

Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике

О.А. Рахманина¹, И.В. Волков², О.К. Волкова³, Ю.А. Александров⁴, М.В. Бархатов⁵, И.С. Бахтин⁶, Г.М. Бережная⁷, С.Р. Болдырева⁸, Е.Н. Бочкова⁹, Е.К. Горбунова¹⁰, А.Ю. Карась¹¹, Д.В. Морозов¹², С.Р. Нурмухаметова¹³, Н.Ю. Перунова¹⁴, С.Н. Сивкова¹⁵, Е.В. Телегина¹⁶, Т.Р. Томенко¹⁷, Ж.М. Цоцонава¹⁸

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ООО «СибНейроМед»; Россия, 630091 Новосибирск, Вокзальная магистраль, 5;

³ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 3;

⁴ООО «Гомеопатическая практика»; Россия, 664009 Иркутск, ул. Советская, 124В;

⁵ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

⁶ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350007 Краснодар, площадь Победы, 1;

⁷ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029 Ставрополь, ул. Семашко, 3;

⁸СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

⁹ГБУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015 Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14;

¹⁰ГБУЗ «Областная клиническая больница»; Россия, 236016 Калининград, ул. Клиническая, 74;

¹¹МЦ «Эпицентр»; Россия, 410071 Саратов, ул. Большая Садовая, 151/8;

¹²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

¹³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3;

¹⁴ООО «Медицинский центр «Неврология»; Россия, 620146 Екатеринбург, ул. Амундсена, 52;

¹⁵ГБУЗ «Детская городская больница №8»; Республика Татарстан, 420061 Казань, ул. Бари Галеева, 11;

¹⁶ООО «Весна Медикал Груп»; Россия, 614015 Пермь, ул. Монастырская, 95Г;

¹⁷ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620083, Екатеринбург, ул. Ленина, 51;

¹⁸ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

Контакты: Ольга Александровна Рахманина olga-rakh@yandex.ru

Введение. Данные повседневной клинической практики помогают получить больше информации об эффектах и переносимости терапии. Однако данные о применении перампанела у детей в России остаются ограниченными.

Цель — провести ретроспективный анализ эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы. В 18 центрах наблюдались 106 детей 4–18 лет, получавших перампанел в составе комбинированной терапии эпилепсии. Анализовались частота приступов в 1–3-й месяц, через 6 и 12 мес лечения, наличие и тип нежелательных явлений (НЯ). Основными оцениваемыми параметрами эффективности были купирование приступов и значимое (≥ 50 %) снижение частоты приступов, все остальные случаи (< 50 % снижение или отсутствие изменений частоты приступов, учащение приступов) считались отсутствием эффекта. Оцениваемыми параметрами безопасности были доля пациентов с наличием или отсутствием НЯ, частота отмены перампанела из-за НЯ.

Результаты. Для сравнения было выделено 3 возрастные группы: дети 4–6, 7–11 и 12–17 лет. Эффективность применения перампанела составила 69 % (23,6 % — купирование приступов, 45,3 % — снижение частоты приступов на ≥ 50 %). При этом средняя продолжительность наблюдения эффекта составила $7,3 \pm 4,1$ мес. Не выявлено достоверной разницы в эффективности между возрастными группами. Однако несколько большая эффективность перампанела отмечалась в группе подростков: отсутствие эффекта в виде купирования или значимого снижения частоты приступов отмечено только у 25,5 % при 40 % у детей 4–11 лет. Среди пациентов с неэффективностью аггравация

приступов отмечалась у 3,8 %. НЯ отмечались только у 23 % пациентов, при этом реже всего – в группе подростков (11,8 %), и чаще всего – у детей в возрасте 7–11 лет (40 %). Наиболее частым НЯ была заторможенность и/или сонливость. Отмена перампанела из-за НЯ потребовалась в 7,6 % случаев.

Выводы. Перампанел в повседневной клинической практике продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость у детей с 4 лет и подростков с парциальными (фокальными) и вторично-генерализованными приступами. Возникающие НЯ не являлись серьезными и крайне редко приводили к отмене препарата. Результаты сопоставимы с результатами исследований III фазы и предыдущими наблюдениями в условиях повседневной практики. Целесообразно дополнительно изучить применение перампанела у детей с первично-генерализованными приступами.

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

Для цитирования: Рахманина О.А., Волков И.В., Волкова О.К. и др. Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-8-20

The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice

O.A. Rakhmanina¹, I.V. Volkov², O.K. Volkova³, Yu.A. Aleksandrov⁴, M.V. Barkhatov⁵, I.S. Bakhtin⁶, G.M. Berezhnaya⁷, S.R. Boldyreva⁸, E.N. Bochkova⁹, E.K. Gorbunova¹⁰, A. Yu. Karas¹¹, D.V. Morozov¹², S.R. Nurmukhametova¹³, N. Yu. Perunova¹⁴, S.N. Sivkova¹⁵, E.V. Telegina¹⁶, T.R. Tomenko¹⁷, Zh.M. Tsotsonava¹⁸

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²"SibNeuroMed" LLC; 5 Vokzalnaya magistral, Novosibirsk 630091, Russia;

³City Children's Clinical Emergency Hospital; 3 Krasnyy prospect, Novosibirsk 630091, Russia;

⁴"Homeopathic practice" LLC; 124B Sovetskaya St., Irkutsk 664009, Russia;

⁵Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

⁶Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Region; 1 Ploschad Pobedy, Krasnodar 350007, Russia;

⁷Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol 355029, Russia;

⁸Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies; 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg 198205, Russia;

⁹Regional Children's Clinical Hospital; 339-oy Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don 344015, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russia;

¹¹MC "Epicenter"; 151/8 Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410071, Russia;

¹²Chair of Children's Neurology, Kazan State Medical Academy; 11 Mushtary St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan;

¹³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia;

¹⁴"Medical Center Neurology" LLC; 52 Amundsena St., Ekaterinburg 620146, Russia;

¹⁵Children's City Hospital No. 8; 11 Bari Galeeva St., Kazan 420061, Republic of Tatarstan;

¹⁶"Vesna Medical Group" LLC; 95G Monastyrskaya St., Perm 614015, Russia;

¹⁷Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin; 51 Lenina St., Ekaterinburg 620083, Russia;

¹⁸Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Rakhmanina olga-rakh@yandex.ru

Background. Real world data help to provide more information on the effects and tolerability of therapy. However, data on the use of perampanel in Russian population of children remain limited.

Aim. To conduct a retrospective analysis of perampanel efficacy and tolerability in children and adolescents with epilepsy in real clinical practice.

Materials and methods. A total of 106 children aged 4–18 years receiving perampanel as part of combination therapy for epilepsy were observed at 18 centers. Seizure frequency at 1–3, after 6 and 12 months of treatment, presence and type of adverse events (AEs) were analyzed. The main assessed efficacy parameters were seizure control, significant (≥ 50 %) decrease in seizure frequency. All other outcomes (< 50 % decrease, no change or increased seizure frequency) were considered to be no effect. The assessed safety parameters were the percentage of patients with or without AEs and the percentage of perampanel withdrawals due to AEs.

