

Рудакова И.Г., Белова Ю.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Анализ опыта применения перампанела в клинической практике Московской области: эффективность, переносимость, индивидуальные приоритеты выбора

Целью исследования стал анализ нашего опыта применения перампанела (ПЕР) в клинической практике с оценкой эффективности, переносимости и индивидуальных приоритетов выбора.

Пациенты и методы. В исследование были включены 28 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, средний возраст $38,3 \pm 10,7$ года, доля мужчин — 46,4%, длительность заболевания — от 8 до 33 лет (средняя — 20,2 года). Количество смен противоэпилептических препаратов в анамнезе составляло: 7–10 — у 66%, 5–6 — у 23% пациентов. Проведено сравнение эффективности, переносимости и электро-клинических особенностей эпилепсии в двух группах: респондеров и нереспондеров.

Результаты и обсуждение. В группе респондеров по сравнению с группой нереспондеров существенно преобладали больные с лобной эпилепсией (80 и 46%) и диффузными эпилептиформными электроэнцефалографическими (ЭЭГ) паттернами (80 и 38% соответственно; $p=0,0001$), но в 2–3 раза реже встречались больные с височной эпилепсией (20 и 53,8%) и изолированными регионарными ЭЭГ-паттернами (20 и 61,5%; $p=0,0001$). Только 1 из 10 комбинаций карбамазепина (КБМ) и ПЕР была успешной. Агрессивность, страхи и психоз, возникшие у 5 (17,8%) пациентов при дозе 2–6 мг/сут были наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с отменой ПЕР. ПЕР является эффективным инструментом в преодолении фармакорезистентности при эпилепсии. Его достоинством является возможность применения в недифференцированных режимах противоэпилептической терапии. При прогнозировании эффектов ПЕР необходим тщательный отбор пациентов с учетом анамнеза психических расстройств. Целесообразно предварительное переключение с КБМ на окскарбазепин или эскарбазепин.

Ключевые слова: перампанел; фармакорезистентная фокальная/парциальная эпилепсия; эффективность; переносимость; безопасность; нежелательные явления; побочные эффекты.

Контакты: Ирина Геннадьевна Рудакова; i.g.rudakova@yandex.ru

Для ссылки: Рудакова ИГ, Белова ЮА. Анализ опыта применения перампанела в клинической практике Московской области: эффективность, переносимость, индивидуальные приоритеты выбора. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(специальный выпуск 1):48–53.

Analysis of the clinical experience with perampanel in the Moscow Region: Efficacy, tolerability, individual choice priorities
Rudakova I.G., Belova Yu.A.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110

Objective: to analyze our clinical experience with perampanel (PER), by evaluating the efficacy, tolerability, and individual choice priorities.

Patients and methods. The investigation enrolled 28 patients with drug-resistant focal epilepsy; the patients' mean age was 38.3 ± 10.7 years. The proportion of men was 46.4%; the disease duration was 8 to 33 years (mean 20.2 years). Antiepileptic drugs (AEDs) were changed 7–10 times in 66% of the patients and 5–6 times in 23%. The efficacy and tolerability of AEDs and the electroclinical features of epilepsy were compared in two groups: responders and non-responders.

Results and discussion. The responder and non-responder groups had a substantial preponderance of patients with frontal lobe epilepsy and diffuse epileptiform electroencephalographic (EEG) patterns (80%:46% and 80%:38%, respectively; $p = 0.0001$), but those with temporal lobe epilepsy and isolated regional EEG patterns were 2–3 times fewer (20%: 53.8% and 20%:61.5%; $p = 0.0001$). Only one of 10 combinations of carbamazepine (CBM) and PER was successful. Aggression, fear, and psychosis, which occurred in 5 (17.8%) patients taking PER 2–6 mg/day, were the most common adverse reactions associated with its discontinuation. PER is an effective agent to overcome of drug resistance in epilepsy. The benefit of the drug is that it may be used in undifferentiated antiepileptic therapy regimens. When predicting the effects of PER, preliminary switch from CBZ to oxcarbazepine or eslicarbazepine is reasonable.

