеталось несколько из указанных нарушений): сонливость — 26 случаев, мышечная гипотония — 23, нарушение аппетита, отказ от еды — 16, общая вялость, слабость — 8, атаксия — 6, психомоторное возбуждение — 5, проявления психоза — 1, агрессия — 5, тревожность — 1, ухудшение поведения — 5, чередование заторможенности и гиперактивности — 1, нарушение сна — 4, истерики — 1, проявления гастроэзофагеального рефлюкса, отрыжка — 1, тошнота — 2, прекращение спонтанной речи — 1 (пациентка с мутацией в гене *PCDH19*; ранее девочка говорила; после отмены препарата речь улучшилась).

Хотелось бы обратить внимание на такой побочный эффект как снижение мышечного тонуса (мышечная гипотония), который мы отметили у 23 детей (выраженная гипотония — 5 случаев, транзиторные нарушения — 1 случай). Это редкая ситуация, когда побочный эффект может быть желательным. Снижение мышечного тонуса было желательным эффектом в 3 случаях, так как отмечалось снижение спастического гипертонуса у детей с детским церебральным параличом.

Снижение аппетита также может быть желательным побочным эффектом при избыточной массе тела, однако представляет важную проблему у детей с низкой массой тела. Однако снижение массы тела не было причиной отмены среди наблюдаемых нами пациентов.

Проявления гастроэзофагеального рефлюкса, отрыжка и тошнота отмечены у 1 пациента. Однако эти симптомы появились при введении перампанела у пациента, ранее принимавшего этосуксимид, и прошли при отмене этосуксимида. Таким образом, данные проявления могут быть связаны с этосуксимидам, а не с перампанелом, несмотря на то что появились лишь на фоне применения комбинированной терапии.

Хотя чаще всего встречалась сонливость, этот побочный эффект нечасто становился причиной отмены. В связи с тем, что преимуществом перампанела является однократный прием в сутки, мы рекомендовали

как можно более поздний прием препарата перед сном; это решало проблему в тех случаях, когда сонливость отмечалась уже после приема препарата.

Интересно, что в некоторых случаях сонливость также можно считать желательным побочным эффектом. В 8 случаях родители сообщили о нормализации сна на фоне приема перампанела у детей, ранее страдавших нарушением ночного сна.

В целом препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 10 (9,5 %) пациентов. В 5 случаях причиной отмены становились психические, поведенческие нарушения (4,7 % от общего числа детей), еще в 5 – выраженная вялость, сонливость, атаксия. В том числе в 1 случае (<1 % от общего числа пациентов) зарегистрирован эпизод психоза: у пациентки А. К. (диагноз: идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами; приступы в виде атипичных абсансов) в возрасте 11 лет при введении перампанела в дозе 4 мг/сут и снижении дозы леветирацетама через неделю терапии перампанелом отмечено развитие психоза (крик, неадекватное поведение, отсутствие контакта с пациенткой, агрессия). При замене перампанела на клобазам психические нарушения быстро регрессировали.

Отмена перампанела за период наблюдения (от 6 мес до 6 лет) проведена в 41 (39 %) случае. Отмена из-за невысокой эффективности – у 27 пациентов, из них отмена в результате инициальной низкой эффективности – у 11 пациентов, отмена в результате утраты временного положительного эффекта – у 16.

Отмена из-за плохой переносимости проведена у 10 пациентов.

У 4 пациентов терапия перампанелом была остановлена из-за отсутствия возможности получить препарат.

Из пациентов, в дальнейшем прекративших прием перампанела, у 8 длительность приема препарата составила <6 мес; от 6 мес до 1 года препарат получали 8 пациентов, в целом более 1 года – 25 пациентов.

Продолжают принимать перампанел в настоящее время 64 (60,9 %) пациента.

Из них 7 пациентов принимают препарат от 6 мес до 1 года. Более 1 года в настоящее время перампанел продолжают получать 57 пациентов.

Таким образом, показатель удержания на терапии у детей в нашем анализе при длительной терапии составил 64 (60,9 %) пациента, показатель удержания на терапии >1 года – 82 (78 %), показатель удержания на терапии >6 мес – 89 (84,7 %).

Группа II (подростки от 12 до 18 мес; n = 31). Переносимость терапии расценивалась как хорошая, побочные эффекты отсутствовали у большинства (22 из 31) пациентов.

Побочные эффекты зарегистрированы у 9 (29 %) пациентов. В большинстве случаев встречались психические, поведенческие и неврологические (голово-

кружение, сонливость, дизартрия) нарушения. У данных пациентов сочеталось несколько из указанных нарушений: сонливость – 6, атаксия – 4, агрессия – 3, нарушение аппетита, отказ от еды – 2, мышечная гипотония – 2, гнев – 1, дисфория – 1, сильная раздражительность – 1, неадекватное поведение – 1, дизартрия – 1, головокружение – 1.

В 1 случае (пациентка О., диагноз: ФКД, структурная фокальная эпилепсия) на фоне достигнутой при введении перампанела ремиссии длительностью 1 мес (ранее у данной пациентки никогда не было столь длительных межприступных интервалов) сформировались (ранее отсутствовавшие) психические нарушения (агрессия, неадекватное поведение), расцененные в рамках синдрома насильственной нормализации (Ландольта), и перампанел был отменен.