Results. We defined 3 age groups for comparison: children 4–6, 7–11 and 12–17 years old. Perampanel efficacy was 69 % (seizure control – 23.6 %, ≥ 50 % decrease in seizure frequency – 45.3 %). The mean duration of the effect was 7.3 ± 4.1 months. No significant difference in efficacy between age groups was found. However, some greater efficacy of perampanel was noted in adolescents: absence of effect in the form of remission or significant decrease in seizures frequency was noted only in 25.5 %, with 40 % in children 4–11 years old. Among those with inefficacy, 3.8 % reported

seizure aggravation. AEs occurred in only 23 % of patients, with the least frequent occurrence in adolescents (11.8 %) and the most frequent in children aged 7–11 years (40 %). The most frequent AEs was sluggishness and/or drowsiness. Discontinuation of perampanel due to AEs was required in 7.6 %.

Conclusion. Perampanel has demonstrated high efficacy and good tolerability in real clinical practice among children from 4 years of age and adolescents with partial (focal) and secondary generalized seizures. The AEs that developed were not serious and very rarely led to withdrawal of the therapy. The results are comparable to those of phase III studies and previous real-world data. The usage of perampanel in children with primary generalized seizures should be further investigated.

Keywords: epilepsy, new antiepileptic drug, perampanel, efficacy and tolerability, among children and adolescents, real world data

For citation: Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Volkova O.K. et al. The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-8-20

Введение

Эпилепсия является распространенным заболеванием в детском и подростковом возрасте: заболеваемость эпилепсией составляет от 41 до 187 случаев на 100 тыс. детей, распространенность — от 3,2 до 5,5 на 1000 в развитых странах [12, 14]. Несмотря на прогресс в ведении пациентов с эпилепсией в последние годы, у значимой части пациентов отмечается недостаточный контроль приступов [12].

Одним из новых антиэpileптических препаратов (АЭП) является перампанел — неконкурентный селективный антагонист α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат (АМРА) рецепторов с уникальным механизмом действия. Перампанел связывается с АМРА-глутаматными рецепторами на постсинаптических нейронах. Подавляя глутаматергическую передачу импульсов на постсинаптическом уровне, перампанел уменьшает частоту эpileптических приступов и препятствует их развитию [3, 8, 19, 20].

Перампанел показан для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами (ВГП) или без них у детей в возрасте от 4 до 11 лет с эпилепсией, у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с эпилепсией; для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей в возрасте от 7 до 11 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ), у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с ИГЭ. Для таблетированной лекарственной формы существует ограничение по массе тела: перампанел может назначаться детям от 4 до 11 лет с массой тела ≥ 30 кг [3, 4].

В России одобрение Министерства здравоохранения на расширение показаний к применению перампанела у детей с 4 лет при парциальных (фокальных) приступах и с 7 лет у детей с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами при ИГЭ было получено в декабре 2020 г. [5, 7]. Основанием для расширения показаний было многоцентровое открытое исследование III фазы 311, в котором перампанел продемонстрировал свою эффективность у детей

и подростков в возрасте от 4 до 12 лет при фокальных и генерализованных приступах [15, 25]. В этом исследовании после скрининга в течение 4 нед детям от 4 до 11 лет включительно с фокальными приступами, билатеральными и генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП) дополнительно назначали перампанел и наблюдали в течение 23 нед, включая период титрования в первые 11 нед. Пациенты были разделены на 2 группы по возрасту и сопутствующему применению фермент-индуцирующих АЭП (от ≥ 4 до < 7 лет и от ≥ 7 до < 12 лет). Оценивали безопасность, переносимость, эффективность, а также фармакокинетику и фармакодинамику перампанела в форме суспензии при назначении 1 раз в сутки. Из 180 включенных пациентов завершили исследование 146 (81 %). У 14 (8 %) больных причиной отмены терапии были нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ были сонливость (26 %) и назофарингит (19 %). Вместе с тем у пациентов не отмечалось значимых нарушений в когнитивной сфере, лабораторных показателях, электрокардиограмме (ЭКГ) и основных функциональных показателях. Снижение медианы частоты приступов за 28 дней у детей с фокальными приступами составило 40 %, у пациентов с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические — 59 %, у пациентов с ГТКП — 69 %. Доля респондеров с уменьшением частоты приступов на 50 % и более среди пациентов с фокальными приступами составила 47 %, доля свободных от приступов — 12 %; среди больных с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы — 65 и 19 %, среди пациентов с ГТКП — 64 и 55 % соответственно. Терапевтический ответ не зависел от возраста ребенка и применения фермент-индуцирующих АЭП. Таким образом, результаты данного исследования III фазы убедительно продемонстрировали, что дополнительная терапия перампанелом характеризуется хорошим профилем безопасности, переносимости и эффективности у детей от 4 до < 12 лет с фокальными или ГТКП [15].

Однако в проспективных исследованиях III фазы имеются обусловленные дизайном ограничения в отборе пациентов в группы и методах исследований, что осложняет экстраполяцию их результатов на широкую популяцию пациентов. Чтобы дополнить полученные в ходе исследований III фазы результаты, необходимо получать и обобщать данные повседневной клинической практики, что помогает получить более широкое представление об эффектах и переносимости терапии тем или иным препаратом, и сформировать доказательную базу, необходимую для включения препарата в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств [1, 2, 6, 9, 10, 16].

В мире накапливается все больше данных повседневной клинической практики, убедительно демонстрирующих преимущества перампанела при применении в детской популяции [13, 17, 22–24]. Однако в России такого рода данные остаются ограниченными. В 2021 г. были опубликованы катамнестические данные 136 пациентов 4–18 лет, получавших дополнительную терапию перампанелом: со структурной фокальной эпилепсией (60 пациентов), генетической эпилепсией (61 пациент с синдромами Драве, Ангельмана, болезнью Лафора, мутациями в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, хромосомными микроделециями и т. п.), фокальной эпилепсией неустановленной этиологии (12 пациентов) и идиопатической эпилепсией (3 пациента) [8]. Ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % отмечены у 79,4 % пациентов, в том числе ремиссия у 27,9 % больных. НЯ отмечались у 30,1 % пациентов, 11 % из них прекратили прием в связи с проблемами переносимости, преимущественно в связи с психиатрическими НЯ (5,9 % от общего числа пациентов). Эти данные обобщают наблюдение за пациентами в одном центре — Институте детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки. С учетом этого показательным было бы обобщение данных нескольких центров, расположенных в разных городах России. Это и определило цель нашего наблюдения.

Цель — провести ретроспективный анализ эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Наблюдаемую группу составили 106 детей с парциальными эпилептическими приступами, получавших в комбинированной терапии эпилепсии препарат перампанел.