Keywords: perampanel; drug-resistant focal/partial epilepsy; efficacy; tolerability; safety; adverse events; side effects.

Contact: Irina Gennadyevna Rudakova; i.g.rudakova@yandex.ru

For reference: Rudakova IG, Belova YuA. Analysis of the clinical experience with perampanel in the Moscow Region: Efficacy, tolerability, individual choice priorities. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-48-53>

Фармакорезистентность (ФР) эпилептических приступов и возможности ее преодоления — одна из центральных проблем современной эпилептологии. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) была и остается главной мишенью вновь создаваемых противоэпилептических препаратов (ПЭП). Именно с появлением поколения новых ПЭП стало очевидно, что состояние ФР, как и состояние курабельности эпилепсии, не является стабильным и должно измеряться исключительно на момент оценки, а понятие ФР следует относить к конкретному ПЭП или конкретной стратегии лечения [1]. Сегодня надежды на повышение шансов для пациентов с ФРЭ обоснованно связаны, прежде всего, с применением в режимах комбинированной терапии новых ПЭП, обладающих оригинальными механизмами действия [2, 3]. Одной из новейших разработок в области нейрофармакологии эпилепсии является перампанел (ПЕР; Файкомпа), представляющий собой оригинальную молекулу — 2-(2-оксо-1-фенил-5-пиридин-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензонитрила гидрат (4:3). Уникальность ПЕР заключается в его механизме действия, не повторяющемся в других современных ПЭП. Препарат является единственным селективным неконкурентным (не может быть конкурентно вытеснен глутаматом) антагонистом ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона, которым отводится главная роль в процессах генерации и распространения возбуждения в ЦНС [4, 5]. Связываясь с АМПА-рецептором, ПЕР надежно блокирует его доступность для возбуждающих влияний глутамата, тем самым препятствуя возникновению и распространению эпилептического возбуждения [4, 6].

Снижение эффективности лечения по мере увеличения числа использованных схем терапии — один из основных постулатов современной фармакотерапии эпилепсии [7]. В связи с этим появление средств, способных изменить перспективу для пациентов с длительным анамнезом безуспешных попыток лечения, становится своеобразным «прорывом» в области проблемы ФРЭ. Именно таким средством обещает быть ПЕР. Опыт его клинического применения еще невелик: в практике российских эпилептологов — не более 2 лет. По нашему мнению, значительная часть неудачных попыток использования ПЕР на первых этапах работы с препаратом была связана с отсутствием четкого понимания клинических приоритетов, особенностей его выбора для конкретных пациентов и перспектив индивидуальной переносимости.

Целью настоящего исследования стал анализ собственного опыта применения ПЕР в клинической практике с оценкой эффективности, переносимости и индивидуальных приоритетов выбора.

Пациенты и методы. В настоящий анализ методом сплошной выборки включены взрослые пациенты с симптоматическими структурно-метаболическими ФРЭ, которые наблюдались эпилептологами Московской научно-исследовательской клиники им. М.Ф. Владимирского в 2015–2016 гг., приняли хотя бы одну дозу ПЕР и прекратили прием препарата по причине нежелательных явлений (НЯ) или неэффективности лечения. Всего в исследование включено 28 пациентов (13 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 25 до 52 лет (средний возраст $38,3 \pm 10,7$ года) с длительностью заболевания от 8 до 33 лет (средняя продолжительность — 20,2 года). Особенностью представляемой группы

больных было отсутствие эффекта или наличие неприемлемых НЯ при применении всех возможных в каждом конкретном случае ПЭП. Исследование носило проспективный наблюдательный характер. В качестве основных параметров оценки приняты эффективность и переносимость применения ПЕР в двух группах пациентов: ответивших (респондеры) и не ответивших (нереспондеры) на лечение ПЕР. В группу респондеров отнесены пациенты со снижением частоты приступов в конечной точке относительно частоты приступов в начальной точке анализа на 50–100%, в группу нереспондеров — пациенты со снижением частоты приступов менее чем на 50%. Дополнительными параметрами оценки были: локализационная форма эпилепсии по данным нейровизуализации, тип (в соответствии с классификацией) и электро-клиническая характеристика приступов по данным 12- и 4-часового видео-электроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) с включением сна; данные об используемых ранее и применявшихся в комбинации с ПЕР ПЭП.