В 1 случае (пациентка Ш., диагноз: генетическая генерализованная эпилепсия с приступами в виде эпилептического миоклонуса век и билатеральными судорожными приступами; этиология: микроделеция 2q23.3, включая ген *CACNB4*) перампанел был назначен врачом по месту жительства с целью достижения положительного эффекта на ЭЭГ, на фоне длительной ремиссии. После приема препарата длительностью 1 мес на ЭЭГ было зарегистрировано улучшение, однако препарат был отменен в связи с выраженными психическими, неврологическими и поведенческими побочными эффектами: усилились дизартрия, агрессия, сонливость.

В 1 случае (пациент Г., 16 лет, диагноз: структурная фокальная эпилепсия, этиология – гиппокампальный склероз) на фоне приема перампанела в дозе 8 мг в сочетании с вальпроатом в течение 1 года родители отметили выраженное снижение аппетита, изменение поведения: очень частые эпизоды агрессии, гнева, беспокойство, раздражительность. Пациент принимал препарат >1 года. Отмечался терапевтический эффект с уменьшением частоты фокальных приступов с остановкой активности более чем на 50 %. Однако в связи с плохой переносимостью перампанел был отменен.

В целом в 5 случаях перампанел был отменен в связи с побочными эффектами, из них в 2 случаях причиной отмены стала выраженная сонливость, и в 3 случаях, на фоне сочетания побочных эффектов, основной причиной отмены была агрессия, поведенческие нарушения. В 3 случаях при плохой переносимости перампанел был отменен через 1–3 мес лечения, в 1 случае – через 6 мес, и в 1 случае пациент принимал препарат >1 года.

Отмена перампанела за период наблюдения (от 6 мес до 6 лет) проведена в 10 (32,2 %) случаях из 31. Причины отмены были следующими: недостаточная эффективность – 5 пациентов (при этом отмена из-за инициальной неэффективности – у 3 пациентов (в том числе 1 пациент с синдромом Драве и 1 – с ФКД); утрата временного положительного эффекта – 2 пациентов).

Отмена из-за плохой переносимости – у 5 (16,1 %) пациентов.

В тех случаях, когда препарат был отменен, длительность приема препарата составила < 6 мес только у 4 пациентов. Остальные пациенты получали перампанел >12 мес.

Продолжают принимать перампанел в настоящее время 21 (67,7 %) пациент из 31.

Длительность терапии перампанелом: <6 мес – 4 пациента; от 6 до 12 мес – 2 пациента; >1 года – 25 пациентов; >2 лет – 12 пациентов; >3 лет – 10 пациентов; >4 лет – 2 пациента; >6 лет – 1 пациент.

В целом на настоящий момент длительность терапии перампанелом составила: <6 мес – 4 пациента; от 6 до 12 мес – 2 пациента; от 1 до 2 лет – 13 пациентов; от 2 лет до 3 лет – 5 пациентов; от 3 до 4 лет – 5 пациентов; >4 лет – 2 пациента, из них 1 пациент принимает перампанел >6 лет.

Таким образом, в целом показатель удержания на длительной терапии (>1 года) в нашем исследовании составил 25 (80,6 %) пациентов из 31; >6 мес – 27 (87 %) из 31.

Результаты в объединенной группе пациентов – дети и подростки (n = 136) – приведены в табл. 5.

Таблица 5. Эффективность перампанела у детей и подростков с эпилепсией (от 4 лет до 18 лет, n = 136)

Table 5. Efficacy of perampanel in children and adolescents with epilepsy (aged 4 to 18 years, n = 136)

Эффективность Efficacy	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Ремиссия приступов Seizure remission	38 (27,9)
Эффективность ≥50 % Efficacy ≥50 %	70 (51,5 %)
Без существенного эффекта ≤50 % No significant effect ≤50 %	23 (16,9)
Агgravация Aggravation	5 (3,7)

В целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет; n = 136) был достигнут у 108 (79,4 %) пациентов из 136. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 38 (27,9 %) из 136.

Следует учитывать, что высокие показатели эффективности были получены, несмотря на включение в анализ большинства пациентов, резистентных к ранее проводимой терапии АЭП.

Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности на ЭЭГ или значительной редукции индекса эпилептиформной активности у 38 (27,9 %) пациентов из 136. С учетом того, что в 24 случаях катамнестическая оценка ЭЭГ в период приема перампанела не проводилась, улучшение на ЭЭГ было зарегистрировано у 38 из 112 вошедших в исследование пациентов (у 33,9 %, т. е. более чем в 1/3 случаев).

Побочные эффекты наблюдались у 32 (30,5 %) из 105 пациентов детского возраста и у 9 (29 %) из 31 пациента подросткового возраста. В целом побочные эффекты зарегистрированы у 41 (30,1 %) из 136 пациентов.

Препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 10 (9,5 %) из 105 детей и у 5 (16,1 %) из 31 подростка. В целом препарат был отменен из-за плохой переносимости у 15 (11 %) из 136 пациентов детского и подросткового возраста.

Хотя наиболее частыми побочными эффектами были сонливость, мышечная гипотония, атаксия, основную проблему представляли психические и поведенческие нарушения. Они стали причиной отмены перампанела в 8 случаях (5 детей и 3 подростка), это составило всего 5,9 % в общей группе. Таким образом, частота отмены перампанела в наблюдаемой нами группе пациентов из-за психических и поведенческих нарушений оказалась низкой. Среди этих случаев мы зарегистрировали 1 случай психоза при приеме дозы перампанела 4 мг/сут у девочки 11 лет (<1 % в общей группе).

Показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес составил 25 (80,6 %) пациентов из 31 в группе подростков, 82 (78 %) из 105 в группе детей. В общей группе детей и подростков показатель удержания на терапии >12 мес составил 107 (78,7 %) из 136.

Важно отметить, что все основные показатели эффективности и переносимости существенно не различались в группе детей и подростков: ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более – 52,4 и 48,4 % детей и подростков соответственно; высокая терапевтическая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) – 80 % детей и 77 % подростков. Показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес составил 78 % в группе детей и 80,6 % в группе подростков. Частота побочных эффектов составила 30,5 % в группе детей и 29 % у пациентов подросткового возраста, а частота отмены перампанела в связи с проблемами переносимости – 9,5 % детей и 16,1 % подростков. Таким образом, выявлено преимущество в группе детей по таким показателям, как общая эффективность и частота отмены терапии в связи с побочными эффектами.

Это подчеркивает высокую эффективность и хорошую переносимость перампанела у детей в условиях реальной клинической практики.

Обсуждение

Полученные данные расширяют представления врачей о возможности успешного применения перампанела в российской популяции детей.

Полученные нами результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований.

Первый клинический опыт применения перампанела у детей и подростков с резистентной эпилепсией в клинической практике был представлен A. Viro и соавт. в 2015 г. в исследовании с участием 58 пациентов (средний возраст — 10,5 года; диапазон: 2–17 лет) с различными резистентными к медикаментозной терапии формами эпилепсии, включая фокальные эпилепсии, синдромы Леннокса–Гастро, Веста и Драве. Доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более) через первые 3 мес лечения составила 31 % (18 из 58 пациентов). Полученные нами показатели были выше. В нашем анализе доля респондеров (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) составила 80 % у детей (84 из 105 пациентов) и 79,4 % (108 из 136) у детей и подростков. Следует учитывать, что мы анализировали показатели, полученные при длительной терапии (от 6 мес до 6 лет). Полный контроль над приступами в исследовании A. Viro и соавт. (2015) был достигнут у 5 (9 %) пациентов. У наших пациентов ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях у детей и 38 (27,9 %) случаях из 136 у детей и подростков. Агравация эпилептических приступов в исследовании A. Viro и соавт. (2015) отмечена в 5 (9 %) случаях. В нашем исследовании показатель агравации был значительно менее высоким: 4 (3,8 %) — детей, 5 (3,7 %) — детей и подростков. Основной профиль побочных эффектов в нашем наблюдении совпадал с результатами исследования A. Viro и соавт.: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты включали снижение уровня активности, сонливость, усталость, а также поведенческие нарушения [9].

Проведенное в Корее многоцентровое исследование эффективности и переносимости длительного лечения перампанелом в политерапии у детей с эпилепсией в возрасте с 4 лет и старше в условиях реальной клинической практики «Real-Life Effectiveness and Tolerability of Perampanel in Pediatric Patients Aged 4 Years or Older with Epilepsy» (S.K. Hwang и соавт., 2020) включало 220 детей и подростков в возрасте от 4 до 20 лет. Выделены 2 группы пациентов: 4–16 лет ($n = 119$) и 17–20 лет ($n = 91$). У большинства пациентов (84 %) диагностированы резистентные формы эпилепсии. Продолжительность терапии перампанелом составила в среднем $11,5 \pm 6,9$ мес, доля пациентов с высоким

эффектом лечения — 43,6 % (без существенных различий в 2 группах), ремиссия достигнута у 17,7 %. У наших пациентов доля респондеров (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) составила 80 % у детей (84 из 105 пациентов) и 79,4 % (108 из 136) у детей и подростков; ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях у детей и в 38 (27,9 %) случаях из 136 у детей и подростков. Мы также не получили существенных различий между группами детей и подростков: ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более — 52,4 % детей и 48,4 % подростков; высокая терапевтическая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) отмечена у 80 % детей и 77 % подростков.

В исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) побочные эффекты выявлены у 88 (40 %) пациентов, в большинстве случаев они были легкими и прошли при снижении дозы или отмене перампанела. В нашем анализе побочные эффекты наблюдались у 30,5 % детей и 29 % подростков. В целом побочные эффекты зарегистрированы у 41 (30,1 %) из 136 пациентов. В исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) среди наиболее частых побочных эффектов отмечены сонливость (наиболее часто), головокружение, атаксия, агрессия, агравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, тошнота и рвота. Профиль побочных исследований в нашем анализе совпадает с этими данными. Перампанел был отменен у 29,5 % пациентов, и показатель отмены в связи с побочными эффектами был выше в группе взрослых пациентов. В нашем анализе препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 10 (9,5 %) детей из 105 и у 5 (16,1 %) подростков из 31. Иными словами, показатель отмены был также ниже в группе детей. Как в нашем исследовании, так и в исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) сонливость чаще встречалась у детей и в целом была наиболее частым побочным эффектом. Однако причиной отмены чаще становились психические и поведенческие нарушения, встречающиеся с невысокой частотой (5,9 % от общего числа пациентов — в нашем анализе). В исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) был зарегистрирован 1 случай суицидальной попытки у пациентки 16 лет (ранее у данной больной не было суицидальных попыток, однако ранее она была консультирована психиатром, страдала тревожным расстройством и нарушением импульсивного контроля; таким образом, пациентка попадала в группу риска и имела в анамнезе психические нарушения). В нашем наблюдении был зарегистрирован 1 случай психоза у девочки 11 лет, что составило <1 % в общей группе. Показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес терапии

в исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) составил 71,8 и 50,5 % соответственно. В нашем наблюдении данный показатель через 12 мес составил 78 % – у детей, 80,6 % – у подростков, 78,7 % – в общей группе детей и подростков [16].