Критерии включения пациентов: возраст от 4 до 18 лет независимо от пола; подтвержденный клинически и дополнительными методами обследования (электроэнцефалография, нейровизуализация) диагноз эпилепсии; наличие парциальных эпилептических

приступов с вторичной генерализацией и без нее; наличие в текущей терапии как минимум 1 АЭП к моменту назначения перампанела; назначение и получение комбинированной терапии перампанелом в течение 12-месячного периода наблюдения, к моменту ретроспективной оценки эффективности и переносимости терапии перампанелом; наличие в медицинской документации всех ответов на поставленные в анкетах вопросы.

Критерии исключения: дети младше 4 лет и взрослые с 18 лет и старше; наличие псевдоэпилептических приступов; отсутствие терапии АЭП к моменту назначения перампанела; наличие пробелов в данных медицинской документации с невозможностью ответить на вопросы анкеты.

Данные получены из различных регионов РФ путем анкетирования практикующих врачей неврологов-эпилептологов из 18 занимающихся лечением эпилепсии центров в 2016–2017 гг. Сведения в анкетах включали пол, возраст пациентов, форму эпилепсии, тип, частоту приступов и длительность заболевания на момент назначения перампанела, количество АЭП в анамнезе и текущую терапию. На фоне терапии перампанелом анализировалась частота приступов в 1–3-й месяц лечения, через 6 и 12 мес, наличие и тип НЯ. Анкеты также включали общую оценку состояния здоровья пациента лечащим врачом в процессе терапии перампанелом. Применялась 5-балльная оценочная шкала со следующей градацией: – 1–2 — определенно или возможно хуже с момента начала лечения; 0 — так же, как и до лечения; +1–2 — возможно или определенно лучше с момента начала лечения. С учетом сбора данных до вступления в силу новой классификации эпилепсии и эпилептических приступов 2017 г. при определении формы эпилепсии и типа эпилептических приступов в анкете применялись Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г. и Международная классификация эпилептических приступов ILAE 1981 г.

Основными оцениваемыми параметрами были: 1) эффективность терапии по 3 градациям: купирование приступов, значимое (≥ 50 %) снижение частоты приступов, все остальные случаи (< 50 % снижение или отсутствие изменений частоты приступов, учащение приступов) считались отсутствием эффекта; 2) переносимость терапии: доля пациентов с наличием или отсутствием НЯ, частота отмены перампанела из-за НЯ. Дополнительными параметрами были оценка динамики частоты парциальных и ВГП по медиане приступов до лечения, в 1, 6 и 12-й месяцы лечения, процентное соотношение типов НЯ и общая оценка состояния здоровья пациента лечащим врачом.

Этические аспекты. Анализ данных проводился в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ВМА по соблюдению этических норм

при проведении медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Подписание пациентами информированного согласия не предусмотрено в связи с ретроспективным характером работы.

Статистическая обработка данных проводилась в таблицах Excel с абсолютными и относительными значениями, сравнительный анализ выполнялся с использованием критерия χ^2 для качественных признаков, t -критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей и U -критерия Манна–Уитни для количественных признаков, различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст детей, включенных в анализ, составил $10,8 \pm 4,2$ года, из них 53 мальчика и 53 девочки. Для сравнения было выделено 3 возрастные группы: дети дошкольного возраста — 4–6 лет; младший школьный возраст — 7–11 лет; старший школьный возраст (подростки) — 12–17 лет. Основные клинические характеристики групп до лечения перампанелом представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, достоверные демографические различия в группах, безусловно, касались среднего возраста, однако они были сопоставимы по полу. В отношении заболевания большинство (>85 %) пациентов во всех группах имели симптоматические фокальные или мультифокальные эпилепсии. Отметим, что многие пациенты имели несколько типов приступов, но при этом группы были сопоставимы по их типам. Во всех группах чаще встречались сложные парциальные приступы (44–60 %) и ВГП (36–55 %). Часть пациентов имели сочетание парциальных и генерализованных приступов, также врачи в анкетах отмечали другие приступы с неизвестным началом, а в примечаниях к анкете это, как правило, были эпилептические спазмы. Эти данные указывают на то, что определенная часть детей, включенных в анализ, страдала эпилептическими энцефалопатиями, что также косвенно подтверждается фактом, что симптоматические мультифокальные эпилепсии преимущественно (48 %) встречались в дошкольной возрастной группе 4–6 лет (см. табл. 1). Несмотря на то, что медиана частоты парциальных приступов в месяц была несколько выше в группе дошкольного возраста, в целом статистически достоверной разницы по частоте приступов не выявлено. Единственным показателем в отношении заболевания, который достоверно различался в возрастных группах, была длительность заболевания к моменту назначения перампанела. Логично, что большинство детей в группе 4–6 лет имели длительность заболевания <5 лет (64 %), в то время как в группах 7–11 и 12–17 лет длительность заболевания, как правило, составляла >5 лет (77 и 88 % соответственно).

В отношении терапевтического анамнеза (табл. 2) большинство пациентов во всех возрастных группах

возможно отнести к фармакорезистентным, так как к моменту назначения перампанела к ним уже применялось 3–4 схемы антиэпилептической терапии и более. Как правило, пациенты находились на дуотерапии АЭП (53–63 %), т. е. перампанел назначался 3-м препаратом в комбинации. Наиболее частыми АЭП в комбинации были вальпроевая кислота, леветирацетам и топирамат.

Значимые различия обнаружены в дозировании перампанела в зависимости от возрастной группы (см. табл. 2). Так, достоверные различия в среднесуточной дозе перампанела отмечались между группами 4–6 лет — 3,7 мг/сут и 12–17 лет — 8,8 мг/сут ($p = 0,049$). При этом наиболее часто (рис. 1) у детей в дошкольном возрасте применялась доза 4 мг/сут, в младшем школьном — 6 и 4 мг/сут, а в подростковом — 8 мг/сут ($p < 0,01$). Отметим также, что на практике при титрации перампанела у детей до 4 мг/сут эпилептологами применялся шаг в 1 мг, при дозе >4 мг/сут — стандартный шаг в 2 мг. Такой подход к дозированию отражает применение препарата в повседневной клинической практике в условиях приобретения первого опыта назначения препарата у пациентов данной возрастной категории. Важно отметить, что, согласно утвержденной в России инструкции по применению, перампанел назначается начиная с дозы 2 мг/сут. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом в 2 мг (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы 4–8 мг/сут (при парциальных приступах) и 8 мг/сут (при первично-генерализованных тонико-клонических приступах). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сут возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сут с шагом в 2 мг. Не допускается делить таблетку на части, так как в этом случае невозможно точно определить получаемую дозу препарата (на таблетке нет риски) [3].

