ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А.КАРЛОВА

№ 1

ТОМ 3, 2025

ТИТУЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Применение перампанела в дополнительной терапии эпилепсии: Российский Дельфийский консенсус.

стр.26

DOI: https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.3.1.001

Применение перампанела в дополнительной терапии эпилепсии: Российский Дельфийский консенсус

В.А. КАРЛОВ[1], С.Г. БУРД[2,3], Е.Д. БЕЛОУСОВА[4], П.Н. ВЛАСОВ[1], И.В. ВОЛКОВ[5], Н.А. ЕРМОЛЕНКО[6], И.А. ЖИДКОВА[1], И.Ю. КОВАЛЕВА[3], А.В. ЛЕБЕДЕВА[2,3], К.Ю. МУХИН[7,8], О.А. РАХМАНИНА[9], И.Г. РУДАКОВА[10], М.А. ЯМИН[11]

[1] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 7

[2] ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

[3] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Москва, ул. Островитянова, д. 1, Москва

[4] ОСП «Научно-исследовательский и клинический институт педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Москва, ул. Талдомская, д. 2

[5] ООО «Сибнейромед»; Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, д. 5

[6] ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

[7] ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки; Москва, Троицк, ул. Нагорная, д. 5

[8] ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки; Москва, ул. Академика Анохина, д. 9

[9] ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Тюмень, ул. Одесская, д. 54

[10] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

[11] Центр неврологии, эпилептологии и ботулинотерапии ООО МЦ «Гиппократ 21-й век»; Ростов-на-Дону, ул. 13-я Линия, д. 8

Рабочая группа: Агранович А.О. (г. Ставрополь), Агранович О.В. (г. Ставрополь), Айвазян С.О. (г. Москва), Александров Ю.А. (г. Иркутск), Албагачиева Д.И. (г. Москва), Астахова Е.Д. (г. Ставрополь), Бархатов М.В. (г. Красноярск), Бахтин И.С. (г. Краснодар), Башкова Е.А. (г. Пермь), Беляев О.В. (г. Волгоград), Бобылова М.Ю. (г. Москва), Быкова Л.К. (г. Краснодар), Вагина М.А. (г. Екатеринбург), Василенко А.В. (г. Санкт-Петербург), Власенко Т.Д. (г. Краснодар), Волкова О.К. (г. Новосибирск), Гамирова Р.Г. (г. Казань), Герцен А.П. (г. Оренбург), Глухова Л.Ю. (г. Москва), Голенко А.А. (г. Барнаул), Горбунова Е.К. (г. Калининград), Гукосьян Д.И. (г. Краснодар), Гуленина А.С. (г. Челябинск), Гуменник Е.В. (г. Санкт-Петербург), Данилова Т.В. (г. Казань), Демьянова И.М. (г. Красноярск), Дмитриенко Д.В. (г. Красноярск), Дорофеева М.Ю. (г. Москва), Дроздова А.О. (г. Воронеж), Дудий С.Е. (г. Краснодар), Ельшина О.Д. (г. Нижний Новгород), Ефремов В.В. (г. Ростов-на-Дону), Загайнова Н.С. (г. Барнаул), Кабаков Р.А. (г. Иркутск), Каймовский И.Л. (г. Москва), Калинин В.А. (г. Самара), Каменский И.С. (г. Москва), Карась А.Ю. (г. Саратов), Карпова О.Ю. (г. Воронеж), Ким Н.Л. (г. Ростов-на-Дону), Кирилловских О.Н. (г. Екатеринбург), Ковеленова М.В. (г. Санкт-Петербург), Кожокару А.Б. (г. Москва), Коновалова Т.И. (г. Волгоград), Корнукова Ю.А. (г. Воронеж), Коровина С.А. (г. Санкт-Петербург), Королева Н.Ю. (г. Санкт-Петербург), Костина У.С. (г. Иркутск), Косякина М.Ю. (г. Нижний Новгород), Кузнецова А.А. (г. Москва), Кузнецова А.С. (г. Москва), Куракина С.Н. (г. Воронеж), Лаврик С.Ю. (г. Иркутск), Лапина М.Н. (г. Киров), Ларина И.В. (г. Санкт-Петербург), Липатова Л.В. (г. Санкт-Петербург), Люкшина Н.Г. (г. Тольятти), Мигуськина О.И. (г. Новосибирск), Михайлов В.А. (г. Санкт-Петербург), Некрасова В.В. (г. Санкт-Петербург), Ноговицын В.Ю. (г. Москва), Одинцова Г.В. (г. Санкт-Петербург), Ожерельева Ю.В. (г. Москва), Омельченко Н.Н. (г. Тюмень), Парамонова Е.Н. (г. Новосибирск),

The use of perampanel in the add-on therapy of epilepsy: The Russian Delphi Consensus

VA KARLOV[1], SG BURD[2,3], ED BELOUSOVA[4], PN VLASOV[1], IV VOLKOV[5], NA ERMOLENKO[6], IA ZHIDKOVA[1], IJu KOVALEVA[3], A.V. LEBEDEVA[2,3], KYu MUKHIN[7,8], OA RAKHMANINA[9], IG RUDAKOVA[10], MA YAMIN[11]

[1] Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia (4 Dolgorukovskaya Str., Build. 7, Moscow, 125006, Russia)

[2] Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency (1-10 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

[3] Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia)

[4] Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Medical University (2 Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia)

[5] The Novosibirsk City Neurology Center «Sibneiromed» (5 Vokzal'naya magistral' Str., Novosibirsk, 630091, Russia)

[6] N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia)

[7] Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (5, 8 Nagornaya Str., Troitsk, Moscow, 108842, Russia)

[8] Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy (9 Akad. Anokhina Str., Moscow, 119579, Russia)

[9] Tumen State Medical University (54 Odesskaya Str., Tumen, 625023, Russia)

[10] Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (61/2 Shchepkina Str., Moscow, 129110, Russia)

[11] Center of Neurology, Epileptology and Botulinum Therapy LLC MC «Hippocrates 21st Century» (8, 13-ya Liniya Str., Rostov-on-Don 344022, Russia)