В рамках нашего наблюдения перампанел применялся у резистентных к терапии АЭП пациентов, большинство из которых ранее принимали множество сопутствующих АЭП как в монотерапии, как и в комбинации. По данным исследований, применение перампанела в качестве первого дополнительного АЭП приводит к существенному улучшению показателей эффективности и безопасности. Это было продемонстрировано в работе E. Santamarina и соавт. (2020). Авторы оценивали эффективность и переносимость перампанела в качестве первой дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией, получающих другие АЭП. Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование с длительностью наблюдения 1 год. Авторы представили анализ данных пациентов (≥ 12 лет), у которых перампанел был назначен в качестве первого дополнительного препарата. В исследовании участвовали пациенты, у которых продолжались приступы при монотерапии АЭП и отмечена неэффективность ≤ 3 АЭП в монотерапии до введения перампанела. Применялась модель многовариантной логистической регрессии с коррекцией на частоту и тип эпилептических приступов, длительность заболевания и этиологию эпилепсии. Из 149 включенных в исследование пациентов (средний возраст – 41 год; 54,4 % пациентов – мужского пола) 118 (79,2 %) продолжали принимать перампанел в качестве первого дополнительного АЭП через 12 мес терапии. Средняя доза перампанела составила 6,2 мг/сут. Через 12 мес у 45,6 % пациентов была достигнута ремиссия и доля респондеров составила 84,6 %. При сравнении пациентов с фокальной эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией были получены значимые различия по частоте ремиссии, но не по доле респондеров. Эффективность перампанела была ниже при комбинации с АЭП – индукторами ферментов*; напротив, более высокие показатели эффективности были получены, когда те же дозы перампанела применялись в комбинации с ингибиторами ферментов. Наиболее частые побочные эффекты включали головокружение (15,4 %), раздражительность (14,1 %) и сонливость (14,1 %); при этом различия по переносимости не наблюдались при комбинации разных АЭП. Исследование показало эффективность и хорошую переносимость

перампанела при его применении в качестве первой дополнительной терапии у пациентов с неэффективностью монотерапии. Коррекция дозы перампанела в зависимости от его применения в комбинации с индукторами или ингибиторами ферментов печени может повысить эффективность лечения [28].

Несмотря на включение в наше наблюдение преимущественно резистентных к лечению пациентов (перампанел не применялся в качестве первой дополнительной терапии ни в одном из случаев), полученные нами данные согласуются с результатами этого исследования, также оценивающего эффективность длительной терапии перампанелом. В исследовании E. Santamarina и соавт. (2020) показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес составил 79,2 % (118 из 149) [28]. В нашем наблюдении показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес составил 78 % (82 из 105) у детей, 80,6 % (25 из 31) в группе подростков и 78,7 % (107 из 136) в общей группе (дети и подростки).

В исследовании E. Santamarina и соавт. (2020) через 12 мес у 45,6 % пациентов была достигнута ремиссия [29]. У наших пациентов ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; это составило 27,9 % в общей группе (дети и подростки). В исследовании E. Santamarina и соавт. (2020) через 12 мес доля респондеров составила 84,6 % [28]. Доля респондеров (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) среди наших пациентов составила 80 % детей и 77 % подростков.

Таким образом, наши данные не отличались по показателям «доля респондеров» и «показатель удержания на терапии >12 мес», однако доля пациентов, достигших ремиссии, была выше при применении перампанела в качестве первой дополнительной терапии [28] по сравнению с нашей группой пациентов, из которых перампанел во всех случаях был подключен на более позднем этапе лечения.

С большой вероятностью можно предполагать, что результаты лечения перампанелом могли бы быть еще лучше у наблюдаемых нами пациентов при введении препарата в схему лечения на более ранних этапах.

Экспертами Российской противоэпилептической лиги (К.Ю. Мухин и соавт., 2021) сформулирован профиль пациента с предпочтительным назначением перампанела в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии:

1. Идиопатическая генерализованная эпилепсия с наличием судорожных приступов.
2. Пациенты с фокальной эпилепсией с наличием билатеральных тонико-клонических приступов.

*Согласно инструкции по применению препарата Файкомпа при применении перампанела совместно с АЭП–индукторами печеночных ферментов используются более высокие дозы перампанела для достижения эффекта, и дозу перампанела рекомендовано увеличивать.

3. Пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями при наличии у них генерализованных судорожных приступов или фокальных с эволюцией в билатеральные тонико-клонические или без нее.
4. Пациенты с миоклоническими формами эпилепсии в сочетании с генерализованными тонико-клоническими приступами.
5. Пациенты, имеющие показания к назначению перампanela и страдающие когнитивными нарушениями.
6. Пациенты, имеющие показания к назначению перампanela и страдающие нарушениями сна.
7. Пациенты, имеющие показания к назначению перампanela и страдающие кардиоваскулярными нарушениями (сердечная аритмия, удлинение QT-интервала на электрокардиограмме) [4].

Данный профиль основан, в том числе, на преимуществах перампanela, таких как отсутствие влияния на сердечную проводимость и когнитивные функции.