В целом эффективность применения перампанела в комбинированной терапии у детей и подростков составила 69 % (23,6 % — купирование приступов, 45,3 % — значимое снижение частоты приступов) (табл. 3). При этом средняя продолжительность наблюдения эффекта составила $7,3 \pm 4,1$ мес. Не выявлено достоверной разницы в эффективности между возрастными группами. Однако несколько большая эффективность перампанела отмечалась в группе подростков: отсутствие эффекта в виде купирования или значимого снижения приступов отмечено только у 25,5 % пациентов, и у 40 % детей в более младшем возрасте (4–11 лет). Среди пациентов с неэффективностью аггравация приступов отмечалась у 3,8 %. При этом в течение 12 мес наблюдения эпилептологи отменили препарат из-за учащения приступов или неэффективности всего 12 (11,3 %) пациентам. Отметим,

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов до лечения перампанелом

Table 1. Main clinical characteristics of patients before treatment with perampanel

Показатель Parameter	Группа Group			p*
	4–6 лет, n = 25 4–6 years old, n = 25	7–11 лет, n = 30 7–11 years old, n = 30	12–17 лет, n = 51 12–17 years old, n = 51	
Средний возраст, лет Average age, years	5,1 ± 0,9	9,5 ± 1,5	14,4 ± 2,0	<0,05
Соотношение по полу, мужской/женский Gender ratio, male/female	13/12	13/17	27/24	0,688
Длительность заболевания, лет, n (%): Disease duration, years, n (%):				
<5	16 (64,0)	7 (23,3)	6 (11,8)	<0,001
5–10	9 (36,0)	21 (70,0)	30 (59,0)	
>10	0	2 (6,7)	15 (29,4)	
Форма эпилепсии, n (%): Form of epilepsy, n (%):				
СФЭ SFE	11 (44,0)	13 (43,3)	33 (64,7)	0,146
СмФЭ SME	12 (48,0)	13 (43,3)	11 (21,5)	
КФЭ CFE	2 (8,0)	4 (13,4)	7 (13,7)	
Типы приступов**, n (%): Seizure types**, n (%):				
ППП без ВГ SPS without SG	4 (16,0)	6 (20,0)	17 (33,3)	>0,05
СПП без ВГ CPS without SG	11 (44,0)	18 (60,0)	27 (53,0)	
ВГП SGS	9 (36,0)	11 (36,7)	28 (55,0)	
сочетание ПП и ГП, с НН combination of PS and GS, with UO	9 (36,0)	8 (26,7)	5 (9,8)	
Медиана частоты приступов, в месяц: Median seizure frequency, per month:				
ППП/СПП без ВГ SPS/CPS without SG	52,5	25	30	>0,05
ВГП SGS	3	4	4,5	
сочетание ПП и ГП combination of PS and GS	30	30	25	

*Статистическая достоверность различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами. **Большинство пациентов имели несколько типов приступов.

Примечание. СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия; СмФЭ – симптоматическая мультифокальная эпилепсия; КФЭ – криптогенная фокальная эпилепсия; ППП – простые парциальные приступы; СПП – сложные парциальные приступы; ВГ – вторичная генерализация; ВГП – вторично-генерализованные приступы; ПП – парциальные приступы; ГП – генерализованные приступы; НН – неизвестное начало.

*Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups. **Most patients had several types of seizures.

Note. SFE – symptomatic focal epilepsy; SME – symptomatic multifocal epilepsy; CFE – cryptogenic focal epilepsy; SPS – simple partial seizures; CPS – complex partial seizures; SG – secondary generalization; SGS – secondary generalized seizures; PS – partial seizures; GS – generalized seizures; UO – unknown onset.

что данные показатели эффективности являются очень высокими, учитывая, что большинство пациентов по фармакоанамнезу попадали под критерий фармако-резистентности, как показано выше, а часть детей имели тяжелые формы эпилептической энцефалопатии. Интересен тот факт, что у подростков на высокую

эффективность перампанела не повлияли относительно более высокая длительность заболевания (≥ 5 лет; 88 %) и более частая (55 %) встречаемость ВГП (см. табл. 1). Вероятно, из анализируемых факторов на эффективность повлияла разница в среднесуточной дозе перампанела между детьми (4–6 и 7–11 лет) и подростками

Таблица 2. Основные характеристики антиэпилептической терапии пациентов

Table 2. Main characteristics of antiepileptic therapy of patients

Показатель Parameter	Группа Group			p*
	4–6 лет, n = 25 4–6 years old, n = 25	7–11 лет, n = 30 7–11 years old, n = 30	12–17 лет, n = 51 12–17 years old, n = 51	
АЭП в анамнезе, число схем, n (%): History of AED, number of regimens, n (%):				
1–2	1 (4,0)	1 (3,3)	2 (4,0)	0,546
3–4	11 (44,0)	8 (26,7)	13 (25,5)	
≥5	13 (52,0)	21 (70,0)	36 (70,5)	
Терапия на момент начала приема перампанела, n (%): Therapy at the start of perampanel use, n (%):				
монотерапия monotherapy	4 (16,0)	6 (20,0)	15 (29,4)	0,116
дуотерапия duotherapy	14 (56,0)	16 (53,3)	32 (62,8)	
тритерапия tritherapy	7 (28,0)	8 (26,7)	4 (7,8)	
Наиболее частые АЭП в комбинации с перампанелом, n (%): The most common AED in combination with perampanel, n (%):				
ВПК VPA	15 (60,0)	13 (43,0)	33 (65,0)	0,319
ЛЕВ LEV	12 (48,0)	13 (43,0)	12 (24,0)	
ТПМ TPM	7 (28,0)	8 (27,0)	11 (22,0)	
4-й по частоте 4 th in frequency	ЗНС/ZNS 4 (16,0)	ОКС/OXC 5 (17,0)	ОКС/OXC 10 (20,0)	
Среднесуточная доза перампанела, мг/сут Average daily dose of perampanel, mg/day	3,7 ± 1,3	5,0 ± 2,5	8,8 ± 2,2	<0,05

*Статистическая значимость различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами.

Примечание. АЭП – антиэпилептический препарат; ВПК – вальпроевая кислота; ЛЕВ – левитирацетам; ТПМ – топирамат; ЗНС – зонисамид; ОКС – окскарбазепин.

*Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups.

Note. AED – antiepileptic drug; VPA – valproic acid; LEV – levetiracetam; TPM – topiramate; ZNS – zonisamide; OXC – oxcarbazepine.

(12–17 лет). Эти результаты согласуются с данными о стандартной нижней границе терапевтической дозы – 4 мг/сут [3].

При оценке динамики частоты приступов (рис. 2) обращает на себя внимание быстрое и значительное снижение частоты всех типов приступов – простых/сложных парциальных без вторичной генерализации и ВГП – уже в 1-й месяц лечения. Однако в отношении парциальных приступов к 6 мес лечения отмечена стабилизация частоты и их сохранение на определенном уровне до 12 мес лечения. В отношении же ВГП отмечалось стойкое снижение частоты приступов в месяц на всем протяжении наблюдения с полным прекращением данного типа приступов у большинства пациентов. Так, прекращение ВГП отмечено у 25 (52 %) из 48 пациентов с наличием ВГП до начала лечения перампанелом.