Пивоварова А.М. (г. Москва), Повереннова И.Е. (г. Самара), Полежаева Т.В. (г. Нижний Новгород), Пономарева А.В. (г. Москва), Пономарева И.В. (г. Челябинск), Проваторова М.А. (г. Мытищи), Радюк М.А. (г. Волгоград), Руденко С.Н. (г. Ставрополь), Савельева Н.Н. (г. Самара), Самойленко Е.А. (г. Москва), Самсонова Г.Г. (г. Калининград), Санина О.О. (г. Барнаул), Сафин Р.Н. (г. Уфа), Селютина Е.В. (г. Санкт-Петербург), Соколова Л.В. (г. Москва), Томенко Т.Р. (г. Екатеринбург), Торрес Зуев Р.Ф. (г. Москва), Уляков А.Н. (г. Москва), Филатова Н.В. (г. Москва), Хомякова С.П. (г. Москва), Хохрякова Т.М. (г. Пермь), Шарков А.А. (г. Москва), Шишкина Е.В. (г. Красноярск), Щукина И.Г. (г. Воронеж), Якунина А.В. (г. Самара), Якупов Т.З. (г. Уфа)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. При неэффективности стартовой монотерапии эпилепсии одной из возможных дельнейших стратегий лечения является рациональная комбинация противоэпилептических препаратов (ПЭП). При этом отсутствуют утвержденные алгоритмы выбора ПЭП в условиях реальной клинической практики.

Цель. Оценить, в какой степени перампанел соответствует характеристикам, способствующим его выбору в качестве препарата дополнительной терапии эпилепсии, а также сформировать представления о месте перампанела в лечении эпилепсии в Российской Федерации.

Материал и методы. С использованием модифицированного метода Дельфийского консенсуса была проведена оценка 38 утверждений, сформулированных с участием 13 ведущих экспертов Российской Противоэпилептической Лиги, и в полной мере охватывающих значимые характеристики перампанела при выборе препарата в качестве дополнительной терапии эпилепсии. В ходе анонимного опроса 80 врачей-неврологов и психиатров, специализирующихся на лечении эпилепсии, выражали степень согласия с каждым из утверждений по 9-балльной шкале Лайкерта. Консенсус по утверждению считали достигнутым при согласии l80% участников. Клиническую значимость каждого утверждения оценивали с использованием 3-балльной шкалы Лайкерта. Для обобщения и анализа данных использовали методы описательной статистики.

Результаты. Консенсус был достигнут по всем 38 утверждениям. Уникальный механизм действия, высокая эффективность, удовлетворительный профиль безопасности, умеренный потенциал межлекарственных взаимодействий, удобство применения и позитивное влияние на качество жизни пациентов способствуют выбору перампанела как первого дополнительного препарата в комбинированной терапии эпилепсии.

Заключение. Характеристики перампанела, рассмотренные в ходе настоящего консенсуса, обосновывают его назначение в условиях реальной клинической практики в России в качестве дополнительного ПЭП у пациентов с эпилепсией, которую не удалось взять под контроль с использованием монотерапии, в том числе у пациентов с опухоль-ассоциированной или генетической формами эпилепсии и коморбидными заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, перампанел, эффективность, переносимость, Российский консенсус, Дельфийская система.

Автор, ответственный за переписку: Бурд Сергей Георгиевич, email: burds@yandex.ru

Информация о конфликте интересов/Источники финансирования: Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай.

Для цитирования: *Карлов В.А., Бурд С.Г., Белоусова Е.Д., Власов П.Н., Волков И.В., Ермоленко Н.А., Жидкова И.А., Ковалева И.Ю., Лебедева А.В., Мухин К.Ю., Рахманина О.А., Рудакова И.Г., Ямин М.А. Применение перампанела в дополнительной терапии эпилепсии: Российский Дельфийский консенсус. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2025; 3(1): 00–00. https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.3.1.001.*

ABSTRACT

Background. If initial monotherapy for epilepsy is ineffective, one of the most effective possible treatment strategies is a rational combination of antiepileptic drugs (AEDs). However, there are no approved algorithms for selecting AEDs in real clinical practice.

Objective. To assess the extent to which perampanel meets the characteristics that contribute to its choice as an add-on therapy for epilepsy, and to form an understanding of the role of perampanel in the treatment of epilepsy in the Russian Federation.

Material and methods. Using the modified Delphi consensus method, 38 statements were evaluated, formulated with the participation of 13 leading experts from the Russian League Against Epilepsy (RLAE) and fully covering the significant characteristics of perampanel when choosing a drug as an add-on therapy for epilepsy. In an anonymous survey, 80 neurologists and psychiatrists specializing in epilepsy treatment expressed their agreement with each statement on a 9-point Likert scale. The consensus on the statement was considered to be reached with the agreement of l80% of the participants. The clinical significance of each statement was assessed using a 3-point Likert scale. Descriptive statistics methods were used to summarize and analyse the data.

Results. Consensus was reached on all 38 statements. The unique mechanism of action, high efficacy, satisfactory safety profile, moderate potential for drug interactions, ease of use and positive impact on the quality of life of patients contribute to the choice of perampanel as the first additional drug in the combination therapy of epilepsy.

Conclusion. The characteristics of perampanel, considered in the course of this consensus, justify its use in real clinical practice in Russia as an add-on AED in patients with epilepsy that could not be controlled with monotherapy, including in patients with tumor-associated or genetic forms of epilepsy and comorbid diseases.

Keywords: epilepsy, perampanel, efficacy, tolerability, Russian consensus, Delphi system

Conflict of interests/Funding: *This publication was issued under the financial support of Eisai LLC*

For citation: VA Karlov, SG Burd, ED Belousova, PN Vlasov, IV Volkov, NA Ermolenko, IA Zhidkova, IYu Kovaleva, AV Lebedeva, KYu Mukhin, OA Rachmanina, IG Rudakova, MA Yamin. The use of perampanel in additional therapy for epilepsy: The Russian Delphic Consensus. Epilepsy and paroxysmal states under the guidance of V.A. Karlov. 2025; 3(1): 00–00. https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.3.1.001.