В качестве примера успешного применения перампanela у детей представляем историю болезни наблюдаемого нами пациента с фокальной структурной эпилепсией, у которого введение в терапию дополнительным препаратом перампanela (в сочетании с вальпроатом) в возрасте 8 лет привело к стойкой ремиссии приступов, продолжающейся >2 лет, улучшению показателей ЭЭГ, при хорошей переносимости терапии.

Клинический случай

Пациент К., 10 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с ноября 2016 г. (с 5 лет) с диагнозом: структурная фокальная затылочная эпилепсия (G40.2) слева.

Этиология: мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) в задне-височно-затылочной области слева. **Приступы:** сенсорные зрительные, версивные, фокальные атонические (иктальные синкопы).

Перинатальный анамнез не отягощен. Ребенок от 1-й, нормально протекавшей беременности; роды в срок, физиологические; оценка по шкале Апгар — 9 баллов; масса тела при рождении — 3800 г.

Наследственность по эпилепсии не отягощена; у отца — снохождение в детстве.

Раннее развитие по возрасту. В настоящее время развитие соответствует возрасту. Учится в общеобразовательной школе.

Анамнез заболевания. Дебют приступов в возрасте 1 год: в бодрствовании, смотрел в окно — «следящее движение» глаз, цианоз губ, слатывание — длительностью около 10 мин. Приступы этого типа повторялись с частотой 1 раз в год, зарегистрировано 3 приступа за 3 года, 3-й приступ отличался сочетанием с рвотой и головной

болью, последующим обмяканием, большой длительностью (1 ч), после приступа — сон.

Проведенные ЭЭГ и ВЭМ по месту жительства не выявили нарушений.

В 4 года появились приступы другого типа: в бодрствовании (в разное время в течение дня и если будили — ночью) говорит: «Ничего не вижу». Взгляд вперед и вправо, нистагм в одну сторону, в сознании, отвечал на вопросы. В дальнейшем зрение во время приступа сохранялось, но появились зрительные галлюцинации — цветные круги в левом поле зрения. Иногда поворот головы и глаз вправо. Во время приступов мог ходить и говорить (отвечал с задержкой, медленно). Длительность — от 5 до 30 с.

При введении окскарбазепина — аггравация: появились серийные приступы с интервалом <1 мин, до 15–25 приступов в сутки. Окскарбазепин отменен через 3 нед, введен вальпроат (приступы прекратились и отсутствовали в течение 6 мес (на фоне применения дозы 600 мг/сут)). После введения вторым препаратом ламотриджина в сочетании с депакином в связи с сохраняющимися нарушениями на ЭЭГ через 2 мес возобновились короткие приступы, с повышением частоты и интенсивности. Топирамат в сочетании с вальпроатом — агрессия, без эффекта на приступы.

Вальпроат (повышение дозы) в сочетании с леветирацетамом — без эффекта.

При отмене леветирацетама приступы стали реже, а при снижении дозы депакина до предыдущей дозы (600 мг/сут) приступы прекратились с октября 2016 г. Ремиссия сохранялась 2,5 года на фоне приема вальпроата 700 мг/сут. В возрасте 8 лет, без изменения терапии, было отмечено снижение концентрации вальпроата (56 мкг/мл; ранее ремиссия сохранялась на фоне концентрации >80 мкг/мл). Несмотря на то что проведенный ВЭМ в этот период не показал ухудшения, было рекомендовано увеличить дозу вальпроата. Однако еще до увеличения дозы приступы возобновились. При повышении дозы вальпроата до 1000 мг/сут приступы отсутствовали в течение 2 дней, далее возобновились, и их частота увеличилась до 10–20 в сутки, длительность — от 1 до 4 мин.

Характеристика приступов: нечеткость зрения, в некоторых случаях отдаленные предметы приближаются и затем внезапно отдаляются, пациент не может верно оценить расстояние, на котором расположены предметы. Во время приступа отведение глаз и иногда и головы вправо, моргание глазами, ощущение неустойчивости в связи с нечеткостью зрения.

В неврологическом статусе: черепные нервы — легкая недостаточность VII, XII справа. Мышечный тонус физиологичен, парезов нет. Незначительное преобладание сухожильных рефлексов справа, моторная неловкость правой кисти. Адиадохокинез. Пациент левша. При ориентировочном тестировании развитие соответствует возрасту.

Результаты обследований. МРТ (Германия, «Шон Клиник»): мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией слева (MOGHE) (тип аномалии, ранее наиболее часто описываемой как ФКД) в задневисочно-затылочной области (рис. 1).

Анализ данных ВЭМ. При ранее проведенных ВЭМ в бодрствовании – периодическое региональное неритмическое замедление, временами принимающее характер продолженного, по левым задневисочно-затылочным отведениям. Во сне в структуре замедления регистрируются частые разряды спайков, полиспайков, а также LAFA (вариант FEDOIS – частые эпилептиформные разряды в структуре периодического замедления). Основная зона локализации эпилептиформной активности – T5–P3 (рис. 2).

ВЭМ на фоне срыва ремиссии, в возрасте 8 лет: продолженное нерегулярное, временами ритмичное, замедление по левым лобным отведениям, с распространением на левые височные отведения с включением острых волн во сне. В течение исследования длительностью 24 ч в бодрствовании и во сне зарегистрировано 49 приступов в бодрствовании и во сне, преимущественно во сне – с началом с левых затылочных отведений (максимум О1), с внезапным открыванием и отведением глаз вправо.