Результаты. Сравнительная характеристика особенностей проявления и течения заболевания в двух группах пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Выделенные группы существенно не различались по гендерным, возрастным параметрам и длительности заболевания. Наибольшие групповые различия отмечены в частоте представленности локализационных форм эпилепсии: в группе респондеров эпилепсия с лобной локализацией очага встречалась достоверно чаще, чем в группе нереспондеров (80 и 46% соответственно; $p=0,0001$). Симптоматические формы эпилепсии преобладали в обеих группах.

Эпилепсия с височной локализацией очага, напротив, почти в 3 раза чаще встречалась в группе не ответивших на терапию пациентов (соотношение 20:53,8%; $p=0,0001$), в том числе палеокортикальная эпилепсия со склерозом гиппокампа (6,7:15,4%).

Электроэнцефалографическая (ЭЭГ) клиническая характеристика эпилептических приступов также имела различия в двух группах. Общая частота фокальных приступов (ФП) и ВГТКП не имела существенных различий: и те, и другие наблюдались у абсолютного большинства больных, однако среди респондеров в 1,5 раза преобладали фокальные психомоторные приступы (60:38,5%), а среди нереспондеров в 5,7 раза чаще встречались фокальные аутомоторные приступы (6,7:38,5%). Отмечены различия в электрической характеристике приступов, в частности в представленности на ЭЭГ диффузных эпилептиформных ЭЭГ-паттернов (диффузная эпилептиформная активность и/или регионарная активность с той или иной степенью вторичной билатеральной синхронизации — ВБС) и регионарных паттернов (изолированная регионарная эпилептиформная активность). В группе респондеров диффузные эпилептиформные ЭЭГ-паттерны встречались в 2 раза чаще (соотношение 80:38%), в отличие от регионарных эпилептиформных ЭЭГ-паттернов, представленных в 3 раза реже (соотношение 20:61,5%).

Частота предшествующих смен противоэпилептической терапии существенно не различалась в двух группах: в 60–66% случаев отмечено 7–10 смен ПЭП, в 20–23% случаев — 5–6 смен ПЭП и лишь в 13–13% случаев — не более 3 смен ПЭП.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование

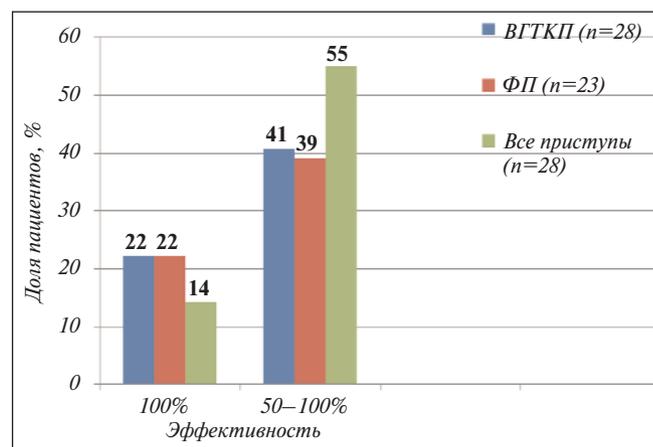
Параметры оценки	Респондеры, n (%)	Нереспондеры, n(%)
Число пациентов	15 (100)	13 (100)
Возраст, годы	25–52	27–48
Форма эпилепсии		
Лобная:	12 (80)	6 (46)
ФКД	2 (13,3)	1 (7,7)
посттравматическая	3 (20)	1 (7,7)
резидуальная энцефалопатия	4 (26,6)	–
множественные каверномы (АВМ)	1 (6,7)	1 (7,7)
нейроинфекция (последствия)	–	1 (7,7)
криптогенная	2 (20)	2 (15,4)
Височная (всего):	3 (20)	7 (53,8)
мезиальная височная со склерозом гиппокампа	1 (6,7)	2 (15,4)
Типы приступов:		
ВГТКП	15 (100)	13(100)
фокальные психомоторные	9 (60)	5 (38,5)
фокальные аутомоторные	1 (6,7)	5 (38,5)
Характеристика ЭЭГ:		
диффузная эпилептиформная активность или регионарная активность с ВБС	12 (80)	5 (38)
регионарная эпилептиформная активность	3 (20)	8 (61,5)
Характеристика предшествующей терапии:		
7–10 смен ПЭП	10 (66,6)	8 (61,5)
5–6 смен ПЭП	3 (20)	3 (23)
3 смены ПЭП	2 (13,3)	2 (15,4)