ВВЕДЕНИЕ

К основным методам лечения эпилепсии относят прежде всего медикаментозную терапию – применение противоэпилептических препаратов (ПЭП) в режиме стартовой монотерапии [1]. Однако на фоне первичной монотерапии ПЭП стойкой ремиссии заболевания достигают не более 50% пациентов [2], что требует коррекции схемы лечения – использование альтернативной монотерапии или переход на раннюю дополнительную терапию ПЭП [3]. Комбинированное применение ПЭП при неэффективности первично назначенной монотерапии имеет широкое распространение в клинической практике [4, 5], более раннее применение рациональной комбинации ПЭП может обеспечить контроль заболевания у пациентов с недостаточной эффективностью первичной монотерапии [6, 7].

В случае выбора стратегии комбинированной терапии заболевания для повышения эффективности лечения и минимизации побочных эффектов выбор дополнительного препарата должен проводиться с учетом широкого спектра факторов, которые включают не только особенности применения, механизм действия ПЭП и наличие потенциальных межлекарственных взаимодействий, но и индивидуальные характеристики пациентов [8, 9].

В условиях клинической практики для выбора дополнительного ПЭП в комбинированной терапии эпилепсии у конкретного пациента необходимо понимание того, как свойства каждого из рассматриваемых ПЭП могут способствовать или препятствовать принятию решения. В связи с вышеперечисленным существует необходимость выработки консенсуса относительно минимального набора основных характеристик ПЭП, которые должны приниматься во внимание. Одним из ПЭП, который назначают в качестве дополнительного при комбинированной терапии эпилепсии является перампанел, оказывающий специфическое действие на обмен глутамата [1, 10].

ЦЕЛЬ

Настоящее исследование проведено для оценки степени соответствия перампанела характеристикам, способствующим его выбору в качестве препарата дополнительной терапии эпилепсии и для формирования представления о месте перампанела в лечении эпилепсии в Российской Федерации (РФ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки и оценки набора характеристик, которые могут применяться при выборе перампанела в качестве дополнительной терапии эпилепсии, было проведено исследование с использованием модифицированного метода Дельфийского консенсуса (RAND/UCLA Appropriateness Method или RAM) в соответствии с методикой, аналогичной описанной в работе A. Gambardella и соавт. (2011) [9]. В рамках поэтапного подхода первоначальный набор утверждений (общих, а также относящихся к эффективности и безопасности перампанела) был сформирован с участием экспертного совета – 13 экспертов из числа ведущих специалистов Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) в области неврологии, психоневрологии, эпилептологии, педиатрии и пограничных состояний. Список утверждений был сформирован экспертами исходя из собственного клинического опыта и анализа литературных источников. Затем с использованием web-портала по каждому утверждению проводили анонимизированный сбор анкетных данных среди 80 участников – врачей-неврологов и психиатров из различных регионов РФ, которые специализируются на ведении пациентов с эпилепсией. Характеристика экспертов, участвующих в консенсусе, представлена в табл. 1:

Таблица 1

Характеристика экспертов, участвующих в опросе

Параметр	n (%)
Количество участников	80 (100%)
Опыт работы эпилептологом	
≥5 лет	80 (100%)
Частота приема пациентов с эпилепсией	
50–99 пациентов в месяц	38 (47,50%)
≥100 пациентов в месяц	42 (52,50%)
Частота назначения перампанела в соответствии с утвержденными показаниями при эпилепсии	
≥3 назначений в месяц (для врачей, принимающих 50–99 пациентов с эпилепсией в месяц);	38 (47,50%)
≥4 назначений в месяц (для врачей, принимающих l100 пациентов с эпилепсией в месяц)	42 (52,50%)

Процесс модифицированного Дельфийского консенсуса включал 3 раунда. В Раунде 1 участники выражали степень согласия с каждым из утверждений, сформированных рабочей экспертной группой. Степень согласия с каждым из утверждений оценивали с использованием 9-балльной шкалы Лайкерта в диапазоне от 1 до 9 баллов, где 1 – полностью не согласен, 9 – полностью согласен. Степень согласия с каждым утверждением оценивали следующим образом: медианные значения в диапазоне 1–3 баллов – «не согласен/не согласна», значения в диапазоне 4–6 баллов – «неопределенное согласие», значения в диапазоне 7–9 баллов – «согласен/согласна». Достижение консенсуса по утверждению отмечали при согласии (ответы в диапазоне от 7 до 9 баллов) 80% или более участников. Во всех остальных случаях считали, что консенсус не достигнут.

В ходе Раунда 2 утверждения, по которым не был достигнут консенсус в Раунде 1, были запланированы к пересмотру экспертной группой с учетом комментариев участников и повторному представлению для оценки по технологии, аналогичной таковой для Раунда 1. В ходе Раунда 3 участники оценивали клиническую

значимость каждого из утверждений, сформированных по итогам предыдущих раундов, для выбора наиболее важных утверждений с точки зрения клинической практики. Оценку проводили с использованием 3-балльной шкалы Лайкерта, где 1 – низкая, 2 – средняя, 3 – высокая клиническая значимость утверждения. На основании анализа результатов по Раундам 1–3, включая уровень согласия по каждому утверждению и оценку клинической значимости, были сформулированы окончательные консенсусные мнения. Для обобщения и анализа данных использовали методы описательной статистики. Анализ каждого утверждения проводили на основании фактического числа участников каждого Раунда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 80 экспертов (100%) завершили участие в опросе, 38 утверждений были оценены в ходе Раунда 1. Согласно данным статистического отчета, консенсус был достигнут в отношении каждого из 38 утверждений, таким образом, отсутствовала необходимость в проведении второго раунда. Для 2 из 38 утверждений медианное значение оценки составило 8 баллов, для 36 из 38 утверждений – 9 баллов, что соответствует градации «согласен/согласна». Среди 42 экспертов, которые назначают перампанел ≥4 раз в месяц (принимают ≥100 пациентов с эпилепсией в месяц), был достигнут консенсус относительно всех 38 утверждений. Среди 38 врачей, которые назначают перампанел ≥3 раз в месяц (принимают 50–99 пациентов с эпилепсией в месяц), консенсус был достигнут соответственно относительно 37 из 38 утверждений. Оценку клинический значимости утверждений провели во всех случаях, полученные результаты представлены в Приложении 1. Для 23 из 38 утверждений более 80% респондентов оценили клиническую значимость как высокую, при этом оценка превышала 2 балла (по 3-балльной шкале Лайкерта). Ниже представлены характеристики перампанела, которые необходимо учитывать при выборе препарата в качестве дополнительной терапии эпилепсии.