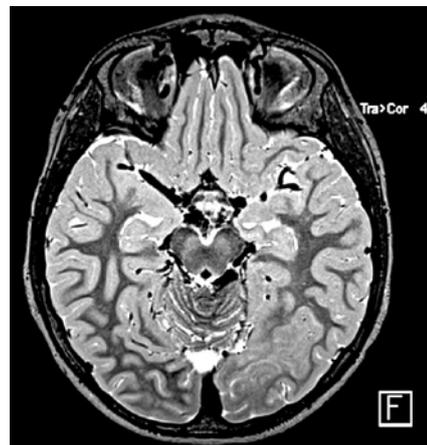


Рис. 1. Пациент К. Диагноз: структурная фокальная затылочная эпилепсия (G40.2) слева. Этиология: мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) в задневисочно-затылочной области слева. Магнитно-резонансная томография, коронарный срез: большая зона с нарушенной сулькацией и отсутствием четкой границы между белым и серым веществом в задневисочно-затылочной области слева

Fig. 1. Patient K. Diagnosis: left-sided structural focal occipital epilepsy (G40.2). Etiology: malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy (MOGHE) in the left posterior temporal occipital area. Magnetic resonance image, coronal view: a large area with abnormal sulcation and no clear boundary between white and gray matter in the left posterior temporal occipital region

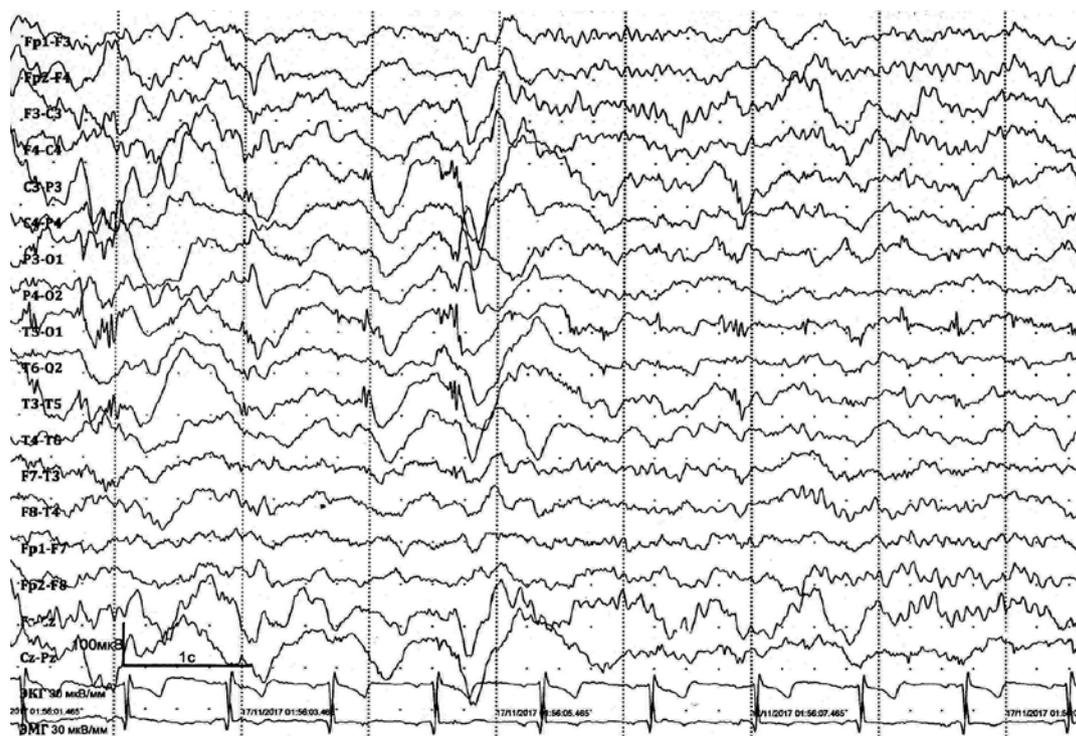


Рис. 2. Пациент К. Диагноз: структурная фокальная затылочная эпилепсия (G40.2) слева. Этиология: мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) в задневисочно-затылочной области слева. Электроэнцефалография, сон: периодическое неритмическое замедление в отведениях T5–P3. Частые эпилептиформные разряды (полиспайки, комплексы полиспайк–волна) в структуре нерегулярного замедления, с максимумом в отведении T5

Fig. 2. Patient K. Diagnosis: left-sided structural focal occipital epilepsy (G40.2). Etiology: malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy (MOGHE) in the left posterior temporal occipital area. Electroencephalography during sleep: periodic irregular slowing in the T5–P3 leads. Frequent epileptiform discharges (polyspikes, polyspike-and-wave complexes) in the structure of irregular slowing with a maximum registered in the T5 lead

Ранее в динамике консультирован проф. Хольтхаузен (Германия). Пациент является кандидатом на хирургическое обследование, однако при отсутствии приступов и переброса эпилептиформной активности на ЭЭГ рекомендованы наблюдение, медикаментозная терапия. Рекомендовано поддерживать концентрацию вальпроевой кислоты на уровне 70–80 мкг/мл.

Повторно консультирован (консилиум с проф. Хольтхаузен, Германия) в возрасте 8 лет в связи со срывом ремиссии.

В связи с продолжением частых приступов после увеличения дозы вальпроата до 1000 мг/сут было рекомендовано введение вторым препаратом перампанела.

Титрация проводилась по 2 мг в 2 нед, стартовая доза – 2 мг на ночь, терапевтическая доза – 6 мг на ночь.

При введении перампанела в дозе 6 мг на ночь приступы прекратились.