Примечание. ФКД – фокальная корковая дисплазия, ВГТКП – вторично генерализованные тонико-клонические приступы, ВБС – вторичная билатеральная синхронизация, АВМ – артериовенозная мальформация.

Сравнительная характеристика параметров, связанных с терапией ПЕР, представлена в табл. 2. Все пациенты принимали ПЕР в составе комбинированной терапии, включающей основные ПЭП широкого спектра действия (ВПА, ЛЕВ, ТПМ) и ПЭП из группы блокаторов натриевых каналов (КБМ, ОКС, ЛСМ). Групповые различия отмечены только в отношении частоты применения КБМ, который пациенты из группы нереспондеров принимали в 10 раз чаще: третьим препаратом в составе комбинации с ПЕР и ПЭП широкого спектра действия (n=7); четвертым препаратом в комбинации с ПЕР, ПЭП широкого спектра действия и другим блокатором натриевых каналов (n=2). В группе респондеров КБМ получал только один пациент в дозе 1600 мг/сут вместе с ПЕР 12 мг/сут и ЛЕВ 2000 мг/сут. Эта терапия позволила снизить частоту приступов с 7–8 тяжелых ВГТКП в месяц до 1 ВГТКП в 2–3 мес, а попытки улучшить эффективность за счет замены КБМ на другие ПЭП приводили к учащению приступов.

Доза ПЕР в группе респондеров составила 8 мг/сут (у 1/3) и 12 мг/сут (у 2/3 пациентов). В группе нереспондеров у 70% доза была 2–6 мг/сут, отмена ПЕР у этой части пациентов произошла в связи с развившимися в ранние сроки лечения НЯ. Дозу 8–12 мг/сут принимали 30%, отмена ПЕР у этой части больных произведена в более поздние сроки в связи с отсутствием эффективности. Показатели длительности применения ПЕР в двух группах коррелируют с показателями эффективности и переносимости лечения. В группе нереспондеров 77% больных принимали ПЕР <6 мес. У 2 пациентов препарат отменен после приема 1–2 доз в связи с развитием аффективных расстройств, в том числе психоза у одного пациента. В группе респондеров терапия до момента оценки продолжалась 6–12 мес (у 40%) и 12–24 мес (у 60%) больных.

Эффективность лечения ПЕР представлена на рисунке. Клинически значимое (>50%) снижение частоты приступов всех типов отмечено у 55% от числа всех больных, ВГТКП и ФП – у 41 и 39% соответственно. Общее число больных с элиминацией всех приступов составило 14%, ВГТКП и ФП – по 22%.