Общие утверждения

Был достигнут консенсус относительного того, что перампанел показан к применению в качестве дополнительной терапии эпилепсии. Перампанел можно рассматривать как препарат выбора для дополнительной терапии заболевания, так как он оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов благодаря эффективности, удовлетворительной переносимости и простоте использования [9,10].

Механизм действия перампанела

Все эксперты согласились с тем, что перампанел обладает уникальным механизмом действия, который определяет возможность назначения препарата в рациональной комбинации с другими ПЭП, представленными на фармацевтическом рынке. Перампанел, являясь высокоселективным неконкурентным антагонистом ионотропных рецепторов глутамата (рецепторов α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты или AMPA-рецепторов) на постсинаптических нейронах, снижает нейрональную возбудимость у пациентов с эпилепсией [10]. Комбинированное применение ПЭП с различными механизмами действия позволяет одномоментно воздействовать на несколько лекарственных мишеней, что проявляется более высокой эффективностью в отношении достижения ремиссии заболевания, чем назначение ПЭП с аналогичными или перекрывающимися фармакологическими свойствами, а также характеризуется более низким риском развития побочных эффектов [9, 11, 12].

Эффективность перампанела

Был достигнут консенсус относительно того, что применение перампанела эффективно при всех типах фокальных (с/без перехода в билатеральные тонико-клонические приступы [БТКП]) и генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) [10, 13, 14], при этом отсутствует аггравация других типов приступов, в частности миоклонических приступов и абсансов. Brandt и соавт. (2020) в ходе апостериорного анализа данных регистрационного исследования эффективности и переносимости перампанела у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) и ГТКП, которым назначали перампанел в качестве дополнительной терапии эпилепсии, также отмечали, что применение препарата не сопровождалось ухудшением течения абсансов, количество впервые возникших миоклонических приступов или абсансов на фоне применения перампанела или плацебо было сопоставимым [15]. Все эксперты согласились с тем, что перампанел может быть эффективен при лечении пациентов, у которых диагностировано сочетание миоклонических приступов и абсансов с ГТКП, а также с фокальными приступами. В соответствии с данными Fogarasi и соавт. (2020), в ходе глобального многоцентрового открытого исследования с участием детей в возрасте 4–12 лет была подтверждена эффективность перампанела в качестве дополнительной терапии при фокальных приступах (ФП) с/без перехода в БТКП) или ГТКП, которая была сопоставимой независимо от типа приступов, возраста или сопутствующего приема ПЭП-индукторов ферментов печени [16]. В соответствии с результатами российского многоцентрового ретроспективного открытого наблюдательного исследования, перампанел эффективен при лечении пациентов с резистентными формами фокальной эпилепсии (максимальная длительность наблюдения – 12 мес.). Назначение перампанела в средней дозе 6 мг/сут в повседневной клинической практике в составе комбинированной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией в возрасте l12 лет приводило к полной ремиссии приступов всех типов в 22,7% случаев, БТКП – в 60,8% случаев, снижение часто-

ты приступов на 50% и более отметили в 52,8 и 27,8% случаев соответственно [14].

Согласно данным консенсуса, перампанел может применяться и в тех случаях, когда приступы не классифицированы как фокальные или генерализованные. В соответствии с итальянским консенсусом по выбору дополнительного ПЭП, опубликованном A. Gambardella и соавт. (2011), ПЭП широкого спектра действия с большей вероятностью будут эффективны при отсутствии верификации типа судорожных приступов, что подчеркивает их преимущество в лечении недифференцированных приступов [9].

Также в нашем исследовании был достигнут консенсус относительного того, что раннее назначение перампанела в качестве дополнительной терапии эпилепсии характеризуется наиболее высокой эффективностью, по сравнению с его более поздним применением [10,17]. При этом эффективность терапии перампанелом отмечена даже при применении низких доз. Santamarina и соавт. (2020) в ходе многоцентрового наблюдательного исследования подтвердили высокую эффективность применения перампанела в качестве первой дополнительной терапии в средней дозе 6,2 мг/сут при лечении пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальной эпилепсией или ИГЭ – через 12 месяцев лечения у 84,6% пациентов зарегистрировали снижение частоты приступов на 50% и более, из них у 45,6% пациентов наступила ремиссия [18]. Назначение препарата в дозе 4 мг/сут пациентам в возрасте 12 лет и старше с ФП при наличии или отсутствии БТКП сопровождалось существенным снижением частоты приступов по сравнению с плацебо [19].

В ходе консенсуса отмечена эффективность перампанела у пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией, а также при редких генетических эпилепсиях с мутациями в генах *SCN1A*, *GNAO1*, *PIGA*, *SYNGAP1*. Самсонова Г.Г. и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа, согласно которым на фоне применения перампанела в медианной дозе 4–6 мг/сут как препарата дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией при глиальных опухолях головного мозга и метастазах доля респондеров на разных сроках наблюдения (3–6 месяцев и более 6 месяцев) среди лиц с ФП составила 83,3–90,9%, среди участников с БТПК – 86,7–92,3%, достижение свободы от приступов зарегистрировали в 31,2–50,0% и 56,1–88,5% случаев соответственно [10,20]. Влияние перампанела на трансмиссию глутамата при чрезмерной генетически-опосредованной активации рецепторов данного медиатора может также обуславливать или объяснить эффективность препарата при лечении пациентов с генетическими эпилепсиями [10,21]. Nissenkorn и соавт. (2023) в ходе ретроспективного анализа данных генетической базы NETRE (Network for Therapy in Rare Epilepsies) отметили, что среди 137 пациентов с генетическими эпилепсиями, которые принимали перампанел в средней дозе 6,45 мг/сут, средняя доля респондеров равнялась 71%, высокую эффективность терапии зарегистрировали у лиц с мутацией генов SCN1A, GNAO1, PIGA, SYNGAP1, CDKL5, NEU1, PCDH19, POLG1, POLG2 [22].