В процессе наблюдения отмечена хорошая переносимость перампанела – НЯ отмечались только у 23 % пациентов (табл. 4). При этом в отличие от эффективности переносимость имела достоверные различия между возрастными группами. НЯ реже всего отмечались в группе подростков (11,8 %) и чаще всего – у детей в возрасте 7–11 лет (40 %). Вероятно, это связано с тем, что дети дошкольного возраста не всегда могут объективно отразить свои жалобы, и часть побочных эффектов на препараты в результате пропускаются, в то время как дети 7–11 лет более четко идентифицируют и транслируют свои ощущения. В группе подростков меньшее количество НЯ, возможно, объясняется реально лучшей переносимостью в силу возраста, а также более длительным опытом и точным подбором доз перампанела эпилептологами в этой

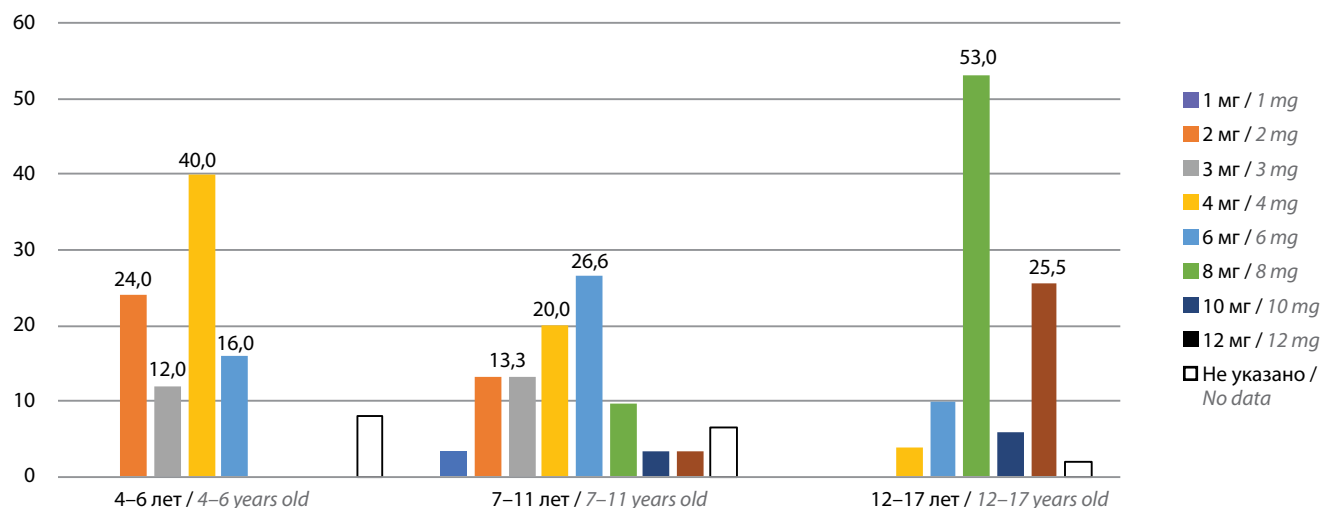


Рис. 1. Распределение пациентов в возрастных группах в зависимости от дозы перампанела в сутки, %

Fig. 1. Distribution of patients in age groups depending on the dose of perampanel per day, %

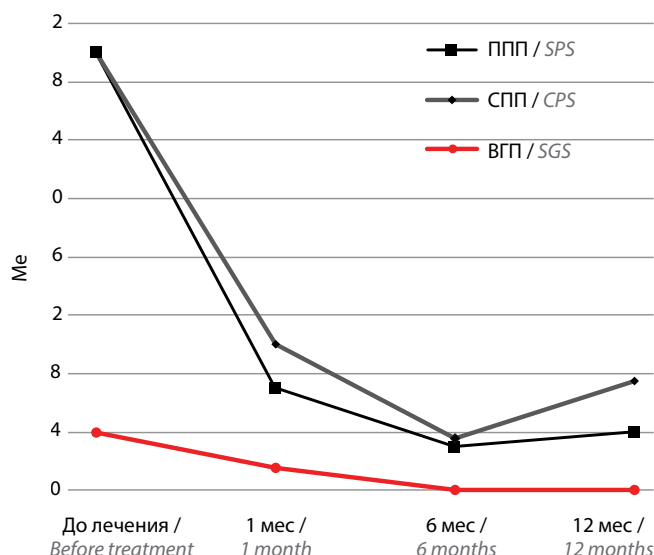


Рис. 2. Динамика частоты приступов в зависимости от типа приступов на фоне терапии перампанелом. Ме – медиана частоты приступов в месяц; ППП – простые парциальные приступы; СПП – сложные парциальные приступы; ВГП – вторично-генерализованные приступы

Fig. 2. Dynamics of the frequency of seizures depending on the type of seizures during therapy with perampanel. Me – the median frequency of seizures per month; SPS – simple partial seizures; CPS – complex partial seizures; SGS – secondary generalized seizures

возрастной группе. Наиболее частым НЯ при применении препарата была заторможенность и/или сонливость. Отмена перампанела из-за НЯ потребовалась в 7,6 % случаев. При этом в 4 случаях причиной отмены явилась выраженная сонливость, а в 3 – агрессия и/или возбуждение.

Шкала оценки общего состояния здоровья пациента показала положительные баллы у большинства пациентов (рис. 3). Оценки «определенно» или «возможно, лучше с момента лечения» были даны врачами для 73 % пациентов. При этом сравнительно лучшие

показатели по этой шкале отмечены в группе пациентов подросткового возраста, а наихудшие – у детей в возрасте 7–11 лет (положительная оценка 86 и 57 % соответственно). Таким образом, результаты общей оценки состояния здоровья пациентов в большей степени коррелировали с переносимостью перампанела, чем с его эффективностью.

Обсуждение

Полученные результаты в целом сопоставимы с результатами, продемонстрированными в исследовании III фазы А. Fogarasi и соавт. (2020) [15] и с опытом повседневной клинической практики К.Ю. Мухина и соавт. (2021) [8]. По гендерному составу пациенты были сопоставимы во всех 3 исследованиях. В исследовании 311 пациенты были разделены на 2 группы: от ≥ 4 до < 7 и от ≥ 7 до < 12 лет. В нашем наблюдении выделено 3 возрастные группы: 4–6, 7–11 и 12–17 лет. К.Ю. Мухин и соавт. разделили пациентов на 2 группы: 4–11 и 12–18 лет. Таким образом, в нашем наблюдении 2 возрастных диапазона полностью совпадают с таковыми в исследовании 311 и также собраны данные по подросткам. В анализе К.Ю. Мухина и соавт. объединены данные групп детского возраста и в группу подростков вошли пациенты 18 лет, в то время как возраст включения в нашу работу и в исследовании 311 был ограничен 17 годами включительно.