В настоящее время ремиссия сохраняется >2 лет. Выявлена положительная динамика по данным ЭЭГ. Важно отметить, что ранее, несмотря на отсутствие приступов на фоне монотерапии депакином, по данным ЭЭГ не отмечалось улучшения.

ВЭМ на фоне приема перампанела: выраженная положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием (в 8 лет, до введения перампанела). Эпилептические приступы отсутствуют, ЭЭГ-паттерны приступов не регистрируются.

Периодическое замедление в левой височной области с включением единичных спайков в бодрствовании и пиковолновой активности во сне по левым лобно-височным отведениям.

Индекс эпилептиформной активности низкий (значительно снизился по сравнению с предыдущим исследованием).

В настоящее время получает вальпроат 500 мг утром и 500 мг вечером (1000 мг/сут), перампанел 6 мг на ночь.

Приступы в настоящее время отсутствуют. Лечение переносит хорошо, побочные эффекты отсутствуют.

Заключение

Проведенный нами анализ данных пациентов детского и подросткового возраста, получающих перампанел, подчеркивает высокую эффективность и хорошую переносимость перампанела не только у подростков, но и у детей в условиях реальной клинической практики, в том числе в низкой дозе 2–4 мг/сут. Показатели

эффективности и переносимости перампанела были сходными у детей и подростков: ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более – 52,4 % детей и 48,4 % подростков; высокая терапевтическая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) – 80 % детей и 77 % подростков. Частота побочных эффектов составила 30,5 % у детей и 29 % у пациентов подросткового возраста, а частота отмены перампанела в связи с проблемами переносимости – 9,5 % у детей и 16,1 % у подростков.

В нашем анализе доля респондеров (пациентов с высоким терапевтическим эффектом – ремиссией или уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 %) в общей группе у детей и подростков составила 79,4 % (108 из 136), а ремиссия приступов была достигнута в 38 (27,9 %) случаях из 136. Важно отметить, что мы анализировали показатели, полученные при длительной терапии (до 6 лет).

Следует учитывать, что высокие показатели эффективности были получены, несмотря на участие в исследовании пациентов, резистентных к ранее проводимой терапии АЭП.

Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности по данным ЭЭГ или к значительной редукции индекса эпилептиформной активности более чем в 1/3 случаев.

Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов со структурной эпилепсией и некоторыми формами генетической эпилепсии.

Показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес был высоким и составил 80,6 % в группе подростков, 78 % в группе детей, а в общей группе детей и подростков – 78,7 % (107 из 136).

Высокий показатель удержания на терапии может быть обусловлен высокой эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении, а также удобным режимом приема (однократно на ночь).

С учетом участия в данном наблюдении только пациентов с резистентными формами эпилепсии можно предполагать еще более высокую эффективность перампанела в случае его применения в качестве препарата первой дополнительной терапии.

Распределение пациентов в группах по этиологии эпилепсии

Группа I. У пациентов детского возраста были диагностированы следующие формы эпилепсии:

1) структурная фокальная эпилепсия – 42 пациентов:

- фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) – 3 пациента;
- мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (МОГНЕ); фокальные приступы: сенсорные зрительные, версивные, фокальные атонические (иктальные синкопы) – 1 пациент;
- последствия герпетического энцефалита – 7 пациентов; в 1 из этих случаев была обнаружена мутация в гене *C8B* (ассоциированная с иммунными нарушениями и предрасположенностью к инфекциям с поражением нервной системы), таким образом, данный случай имел предположительно генетическую природу;
- последствия перинатальной энцефалопатии – 29 пациентов;
- повторные острые нарушения мозгового кровообращения неизвестной природы – 2 пациента;

2) генетическая и предположительно генетическая эпилепсия – 48 пациентов:

- предположительно генетические эпилепсии (с неустановленной этиологией) – 11 пациентов;
- генетические формы эпилепсии с верифицированной этиологией – 37 пациентов:
 - синдром Драве, генетический верифицированный (мутация в гене *SCN1A*) – 4 пациента;
 - генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене *PCDH19*, – 2;
 - хромосомная аномалия – частичная трисомия хромосомы 15 (мультифокальная эпилепсия с приступами по типу тонических флексорных спазмов) – 1;
 - генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *PING* (миоклонические абсансы, ночные тонические и билатеральные судорожные приступы), – 1,
 - генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене *KIAA2022* (фенотип синдрома Леннокса–Гасто), – 1;
 - возможная роль мутаций в генах *MEF2C* и *SYN1-1*;
 - генетическая эпилепсия, связанная с мутацией в гене *SCN2A* (серийные эпилептические спазмы, атипичные абсансы с атоническим компонентом, приступы ежедневные, резистентные к терапии), – 1;
 - генетическая эпилепсия, связанная с мутацией в гене *PHACTR1 de novo* (фокальные приступы:

версивные, асимметричные тонические, гипomotorные, резистентное течение), – 1;

- генетическая эпилепсия с фебрильными приступами плюс, вызванная мутацией в гене *SCN9A*, – 2;
- генетическая эпилепсия при синдроме Клайнфельтера 47,XXY – 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *CDKL5*, – 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *KCNMA1*, – 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с туберозным склерозом с мутацией *TSC1*, – 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *CACNA1H*, – 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с микроделецией *19q13*, – 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *TSEN*, – 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *ATRX*, – 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *ARX*, – 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *GNAO1*, – 5;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *KCNT1*, – 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *MECP*, – 4;

3) идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – 3 пациента;

4) эпилепсия неустановленной этиологии – 12 пациентов (при проведении высокоразрешающей МРТ и расширенных генетических исследований этиология не была установлена).