Безопасность перампанела

Наряду с симптомами основного заболевания у пациентов с эпилепсией существенное негативное влияние на качество жизни оказывают побочные эффекты противоэпилептической терапии [9]. Эксперты единогласно отметили удовлетворительную сопоставимую краткосрочную и долгосрочную переносимость и безопасность перампанела. Риск развития дозозависимых нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии перампанелом может быть снижен при использовании препарата в низких дозах и медленной скорости титрации. Достигнут консенсус относительно наиболее частых НЯ на фоне приема перампанела – головокружения, головной боли, сонливости, слабости, раздражительности, при этом НЯ, влияющие на центральную нервную систему, чаще проявляются в первые недели лечения и имеют тенденцию к уменьшению при продолжении терапии. Применение перампанела в комбинации с меньшим количеством ПЭП характеризуется лучшей переносимостью.

По данным Zhou и соавт. (2024), у взрослых пациентов с эпилепсией наличие 4 и более хронических заболеваний регистрируют почти в 2 раза чаще, чем у лиц без эпилепсии. В подгруппе пациентов с анамнезом эпилепсии, которые принимали ПЭП для контроля заболевания и/или сообщали о возникновении 1 и более судорожного приступа за последний год до опроса, наиболее распространенными коморбидными состояниями были снижение памяти (55,8%), хронический болевой синдром (40,2%), ожирение (38,6%) и артериальная гипертензия (38,1%) [23]. Эксперты достигли согласия относительно того, что при назначении перампанела, как и при терапии другими ПЭП, важно учитывать имеющиеся сопутствующие заболеваний у пациентов, особенно при наличии поведенческих и психиатрических проблем. Учитывая существенную распространенность коморбидной патологии у пациентов с эпилепсией, отсутствие негативного влияния перампанела на когнитивные функции, качество ночного сна и сердечную проводимость, подтвержденное по результатам консенсуса, позволяет рассматривать перампанел как препарат выбора в дополнительной терапии эпилепсии у пациентов с различными коморбидными заболеваниями.

Согласно результатам проведенного консенсуса, в настоящее время недостаточно данных о безопасности применения перампанела во время беременности, а также о возможных негативных последствиях для плода.

Межлекарственные взаимодействия перампанела

Экспертами был достигнут консенсус относительного того, что при добавлении перампанела к монотерапии эпилепсии необходимо учитывать наличие в составе схемы лечения препаратов-индукторов печеночных ферментов, так как перампанел метаболизируется в печени и подвергается ферментативной индукции. По имеющимся данным ПЭП – индукторы изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4 (карбамазепин, окскарбазе-

пин, фенитоин и др.) при комбинированном применении с перампанелом потенциально могут стимулировать метаболизм последнего, что приведет к снижению плазменной концентрации перампанела. Клинически значимых межлекарственных фармакодинамических взаимодействий для перампанела не описано [10, 24], при этом по данным апостериорного анализа рандомизированных исследований Gidal и соавт. (2015), применение перампанела в дозах 8 или 12 мг/сут в комбинации с ПЭП, не индуцирующими печеночные ферменты, сопровождалось более выраженным ответом на терапию у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, чем при сочетанном применении перампанела с ПЭП-индукторами CYP. Выраженность клинического эффекта на фоне применения перампанела обусловлена в том числе концентрацией препарата в плазме крови, увеличение эффективности терапии может достигаться на фоне соответствующей коррекции дозы перампанела с учетом приема сопутствующих ПЭП [25]. Был достигнут консенсус относительно того, что при использовании перампанела в составе комбинированной терапии может потребоваться коррекция (увеличение) дозы перампанела, однако клиническая практика показывает, что эта необходимость возникает в единичных случаях и как правило не требуется.

В соответствии с результатами итальянского консенсуса, представленного A. Gambardella и соавт. (2011), потенциал межлекарственных взаимодействий является одним из основных факторов, которые необходимо учитывать при выборе ПЭП для дополнительной терапии эпилепсии [9]. В ходе настоящего консенсуса все эксперты согласились с тем, что в условиях клинической практики комбинированное применение перампанела с определенными ПЭП или классами ПЭП не ассоциировано с увеличением риска НЯ. При этом при назначении перампанела в качестве дополнительной терапии возможно снижение дозы сопутствующих менее эффективных ПЭП для улучшения переносимости терапии. Также не зарегистрированы лекарственные взаимодействия, которые могут существенно ухудшать переносимость перампанела. Был достигнут консенсус относительного того, что перампанел имеет минимальное количество лекарственных взаимодействий, которые, как правило, характеризуются низкой или умеренной клинической значимостью.

Удобство применения и приверженность к лечению перампанелом

Согласно результатам консенсуса, удобство режима приема перампанела способствует повышению уровня приверженности пациентов к лечению. Среди соответствующих характеристик необходимо отметить простую схему дозирования препарата – перампанел назначают 1 раз в сутки (для каждого уровня дозировки), что обусловлено длительным периодом полувыведения соединения из плазмы крови; возможность приема перампанела перед сном; возможность применения перампанела в низких поддерживающих дозах (4 мг/сут) с последующей титрацией. У пациентов с эпилепсией повышение комплаентности к проводимой терапии ПЭП, которая составляет в среднем около 29–39%, представляет собой важную клиническую задачу, так как несоблюдение режима приема ПЭП ассоциировано с увеличением риска госпитализации, в том числе в отделения неотложной помощи, травм, переломов, а также с увеличением смертности и неблагоприятными клиническими исходами – эпилептическим статусом и синдромом внезапной смерти [26, 27].