Типы приступов. Критериями включения в исследование III фазы 311 были 3 типа приступов: фокальные, фокальные с трансформацией в билатеральные тонико-клонические и ГТКП. Критериями включения в анализ данных К.Ю. Мухина и соавт. являлись фокальные и билатеральные вторично-генерализованные судорожные приступы, а также пациенты с ИГЭ в возрасте 7 лет и старше с первично-генерализованными приступами. В наше наблюдение вошли больные

Таблица 3. Совокупная эффективность терапии перампанелом

Table 3. Cumulative efficacy of perampanel therapy

Эффективность Efficiency	Общая эффективность, $n = 106$ Overall efficiency, $n = 106$	4–6 лет, $n = 25$ 4–6 years old, $n = 25$	7–11 лет, $n = 30$ 7–11 years old, $n = 30$	12–17 лет, $n = 51$ 12–17 years old, $n = 51$	p
Купирование приступов Remission of seizures	25 (23,6)	5 (20,0)	8 (26,7)	12 (23,5)	0,394**
Снижение частоты приступов ≥ 50 % Reduction in seizure frequency ≥ 50 %	48 (45,3)	12 (48,0)	10 (33,3)	26 (51,0)	
Нет эффекта No effect	33* (31,1)	8 (40,0)	12 (40,0)	13 (25,5)	

*Из них аггравация у 4 (3,8 %) пациентов.

**Статистическая достоверность различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами по числу респондеров (купирование + значимое снижение частоты приступов) и пациентов с отсутствием эффекта от лечения.

*Of these, aggravation – in 4 (3.8 %) patients.

**Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups on the number of responders (remission of seizures + significant reduction in the frequency of seizures) and patients with no effect of treatment.

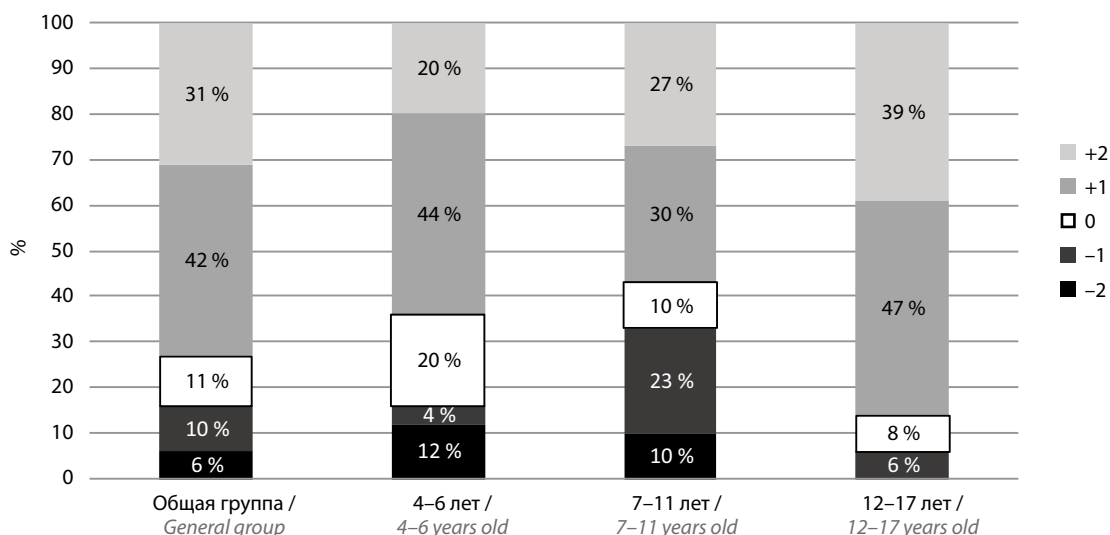


Рис. 3. Оценка общего состояния пациента лечащим врачом в процессе наблюдения за терапией перампанелом. –2 – определенно хуже с момента начала лечения; –1 – возможно, хуже с момента начала лечения; 0 – так же, как и до лечения; +1 – возможно, лучше с момента начала лечения; +2 – определенно лучше с момента начала лечения

Fig. 3. Evaluation of the general condition of the patient by the attending physician in the process of monitoring therapy with perampanel. –2 – definitely worse since treatment started; –1 – possibly worse since treatment started; 0 – the same as before treatment; +1 – probably better since the start of treatment; +2 – definitely better since treatment started

с наличием фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией и без нее. Таким образом, имеются небольшие различия по типам приступов (так, в наш ретроспективный анализ эффективности не вошли пациенты с первично-генерализованными приступами).

Этиология эпилепсии. В исследовании III фазы 311, работе К.Ю. Мухина и соавт. и в нашем наблюдении не было ограничений по этиологии эпилепсии, т.е. в число участников могли войти больные с эпилепсией любой этиологии, если у них имели место вышеперечисленные типы приступов. В результате в анализе К.Ю. Мухина и соавт. у пациентов имела место

структурная фокальная эпилепсия (60 (44 %) пациентов), генетическая и предположительно генетическая эпилепсия (61 (45 %) пациент), идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (3 (2 %) пациента), эпилепсия неустановленной этиологии (12 (9 %) пациентов). В нашей работе у 57 (54 %) пациентов имела место структурная фокальная эпилепсия, у 36 (34 %) – симптоматическая мультифокальная эпилепсия и у 13 (12 %) – криптогенная фокальная эпилепсия. Таким образом, в анализе К.Ю. Мухина и соавт. была несколько выше доля больных со структурной фокальной эпилепсией, а также не были выделены пациенты с симптоматической

Таблица 4. Нежелательные явления на фоне терапии перампанелом

Table 4. Adverse events during therapy with perampanel

Показатель Parameter	Общая переносимость, <i>n</i> = 106 Overall tolerance, <i>n</i> = 106	4–6 лет, <i>n</i> = 25 4–6 years old, <i>n</i> = 25	7–11 лет, <i>n</i> = 30 7–11 years old, <i>n</i> = 30	12–17 лет, <i>n</i> = 51 12–17 years old, <i>n</i> = 51	<i>p</i> *
Наличие нежелательных явлений, <i>n</i> (%): Presence of adverse events, <i>n</i> (%):					
нет no	82 (77,4)	19 (76,0)	18 (60,0)	45 (88,2)	0,014
да yes	24 (22,6)	6 (24,0)	12 (40,0)	6 (11,8)	
отмена cancel	8 (7,6)	2 (8,0)	5 (16,7)	1 (2,0)	0,054
Вид нежелательных явлений, <i>n</i> (%): Type of adverse events, <i>n</i> (%):					
заторможенность/сонливость drowsiness	12 (11,3)	2 (8,0)	8 (26,7)	2 (3,9)	0,007
возбудимость/агрессия aggression	11 (10,4)	3 (12,0)	5 (16,7)	3 (5,9)	0,294
снижение аппетита loss of appetite	2 (1,9)	1 (4,0)	1 (3,3)	—	0,383
атаксия ataxia	1 (1,0)	—	—	1 (2,0)	0,581

*Статистическая значимость различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами.

*Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups.

мультифокальной эпилепсией и криптогенной фокальной эпилепсией, а в нашем наблюдении, наоборот, не включены больные с генетической и предположительно генетической эпилепсией.