Эффективность ПЕР в дополнительной терапии фармакорезистентной фокальной эпилепсии (n=28)

Отмена ПЕР в связи с отсутствием эффективности произведена у 9 (33,3%), в связи с наступившей беременностью – у одной пациентки, принявшей одну дозу ПЕР 2 мг/сут. У 6 (22%) пациентов препарат отменен в связи с НЯ, в том числе у 2 (7,7%) – НЯ в сочетании с отсутствием клинического эффекта. Наиболее часто встречающимися НЯ были агрессивия и расстройства поведения, отмеченные у 3 (11%) больных,

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров, связанных с терапией ПЕР

Параметры оценки	Респондеры (n=15)	Нереспондеры (n=13)
Доза ПЕР (число больных)	8 мг:12 мг (5:10)	2 мг:6 мг (9:4)
Длительность приема ПЕР, n (%):		
<6 мес	—	10 (77)
6–12 мес	6 (40)	2 (15,3)
12–24 мес	9 (60)	1 (7,7)
Сопутствующие ПЭП, n (%):		
ВПА	8 (53,3)	6 (46)
ЛЕВ	7 (46,6)	4 (30,7)
ЛСМ	3 (20)	2 (15,4)
ОКС	3 (20)	2 (15,4)
БДЗ	2 (13,3)	1 (7,7)
ТПМ	2 (13,3)	2 (15,4)
КБМ	1 (6,7)	9 (69,2)
Количество сопутствующих ПЭП:		
1	5	2
2	9	9
3	1	2

Примечание. ВПА – вальпроаты, ЛЕВ – левитирацетам, ЛСМ – лакосамид, ОКС – окскарбазепин, БДЗ – бензодиазепины, ТПМ – топирамат, КБМ – карбамазепин.

у которых подобные НЯ не отмечались ранее. Эти пациенты принимали ПЕР в следующих комбинациях: ВПА + зонисамид + БДЗ + ПЕР 6 мг; ТПМ + ВПА + ПЕР 6 мг; ВПА + эскарбазепин + ПЕР 4 мг. Психоз отмечен у 1 (3,7%) больного, получившего две дозы ПЕР 2 мг в сочетании с ЛЕВ, на фоне приема которого отмечалась некоторая эмоциональная напряженность. У одной пациентки, принимающей ЛЕВ, отмечено усиление имеющихся до назначения ПЕР страхов, не связанных с приступами, и присоединение постоянной упорной головной боли психогенного происхождения. У одной пациентки, принимающей ВПА+ЛСМ+ПЕР 4 мг, появились НЯ в форме головокружения и тошноты, не позволившие дальше увеличивать дозу ПЕР и приведшие к его отмене. НЯ в форме головокружения были отмечены еще у двух больных группы респондеров, принимающих 8 и 10 мг ПЕР. В обоих случаях прием ПЕР непосредственно перед сном позволил полностью избавиться от этого НЯ. Таким образом, головокружение отмечено у 11% больных, но в клинически значимой форме – в 3 раза реже.

Обсуждение. Предпринятый анализ продемонстрировал, что ПЕР обладает несомненными достоинствами и является новым инструментом в лечении фармакорезистентных ВГТКП и ФП. Среди пациентов с серьезным анамнезом симптоматической фокальной ФРЭ, не ответивших ни на одну из всех возможных попыток применения различных ПЭП, отмечено 55% новых ответов на лечение, из них в 14% случаев произошла полная элиминация всех приступов, в 60% – с удержанием клинического эффекта в течение 12–24 мес.

Наше исследование продемонстрировало, что достоинством ПЕР является возможность его эффективного применения при недифференцированных приступах, когда не может быть с уверенностью диагностирована форма эпилепсии или тип эпилептических приступов. Это, прежде всего, касается приступов, развивающихся по механизму ВБС, в том числе ВБС, которая не была идентифицирована в процессе ЭЭГ-исследований в силу ограниченного объема этих исследований или недоступности мониторинговых режимов ЭЭГ в конкретной ситуации. Большую часть респон-

деров настоящего исследования, продемонстрировавших эффективность ПЕР, составляли пациенты с лобной локализацией эпилептогенного фокуса (80%) и комбинацией фокальных и генерализованных электро-клинических паттернов, что является одним из известных предикторов серьезного прогноза и ФРЭ [1]. Эффективность ПЕР, продемонстрированная в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы как при фокальных приступах с генерализацией или без [8–11], так и при ВГТКП в рамках идиопатической генерализованной эпилепсии [12], поддерживает наши выводы о приоритетности выбора ПЕР в схемах недифференцированного лечения эпилепсии с генерализованными ЭЭГ-клиническими проявлениями.