Отсутствие необходимости регулярного мониторинга биохимического анализа крови, ЭКГ и других лабораторных исследований, как и наличие нескольких лекарственных форм (таблетки, суспензия для приема внутрь) также является основанием, способствующим выбору перампанела в качестве дополнительной терапии эпилепсии [9]. Появление на фармацевтическом рынке перампанела в виде суспензии для приема внутрь способствует более широкому применению препарата в клинической практике, в том числе у детей, а также у пациентов особых групп (например, у пациентов с нарушением глотания). Суспензия перампанела для приема внутрь может быть назначена детям с массой тела <30 кг (в отличие от таблетированной лекарственной формы). Наличие указанной лекарственной формы позволяет осуществлять более точное дозирование ПЭП и медленную титрацию дозы, что принципиально важно в условиях персонализированного подхода к лечению [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный набор утверждений, подготовленный ведущими экспертами РПЭЛ, относительно характеристик перампанела, может применяться в реальной клинической практике для оптимизации выбора дополнительного ПЭП в условиях неэффективности монотерапии эпилепсии. Перампанел стоит рассматривать для раннего назначения в качестве препарата выбора при комбинированной терапии пациентов с ФП, БТКП или ГТКП, в том числе при сочетании с миоклоническими приступами и/или абсансами, а также у пациентов с опухоль-ассоциированной или генетической формами эпилепсии, наличием коморбидных состояний. При назначении препарата в качестве дополнительной терапии эпилепсии нужно учитывать наличие в составе схемы терапии ПЭП – индукторов микросомальных ферментов печени. Также необходимо учитывать потенциальные риски возникновения поведенческих и психиатрических побочных эффектов, в первую очередь у пациентов с соответствующими нарушениями в анамнезе; отсутствие достаточной информации о безопасности препарата для беременных и плода. Благодаря уникальному механизму действия, высокой эффективности, удовлетворительному профилю безопасности, умеренному потенциалу межлекарственных взаимодействий и удобству применения, назначение перампанела в качестве дополнительного ПЭП позволяет учитывать индивидуальные особенности пациента для достижения оптимальных результатов в лечении эпилепсии и улучшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Фармакотерапия эпилепсии: новые решения старых проблем. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023; 23 (2): 43–52. [Romanov AS, Sharahova EF. Pharmacotherapy of epilepsy: new solutions to old problems. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(2):43–52 (In Russ.)]. https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.2.43-52
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–319. https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503
3. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, et al. The pharmacoresistant epilepsy: an overview on existant and new emerging therapies. *Front Neurol*. 2021;12:674483. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483
4. Malerba A, Ciampa C, De Fazio S, Fattore C, Frassine B, La Neve A, et al. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. *Epilepsy Res*. 2010;91(2-3):273–282. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.08.002
5. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противоэпилептических препаратов у взрослых в поликлинических условиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016 (1): 4–10. [Vlasov P.N. Partial epilepsies: choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika/Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(1):4–10. (In Russ.).] http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-4-10
6. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548–1554. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19
7. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000;9(7):464–468. https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0442
8. Tomson T, Zelano J, Dang YL, Perucca P. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disord*. 2023;25(5):649–669. https://doi.org/10.1002/epd2.20093
9. Gambardella A, Tinuper P, Acone B, Bonanni P, Coppola G, Perucca E. Selection of antiseizure medications for first add-on use: a consensus paper. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108087. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108087
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Глухова Л.Ю. Новые возможности применения перампанела у детей. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии (обзор литературы и опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки). *Русский журнал детской неврологии*. 2024; 19 (3): 8–32. [Mukhin KYu., Pylaeva OA, Bobylova MYu, Glukhova LYu. New possibilities of using perampanel in children. Efficacy and tolerability of perampanel in the treatment of epilepsy (literature review and experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii/Russian Journal of Child Neurology*. 2024;19(3):8–32. (In Russ.).] https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-8-32
11. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs – rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20(5):369–375. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.004
12. Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: from bench to clinical practice. *Epilepsy Behav*. 2020; 104(Pt A):106939. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106939
13. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, 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):1481–1489. https://doi.org/10.1111/epi.12212
14. Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А. и др. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (3): 47–55. [Vlasov P.N., Karlov V.A., Zhidkova I.A., et al. A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika/Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020;12(3):47–55. (In Russ.).] https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-47-55
15. Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, Patten A, Malhotra M, Ngo LY, et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2020;80:115–123. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.011
16. Fogarasi A, Flamini R, Milh M, Phillips S, Yoshitomi S, Patten A, 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):125–137. https://doi.org/10.1111/epi.16413
17. Santamarina E, Abril-Jaramillo J, Rodriguez-Osorio X, Yamamoto T, McMurray R, Trinka E, et al. 071 Perampanel as early add-on therapy for focal-onset and generalised-onset seizures in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022; 93:e2. https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-abn2.115
18. Santamarina E, Bertol V, Garayoa V, García-Gomara MJ, Garamendi-Ruiz I, Giner P, et al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure*. 2020;83:48–56. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.026
19. Steinhoff BJ, Patten A, Williams B, Malhotra M. Efficacy and safety of adjunctive perampanel 4 mg/d for the treatment of focal seizures: a pooled post hoc analysis of four randomized, double-blind, phase III studies. *Epilepsia*. 2020;61(2):278–286. https://doi.org/10.1111/epi.16428
20. Самсонова Г.Г., Жидкова И.А. Перампанел в дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга: данные реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (4): 321–333. [Samsonova GG, Zhidkova IA. Perampanel in adjunctive therapy of patients with brain tumor-related epilepsy: real-world data. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania/Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022;14(4):321–333 (in Russ.).] https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.139
21. Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, Kobayashi Y, Itai T, Miyatake S, et al. Successful treatment of intractable life-threatening seizures with perampanel in the first case of early myoclonic encephalopathy with a novel de novo SCN1A mutation. *Seizure*. 2019;71:20–23. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.024
22. Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, Bayat A, Bobylova M, Bonanni P, et al. Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2023;64(4):866–874. https://doi.org/10.1111/epi.17530
23. Zhou Y, Kobau R, Pastula DM, Greenlund KJ. Comorbidity among adults with epilepsy – United States, 2021-2022. *Prev Chronic Dis*. 2024;21:E100. https://doi.org/10.5888/pcd21.240313
24. Patsalos PN. 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):1045–1061. https://doi.org/10.1007/s40262-013-0088-z
25. Gidal BE, Laurenza A, Hussein Z, Yang H, Fain R, Edelstein J, et al. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015;84(19):1972–1980. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001558
26. Маслова Н.Н., Скоробогатова В.А. Комплаенс в эпилептологии: современный взгляд на проблему и стратегии его оптимизации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1): 74–81. [Maslova NN, Skorobogatova VA. Compliance in epileptology: a modern view of the problem and strategies for its optimization. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania/Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020;12(1):74–81 (in Russ.).] https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1.74-81
27. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008;71(20):1572–1578. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9