Схемы АЭП. В исследовании 311 наиболее часто на исходном уровне были назначены леветирацетам (32 %) и вальпроевая кислота (30 %); наиболее распространенными фермент-индуцирующими АЭП были карбамазепин (14 %) и окскарбазепин (11 %). Поскольку фермент-индуцирующие АЭП, такие как фенитоин, карбамазепин и окскарбазепин (индукторы CYP3A4), могут снижать уровень перампанела в плазме, тем самым потенциально снижая его эффективность, получающим фермент-индуцирующие АЭП пациентам было разрешено назначать более высокую максимальную дозу перампанела (≤ 16 мг/сут), поэтому в данном исследовании средняя суточная доза перампанела была выше в когорте пациентов, получающих фермент-индуцирующие АЭП, по сравнению с когортой пациентов, их не получающих (8,7 и 6,4 мг соответственно).

В работе К.Ю. Мухина и соавт. спектр применяемых совместно с перампанелом в дозе 4–12 мг/сут препаратов был существенно шире, поскольку это данные повседневной клинической практики, при этом большинство (63,8 % в группе детей 4–11 лет и 55 % в группе подростков 12–18 лет) пациентов получали комбинацию из 3 АЭП. У детей 4–11 лет наиболее часто применялась вальпроевая кислота, далее

по частоте применения: леветирацетам, топирамат, окскарбазепин, карбамазепин, зонисамид, этосуксимид. Реже применялись вигабатрин*, клобазам, фенобарбитал и другие барбитураты, сультиам, фелбамат*. Наиболее эффективными комбинациями, при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов, были сочетание перампанела с вальпроевой кислотой, с окскарбазепином, тройные комбинации перампанел + вальпроевая кислота + этосуксимид или сультиам*, вигабатрин, клобазам, леветирацетам, окскарбазепин/карбамазепин. У подростков 12–18 лет применялись вальпроевая кислота, окскарбазепин, топирамат, леветирацетам, руфинамид, зонисамид, карбамазепин, ламотриджин, этосуксимид. Реже применялись сультиам и вигабатрин. Наиболее эффективными комбинациями в этой группе были сочетание перампанела с вальпроатом и тройные комбинации перампанел + вальпроевая кислота + карбамазепин, топирамат или леветирацетам. По нашим данным, также в большинстве случаев перампанел назначался 3-м препаратом в комбинации (56 % пациентов 4–6 лет, 53,3 % пациентов 7–11 лет и 62,8 % пациентов 12–17 лет). Наиболее частыми АЭП в комбинации с перампанелом у детей всех групп были вальпроевая кислота, леветирацетам и топирамат. Таким образом, наши данные сопоставимы с данными К.Ю. Мухина и соавт. и отличаются от результатов исследования 311, что обусловлено применением перампанела в условиях

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

повседневной клинической практики у детей, большинство из которых имели фармакорезистентную эпилепсию.

Что касается дозировки перампана, к сожалению, нет возможности сопоставить эти данные с данными К.Ю. Мухина и соавт., поскольку в их работе не указаны средние значения. Среднесуточная доза перампана, по нашим данным, составила 3,7 мг у детей 4–6 лет, 5,0 мг у детей 7–11 лет и 8,8 мг у подростков 12–17 лет, в то время как в исследовании 311 среднесуточная доза составляла 7,0 мг как у детей в возрасте от 4 до <7 лет, так и у детей в возрасте от 7 до <12 лет. Это может объясняться тем, что на момент набора пациентов в этой возрастной группе данные по безопасности являлись ограниченными, поскольку еще не были опубликованы результаты исследования 311. Поэтому в повседневной клинической практике врачи начинали с меньшей дозы и использовали меньший шаг титрации.

Эффективность. В исследовании 311 снижение частоты фокальных приступов за 28 дней по сравнению с исходным уровнем на 50 % и более было отмечено у 47 % пациентов, снижение частоты фокальных приступов с вторичной генерализацией — у 65 %. По данным К.Ю. Мухина и соавт., снижение частоты всех типов приступов на 50 % и более отмечено у 33,3 % детей 4–11 лет и 32,3 % подростков 12–18 лет. В нашем наблюдении данный показатель оказался несколько ниже, чем в исследовании 311, но выше, чем в работе К.Ю. Мухина и соавт., и составил 45,3 % (48 % у детей 4–6 лет, 33,3 % у детей 7–11 лет и 51 % у детей 12–17 лет). В исследовании 311 в силу кратковременного периода наблюдения не приводятся данные по ремиссиям, но данные нашего наблюдения близки к данным К.Ю. Мухина и соавт.: у детей 4–11 лет и подростков 12–18 лет ремиссия была достигнута в 27,6 и 29 % случаев соответственно, а в нашей работе — в 20, 26,7 и 23,5 % случаев у детей 4–6, 7–11 и 12–17 лет соответственно.

Безопасность. Связанные с терапией НЯ в исследовании 311 отмечались у 89 % пациентов (в том числе у 67 % связанные с перампаном). Количество НЯ в работе К.Ю. Мухина и соавт. было существенно меньше: НЯ развились у 30,5 % больных 4–11 лет и 29 % пациентов 12–18 лет. В нашем анализе НЯ имели место у 24 % детей 4–6 лет, 40 % детей 7–11 лет и 11,8 % подростков 12–17 лет. Таким образом, число пациентов с НЯ в нашем исследовании было меньше, чем в работе К.Ю. Мухина и соавт., хотя видна тенденция к меньшей распространенности НЯ у пациентов более старшего возраста.

Обращают внимание существенные различия в спектре зарегистрированных НЯ. Если в исследовании 311 наиболее распространенными НЯ были сонливость (26 %), назофарингит (19 %), голово-

кружение, раздражительность, лихорадка (по 13 %) и рвота (11 %), то в анализе К.Ю. Мухина и соавт. у детей 4–11 лет отмечались сонливость (25 %), мышечная гипотония (22 %), нарушение аппетита, отказ от еды (15 %), общая вялость, слабость (7,5 %), атаксия (5,7 %), психомоторное возбуждение и агрессия (по 4,7 %), а у подростков — сонливость (19 %), атаксия (13 %), агрессия (9,7 %), нарушение аппетита, отказ от еды (6,5 %), мышечная гипотония (6,5 %). В нашем исследовании у пациентов отмечались заторможенность/сонливость (11,3 %), возбудимость/агрессия (10,4 %), снижение аппетита (1,9 %) и атаксия (1 %, только у подростков). Обращают внимание отсутствие назофарингита в числе НЯ в повседневной клинической практике и существенные различия в распространенности других НЯ, за исключением сонливости. Различия в частоте и спектре НЯ могут быть связаны с особенностями их регистрации в исследованиях фазы III и в повседневной клинической практике. Вместе с тем отмена перампана из-за НЯ потребовалась небольшому и сопоставимому числу пациентов во всех исследованиях: 9 % в исследовании 311, 11 % в наблюдении К.Ю. Мухина и соавт. и 7,6 % пациентов в нашей группе. Это, несомненно, является объективным показателем хорошей переносимости. Удержание на терапии перампаном в течение >12 мес в работе К.Ю. Мухина и соавт. было продемонстрировано у 78,7 % больных.

Также следует отметить отсутствие данных литературы о негативном влиянии терапии перампаном на когнитивные функции и качество сна у пациентов с эпилепсией [3, 11, 18].