Эффективность ПЕР в дополнительной терапии фокальной ФРЭ была подтверждена анализом данных о его применении в отечественной клинической практике. У 52 пациентов из 11 центров в Российской Федерации отмечена клинически значимая эффективность: относительно всех приступов – у 41% и ВГТКП – у 58% больных. Доля новых ремиссий всех приступов составила 8%, ремиссий ВГТКП – 31% [13], что сопоставимо с результатами нашего анализа. Следует отметить отличия данных нашего анализа, касающиеся средних эффективных доз ПЕР. В соответствии с данными В.А. Карлова и соавт. (2016), средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила 6 мг [13], в то время как в нашем исследовании – 10 мг. При этом в процессе набора эффективной дозы мы следовали принципу замедления титрования под контролем эффективности и переносимости по мере наращивания дозы. Некоторые опубликованные данные согласуются с полученными нами результатами: в анализе В.А. Steinhoff и соавт. (2014) в 68% случаев клинически эффективная доза составила 8–14 мг/сут (в среднем 8,8 мг) [14], по данным N. Pilaу и соавт. (2013) – 10,4 мг/сут [15]. Несомненно, данные исследований зависят от особенностей выборки больных, и вопрос о выборе дозы должен решаться индивидуально, а основу решения будет составлять баланс клинической эффективности и переносимости. В соответствии с данными литературы, осторожность тит-

рования ПЕР продиктована в основном стремлением нивелировать дозозависимые НЯ, прежде всего — аффективного ряда (агрессия, тревога, психоз) [16]. В нашем исследовании подобная симптоматика стала причиной отмены ПЕР у 5 (17,8%) больных, принимавших невысокие дозы ПЕР: 2 мг/сут (n=2), 4 мг/сут (n=1) и 6 мг/сут (n=2). В половине случаев появление НЯ сопровождалась предшествующей аффективной напряженностью; у двух больных они возникли на фоне приема ЛЕВ, прием которого был продолжен в комбинации с ПЕР. В связи с этим логично предположить, что НЯ аффективного свойства, возникающие на фоне приема ПЕР, по своей природе являются фармакодинамическими, а следовательно, их возникновение связано не столько с дозой, сколько с механизмом действия препарата [17]. В этом случае при решении вопроса о выборе ПЕР особое внимание следует уделить предикторам аффективных расстройств: анамнезу эмоциональных нарушений, в том числе медикаментозному.

В соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению ПЕР, может потребоваться коррекция дозы ПЕР при его совместном применении с индукторами СУРЗА4. КБМ ускоряет общий клиренс ПЕР в 3 раза, ОКС и фенитоин — в 2 раза [18]. В нашем исследовании в комбинации с КБМ клиническая эффективность ПЕР сни-

жалась существенно. У большинства пациентов, не ответивших на терапию ПЕР, комбинированная терапия включала КБМ (n=9; 69%), ПЕР применялся в дозе 6–12 мг/сут, а лечение было прекращено в связи с неэффективностью, в том числе в сочетании с НЯ (n=2). Лишь одна из 10 комбинаций ПЕР и КБМ оказалась успешной. В то же самое время комбинации ПЕР с ОКС оказались успешными в трех случаях из пяти. В связи с этим, если предполагается продолжить применение блокаторов натриевых каналов, целесообразно предвзят присоединение ПЕР переключением с КБМ на ОКС (1:1,5), или эсликарбазепин (1:1,3), которые проявляют свойства слабых индукторов СУРЗА4 [19–21]. Способ таких переключений не сложен и предполагает возможность одношаговой взаимозамены без длительного титрования [22, 23].