Поступила: 10.02.2025
Принята к опубликованию: 26.02.2025
Received: 10.02.2025
Accepted for publication: 26.02.2025

Информация об авторах:

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). https://orcid.org/0000-0003-3594-6974.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). https://orcid.org/0000-0003-0804-7076.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия). https://orcid.org/0000-0001-8321-5864.

Волков Иосиф Вячеславович – к.м.н., врач-невролог, эпилептолог, ООО «Сибнейромед» (Новосибирск, Россия). https://orcid.org/0000-0002-7816-7535.

Ермоленко Наталия Александровна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия). https://orcid.org/0000-0001-7197-6009.

Жидкова Ирина Александровна – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия). https://orcid.org/0000-0002-9566-6571.

Карлов Владимир Алексеевич – член-корр. РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, Президент Российской Противоэпилептической Лиги (Москва, Россия). https://orcid.org/0000-0001-5344-6178.

Ковалева Ирина Юрьевна – к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия). https://orcid.org/0009-0004-4920-5776

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). https://orcid.org/0000-0001-8712-4775.

Мухин Константин Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия). https://orcid.org/0000-0001-8855-7740.

Рахманина Ольга Александровна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, врач-невролог, эпилептолог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр» (Тюмень, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9218-2531.

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7226-9437.

Ямин Максим Анатольевич – к.м.н., руководитель Центра неврологии, эпилептологии и ботулинотерапии ООО МЦ «Гиппократ 21 век» (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6482-3792.

Автор, ответственный за переписку – *Бурд Сергей Георгиевич*, E-mail: burds@yandex.ru

About the authors:

Belousova ED – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3594-6974.

Burd SG – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, INN of the Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0804-7076.

Vlasov PN – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8321-5864.

Volkov IV – MD, PhD, neurologist-epileptologist, The Novosibirsk City Neurology Center «Sibneiromed». ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7816-7535.

Ermolenko NA – MD, PhD, Head of the Neurology Department, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7197-6009.

Zhidkova IA – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9566-6571.

Karlov VA – Honoured Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia, President of the Russian League Against Epilepsy (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5344-6178.

Kovaleva IJ – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, INN of the Pirogov Russian National Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-4920-5776

Lebedeva AV – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, INN of the Pirogov Russian National Medical University Ministry of Health of Russia; senior researcher at the Department of Epilepsy and Paroxysmal States, Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid. org/0000-0001-8712-4775.

Mukhin KY – MD, PhD, Professor, Head of Clinic, St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8855-7740.

Rakhmanina OA – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; neurologist, epileptologist of the Regional Treatment and Rehabilitation Center (Tyumen, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9218-2531.

Rudakova IG – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology at the Faculty of Advanced Medical Training, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7226-9437.

Yamin MA – MD, PhD, Head of the Center of Neurology, Epileptology and Botulinum Therapy, LLC MC «Hippocrates 21st Century (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6482-3792.

Corresponding author: *Burd Sergey G.* Email: burds@yandex.ru

Приложение 1

Результаты Дельфийского консенсуса относительно утверждений о применении перампанела как препарата дополнительной терапии эпилепсии

Annex 1

The results of the Delphic Consensus on the statements about the use of perampanel as an add-on therapy for epilepsy