Выводы

Таким образом, впервые в России в рамках многоцентрового ретроспективного анализа в повседневной клинической практике продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость перампана у детей с 4 лет и подростков с парциальными (фокальными) и ВГП. Важно отметить, что, как и в работе К.Ю. Мухина и соавт. [8], высокие показатели эффективности получены у пациентов, ранее резистентных к проводимой терапии. Возникающие НЯ не являлись серьезными и крайне редко приводили к отмене препарата. Несомненными преимуществами для назначения перампана у детей и подростков являются удобный режим приема 1 раз в сутки, широкий спектр активности при фокальных и генерализованных эпилептических приступах [3], уникальный механизм действия, позволяющий сочетать перампан с различными АЭП с достижением сопоставимой переносимости [3, 21].

Перспективно назначение перампана в ранней терапии, что подтверждается зарубежным опытом и требует дополнительного наблюдения в будущих

российских исследованиях повседневной клинической практики. В них также целесообразно дополнительно

изучить применение перампанела у детей с первично-генерализованными приступами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С. и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2019;12(2):125–44. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
2. Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S. et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2019;12(2):125–44. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
3. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2019;12(1):34–41. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41
4. Zhuravleva N.I., Shubina L.C., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2019;12(1):34–41. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП № 000644 РГ-RU от 24.03.2022. Файлкомпа. Международное непатентованное название: перампанел
Medication package insert dated 24.03.2022. Fycompa. Registration number: 000644 RG-RU. International nonproprietary name: perampamel. (In Russ.)
6. Итоги форума экспертов по вопросам применения перампанела в повседневной клинической практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2020;12(2):125–32. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.036
7. Results of the Expert Forum on the application of perampamel in routine clinical practice. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2020;12(2):125–32. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.036
8. Итоги форума экспертов по вопросам применения перампанела у подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2020;12(4):248–61. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.054
9. Results of the expert forum on the use of perampamel in adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2020;12(4):248–61. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.054
10. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Касимова А.Р. и др. Реальная практика проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокотратных нозологий. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2022;15(1):87–105. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.107
11. Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Kasimova A.R. et al. The real practice of clinical and economic research of drugs included in the Federal Program of High-Cost Nosologies. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2022;15(1):87–105. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.107
12. 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. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087
13. Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Perampamel in the additional therapy of focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children 4–12 years old: clinical data, experience of use and practical recommendations. 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
14. 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. Св. Луки). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):8–30. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30
15. Mukhin K.Y., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. Effectiveness and tolerability of perampamel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy 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
16. Омеляновский В.В., Максимкина Е.А., Ивахненко О.И. и др. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ № 871. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2020;13(2):113–23. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.032
17. Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I. et al. Improvements to the formation of lists of drugs for medical use: analysis of changes in the Government Decree no. 871. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2020;13(2):113–23. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.032
18. Рахманина О.А., Волков И.В., Шестакова О.И. и др. Опыт ведения пациентов с генетическими эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями в амбулаторной практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(2):99–105. DOI: 10.17116/jnevro202112102199
19. Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Shestakova O.I. et al. Experience in the management of patients with genetic epilepsies and epileptic encephalopathies in the outpatient practice. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(2):99–105. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112102199
20. Филин А.А., Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Власов П.Н. Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: влияние на сон. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020;12(6):49–53.

- DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53
 Filin A.A., Tardov M.V., Kunelskaya N.L., Vlasov P.N. The use of perampanel in focal drug-resistant epilepsy: effects on sleep. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020;12(6):49–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53
12. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord: Int Epilepsy J Videotape* 2015;17(2):117–23.
 13. Chang F.M., Fan P.C., Weng W.C. et al. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2020;75: 82–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.12.024
 14. De Liso P., Moavero R., Coppola G. et al. Current role of perampanel in pediatric epilepsy. *It J Pediatrics* 2017;43(1):1–6.
 15. Fogarasi A., Flamini R., Milh M. et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2020;61(1):125–37. DOI: 10.1111/epi.16413
 16. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. Available at: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
 17. Lin K.L., Lin J.J., Chou M.L. et al. Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: the first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy Behav* 2018;85:188–94.
 18. Rocamora R., Álvarez I., Chavarria B., Principe A. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure* 2020;76:137–42. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.01.021
 19. Rogawski M.A. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):9–18.
 20. Rogawski M.A., Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;197:19–24.
 21. Santamarina E., Bertol V., Garayoa V. et 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
 22. Segal E., Moretz K., Wheless J. et al. PROVE – phase IV study of perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy: Interim analysis in pediatric patients. *J Child Neurol* 2022;37(4):256–67. DOI: 10.1177/08830738211047665
 23. Segal E., Wheless J., Moretz K. et al. Perampanel in real-world clinical care of adolescent and adult patients with epilepsy: Results from the retrospective Phase IV PROVE Study. *Seizure* 2022;98:87–94.
 24. Suwanpakdee P., Saksritavee B., Likasitthananon N. et al. Perampanel as adjunctive therapy in drug resistant epilepsy in adolescents and children waiting for epilepsy surgery: a multicenter observational study in Thailand. *Seizure* 2022;100:103–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.06.015
 25. Trigg A., Brohan E., Cocks K. et al. Health-related quality of life in pediatric patients with partial onset seizures or primary generalized tonic-clonic seizures receiving adjunctive perampanel. *Epilepsy Behav* 2021;118:107938. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107938

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Рахманина / O.A. Rakhmanina: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>
 И.В. Волков / I.V. Volkov: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>
 О.К. Волкова / O.K. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>
 Ю.А. Александров / Yu.A. Aleksandrov: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>
 М.В. Бархатов / M.V. Barkhatov: <https://orcid.org/0000-0002-6372-4677>
 И.С. Бахтин / I.S. Bakhtin: <https://orcid.org/0000-0003-3600-687X>
 Г.М. Бережная / G.M. Berezhnaya: <https://orcid.org/0000-0003-3917-422X>
 А.Ю. Карась / A.Yu. Karas: <https://orcid.org/0000-0001-9089-9627>
 Д.В. Морозов / D.V. Morozov: <https://orcid.org/0000-0003-4389-9143>
 И.С. Бахтин / I.S. Bakhtin: <https://orcid.org/0000-0003-3600-687X>
 Т.Р. Томенко / T.R. Tomenko: <https://orcid.org/0000-0002-0652-1996>
 Ж.М. Цоцонава / Zh.M. Tsotsonava: <https://orcid.org/0000-0003-3275-5099>

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 funding. This publication was funded by Eisai. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Анализ данных проводился в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ВМА по соблюдению этических норм при проведении медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Подписание пациентами информированного согласия не предусмотрено в связи с ретроспективным характером работы.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Data analysis was carried out in accordance with the ethical principles of the WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Signing informed consent by patients is not provided due to the retrospective type of the work.

Статья поступила: 15.07.2022. **Принята к публикации:** 15.08.2022.

Article submitted: 15.07.2022. **Accepted for publication:** 15.08.2022.