Группа II. У пациентов подросткового возраста были диагностированы следующие формы эпилепсии:

1) структурная фокальная эпилепсия – 18 пациентов:

- ФКД – 4 пациента. Из них в 1 случае – ФКД в сочетании с гиппокампальным склерозом, в 1 – ФКД в сочетании с мутацией в гене *DEPDC5* (унаследованной от отца);
- гиппокампальный склероз – 3;
- двусторонняя полимикрoгирия – 1;
- последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС – 6;
- последствие нейроинфекции – 2;
- последствие острого нарушения мозгового кровообращения – 1;
- туберозный склероз (сочетанная структурная и генетическая этиология) – 1;

- 2) генетическая и предположительно генетическая эпилепсия – 13 пациентов:
- генетические формы эпилепсии с верифицированной этиологией – 9 пациентов:
 - синдром Драве, генетический верифицированный (мутация в гене *SCN1A*) – 4 пациента;
 - синдром Лафоры – 1;
 - генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией *MECP2*, – 1;
 - хромосомопатии – 3 пациента: а) микроделеция 2q23.3, включая ген *CACNB4* (генетическая генерализованная эпилепсия с приступами в виде эпилептического миоклонуса век и генерализованными судорожными приступами), – 1 пациентка; б) синдром кольцевой 20-й хромосомы (генетическая фокальная лобная эпилепсия) – 1 пациентка; в) микроделеция 16p11.2 (генетическая фокальная эпилепсия,

- приступы: фокальные версивные, с остановкой активности, билатеральные судорожные, миоклонические, короткие тонические) – 1 пациентка;
- предположительно генетические эпилепсии (с предполагаемой, но не доказанной этиологией) – 2 пациента:
 - эпилептическая энцефалопатия с фенотипом синдромом Леннокса–Гасто неустановленной этиологии, предполагается роль мутации в гене *TBC1D24* – 1;
 - предположительно генетическая эпилепсия с билатеральными судорожными приступами и статусом миоклонических абсансов, предполагается роль мутации в гене *GABRB3*, унаследованной от отца, – 1;
- предположительно генетические эпилепсии (с неустановленной этиологией) – 2 пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей. *Русский журнал детской неврологии* 2017;12(4):7–20. [Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Perampanel in the treatment of drug-resistant epilepsy in children. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2017;12(4):7–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения от 29.06.2015. Файкомпа. Регистрационный номер: ЛП-002200. Международное непатентованное название: Перампанел. [Medication package insert dated 29.06.2015. Fycompa. Registration number: LP-002200. International nonproprietary name: Perampanel. (In Russ.)].
3. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел) с изменениями от 07.12.2020 (РУ – ЛП-002200 от 23.08.2013). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=. [Short medication package insert for Fycompa® (perampanel) with amendments dated 07.12.2020 (RU – LP-002200 dated 23.08.2013). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. 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):180–7. [Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Perampanel as additional therapy for focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children aged 4–12 years: clinical data, application experience and practical recommendations. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2021;13(2):180–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087.
5. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е издание. М.: Бином, 2020. 672 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. *Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guideline for physicians. 5th edition.* Moscow: Binom, 2020. 672 p. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела (Файкомпы) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святытеля Луки). *Русский журнал детской неврологии* 2014;9(4):14–9. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Perampanel (Fycompa) for treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka's Institute of child neurology and epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(4):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-19.
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая. *Русский журнал детской неврологии* 2016;11(2):52–62. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2016;11(2):52–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62.
8. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата перампанел (Файкомпа) в лечении эпилепсии (обзор зарубежной литературы). *Русский журнал детской неврологии* 2014;9(3):36–42. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug perampanel (Fycompa) in the treatment of epilepsy: a review of foreign literature. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(3):36–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42.
9. Biro A., Stephani U., Tarallo T. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics* 2015;46(2):110–6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276.

10. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):501–39.
11. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013;70(1):35–40.
12. French J.A., Krauss G.L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79(6):589–96.
13. Fogarasi A., Flamini R., Milhet 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. DOI: 10.1111/epi.16413.
14. Getzoff N. Perampanel Clinical Review. Reference ID: 3910423. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/208277-Perampanel-Clinical-PREA.pdf>.
15. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(4):449–58.
16. Hwang S.K., Lee Y.-J., Namet S.O. et al. Real-life effectiveness and tolerability of perampanel in pediatric patients aged 4 years or older with epilepsy: A Korean National Multicenter Study. *J Clin Neurol* 2020;16(1):53–9.
17. Krauss G.L., Bar M., Biton V. et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012;125(1):8–15.
18. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia* 2014;55(7):1058–68.
19. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia* 2013;54(1):126–34.
20. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78(18):1408–15.
21. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464P8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
22. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397P406.
23. Mukhin K., Pylaeva O., Bobylova M. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Epilepsia* 2021;62(Issue S3):P.156.
24. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(11):927–66.
25. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(12):1045–61.
26. Pina-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. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106876.
27. Rektor I., Krauss G.L., Bar M. et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012;126(4):263–9.
28. Santamarina E., Bertol V., Garayoaet V. al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure* 2020;83:48–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.026.
29. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):9–12.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>
 О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>
 М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Конфликт интересов и финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Conflict of interest and financing. This study was funded by Eisai. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.