С современных позиций рационального лечения эпилепсии в условиях появления новых ПЭП с благоприятным фармакодинамическим профилем и новыми механизмами действия, улучшенным профилем межлекарственных взаимодействий и лучшей переносимостью, рациональная политерапия стала тактикой альтернативного выбора для пациентов, не ответивших на адекватную монотерапию [24]. Несомненно, применение ПЕР в более ранних схемах лечения будет сопряжено с лучшими результатами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА. Фармакорезистентность и толерантность. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. С. 667–76. [Karlov VA. Pharmacoresistance and tolerance. In: *Epilepsiya u detei i vzroslykh muzhchin i zhenshchin* (Epilepsy in children and adult men and women). Moscow: Medicina; 2010. P. 667–76].
2. Brodie MJ. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *J Neurol*. 2005;252:125–30. doi: 10.1007/s00415-005-0735-x
3. Kvan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):919–26. doi: 10.1056/NEJMra1004418
4. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr*. 2011;11:56–63. doi: 10.5698/1535-7511-11.2.56
5. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015;56:12–27. doi: 10.1111/epi.12865
6. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1331–40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03109
7. Schiller Y, Najjar Y. Quantify in the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54–65. doi: 10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e
8. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54(1):117–25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x
9. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78:1408–15. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a
10. Krauss GL, 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;55:1058–68. doi: 10.1111/epi.12643
11. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54(8):1481–9. doi: 10.1111/epi.12212
12. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology*. 2015;85:1–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930
13. Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(1S):11–7 [Karlov VA, Belyaev OV, Vlasov PN, et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(1S):11–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17
14. Steinhoff BJ, Bacher M, Bast T, et al. First clinical experiences with perampanel — the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 1:16–8. doi: 10.1111/epi.12492
15. Pilay N, Hwang P, McLachlan R. Canadian experience with extended use of over 3 years of perampanel in partial-onset seizures in patients aged 12 and above. 30th International Epilepsy Congress; 23–27 June; Montreal, Canada, 2013.
16. Trinka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, Brodie MJ. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2016;133:160–72. doi: 10.1111/ane.12529
17. Patsalos PN. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) — Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. 2013;(52):927–66. doi: 10.1007/s40262-013-0087-0
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения от 29.06.2015. Файкомпа®. Регистрационный номер: ЛП-002200. Международное непатентованное название: Перампанел [Instructions for use of the drug for medical use from /29/2015. Faykompa®. Registration number: PL-002200. International nonproprietary name: Perampanel].
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трилептал®. Регистрационный номер: П N015199/01-011014. Международное непатентованное название: Окскарбазепин [Instructions for use of the drug for medical use Trileptal®. Registration number: П N015199/

01-011014. International nonproprietary name: Oxcarbazepin].

20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эсалиеф®. Регистрационный номер: ЛП-001263. Международное непатентованное название: Эсликарбазепин [Instructions for use of the drug for medical use Exalief®. Registration number: PL-001263.

International nonproprietary name: Eslicarbazepin].

21. Рудакова ИГ. Лекарственные взаимодействия Эсликарбазепина. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; Спецвыпуск: Эсалиеф: новые перспективы лечения эпилепсии: 5-7 [Rudakova IG. Drug Interactions of Eslikarbazepine. *Epilepsiya i Paroxizmalniye Sostoyaniya*. 2015; Spezvipusk. Exalief: noviye perspektivi lecheniya epilepsii: 5-7 (In Russ.)].

22. Peltola J, Holtkamp M, Rocamora R, et al. Practical guidance and consideration for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate – Expert opinion. *Epilepsy Behav*. 2016;50:46-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.036

23. La Neve A, Boero G, Francavilla T, Striano P. Swinching to eslicarbazepine acetate in patients with epilepsy: a field-practice observation. 2017 Future Medicine Ltd. doi: 10.2217/fnl-2016-0021

24. Рудакова ИГ. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Эпилепсия. 2014;(4):62-6 [Rudakova IG. Rational approach to combined therapy of focal epilepsy. *Epilepsia = Epilepsy*. 2014;(4):62-6 (In Russ.)].

Поступила 23.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.