Утверждение	Согласие с утверждением (доля ответов с оценкой 7–9 баллов)	Клиническая значимость, доля ответов		
		Низкая	Средняя	Высокая
1. Перампанел показан к применению в качестве дополнительной терапии	96,25%	1,25%	10,00%	88,75%
2. Перампанел обеспечивает хорошее качество жизни благодаря своей эффективности, переносимости и простоте использования	96,25%	1,25%	22,50%	76,25%
3. Перампанел эффективен при всех типах фокальных и генерализованных тонико-клонических приступов	88,75%	1,25%	33,75%	65,00%
4. Показано, что перампанел не аггравирует другие типы приступов, такие как миоклонические или абсансы и может быть эффективен при сочетании миоклонических приступов и абсансов с фокальными и/или генерализованными тонико-клоническими приступами	93,75%	1,25%	17,50%	81,25%
5. Перампанел может применяться, когда приступы не дифференцированы как фокальные или генерализованные	91,25%	0%	18,75%	81,25%
6. Исследования показали, что перампанел, используемый в качестве дополнительной терапии, может быть уже эффективным и хорошо переносимым в низких дозах, таких как 4 и 6 мг/сутки	95,00%	1,25%	11,25%	87,50%
7. Имеющиеся данные о механизме действия перампанела и результаты клинических исследований указывают на его эффективность и хорошую переносимость у пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией	96,25%	1,25%	12,50%	86,25%
8. Перампанел показал высокую эффективность в лечении пациентов с редкими генетическими эпилепсиями, особенно вызванными мутациями в SCN1A, GNAO1, PIGA, SYNGAP1, что объясняется его влиянием на трансмиссию глутамата	93,75%	1,25%	28,75%	70,00%
9. Перампанел эффективный и хорошо переносимый препарат при раннем или позднем применении в качестве дополнительной терапии	95,00%	0%	23,75%	76,25%
10. Предпочтительно назначение перампанела в ранней дополнительной терапии, когда он демонстрирует наилучшую эффективность и переносимость	96,25%	0%	16,25%	83,75%
11. Показано, что краткосрочная и долгосрочная переносимость и безопасность являются удовлетворительными. При длительном применении не возникало ятрогенных (влияющих на развитие и когнитивные функции) или нежелательных явлений, кроме тех, которые наблюдались при краткосрочном применении	91,25%	0,00%	20,00%	80,00%
12. Перампанел, как и многие другие лекарственные средства, может вызывать дозозависимые нежелательные явления. Использование низких доз и медленная скорость титрования снижает риски появления нежелательных явлений	97,50%	0%	12,50%	87,50%
13. Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме перампанела являются головокружение, сонливость, головная боль, слабость, раздражительность. Переносимость лучше, когда перампанел принимается в комбинации с меньшим количеством ПЭП	90,00%	0%	23,75%	76,25%
14. Что касается профиля переносимости перампанела с поведенческой и психиатрической точки зрения, наиболее частым нежелательным явлением является раздражительность	86,25%	5,00%	26,25%	68,75%
15. Как и для многих ПЭП, нежелательные явления при приеме перампанела, особенно те, что влияют на центральную нервную систему, чаще проявляются в первые недели приема и имеют тенденцию к уменьшению (улучшению переносимости) при продолжении терапии	87,50%	3,75%	30,00%	66,25%

Утверждение	Согласие с утверждением (доля ответов с оценкой 7–9 баллов)	Клиническая значимость, доля ответов		
		Низкая	Средняя	Высокая
16. Как и в случае с другими ПЭП, при использовании перампанела важно учитывать сопутствующие заболевания пациента на исходном уровне	91,25%	6,25%	22,50%	71,25%
17. Рекомендуется тщательно оценивать и подвергать мониторингу использование перампанела у пациентов с поведенческой и психиатрической проблемами на исходном уровне или в анамнезе	91,25%	1,25%	18,75%	80,00%
18. Имеющиеся научные данные не продемонстрировали значительного неблагоприятного воздействия перампанела на когнитивные функции в краткосрочной и среднесрочной перспективе ни у подростков, ни у взрослых	92,50%	1,25%	11,25%	87,50%
19. Несмотря на то, что сонливость является нежелательным явлением, связанным с применением перампанела, имеющиеся научные данные, основанные на исследованиях, оценивающих сон с помощью специальных тестов, показали, что перампанел не усиливает сонливость в течение дня и не нарушает качество ночного сна у большинства пациентов. Также есть данные о положительном влиянии перампанела на архитектонику сна	95,00%	0%	20,00%	80,00%
20. Перампанел метаболизируется в печени и подвергается ферментативной индукции	90,00%	7,50%	25,00%	67,50%
21. Перампанел не оказывает отрицательного влияния на сердечную проводимость. Его применение в рамках рекомендованных доз и схем титрации не требует проведения рутинного мониторинга ЭКГ	97,50%	1,25%	5,00%	93,75%
22. В настоящее время нет достаточных данных о безопасности приема перампанела во время беременности, и возможных нежелательных явлений у плода	90,00%	3,75%	30,00%	66,25%
23. При добавлении перампанела к монотерапии стоит учитывать индуцирование печеночных ферментов базовым препаратом, что может потребовать коррекцию дозы перампанела в сторону повышения	90,00%	5,00%	25,00%	70,00%
24. При использовании перампанела в качестве дополнительной терапии возможно снижение дозы сопутствующих ПЭП для улучшения переносимости	90,00%	2,50%	36,25%	61,25%
25. Перампанел обладает минимальным лекарственным взаимодействием, и оно, как правило, имеет умеренную клиническую значимость	91,25%	1,25%	15,00%	83,75%
26. Повышенный риск нежелательных явлений при сочетании перампанела с определенными ПЭП или классами ПЭП в клинической практике не отмечен	90,00%	3,75%	23,75%	72,50%
27. На сегодняшний день не получено доказательств лекарственного взаимодействия, которое могло бы привести к ухудшению переносимости перампанела	87,50%	2,50%	23,75%	53,75%
28. Перампанел по данным литературы обладает уникальным механизмом действия, определяющим возможность его назначения в рациональной комбинации с другими ПЭП, представленными в настоящее время на рынке	97,50%	0%	2,50%	97,50%
29. Перампанел имеет длительный период полувыведения из плазмы, что позволяет принимать его в один раз в сутки	98,75%	0%	1,25%	98,75%
30. Перампанел имеет простую схему дозирования: по одной таблетке один раз в сутки для каждого уровня дозировки	98,75%	0%	1,25%	98,75%
31. Возможность приема перампанела перед сном удобна для пациента	98,75%	0%	2,50%	97,50%
32. Преимущество перампанела состоит в том, что его принимают один раз в сутки	98,75%	0%	2,50%	97,50%
33. Перампанел не требует многократного приема: каждый уровень дозировки предусматривает прием одной конкретной таблетки	98,75%	0%	2,50%	97,50%
34. Характеристики эффективности перампанела (и надлежащее титрование) позволяют во многих случаях использовать его в низких поддерживающих дозах, начиная с 4 мг/сут	95,00%	2,50%	20,00%	77,50%
35. Перампанел не требует регулярного биохимического анализа крови или лабораторных исследований у большинства пациентов	95,00%	1,25%	13,75%	85,00%
36. Появление на рынке перампанела в форме оральной суспензии расширит возможности его использования	97,50%	1,25%	10,00%	88,75%
37. Появление на рынке перампанела в форме оральной суспензии расширит возможности его использования в детской популяции (возможность применения у детей весом <30 кг)	97,50%	0%	5,00%	95,00%
38. Оральная суспензия перампанела может иметь преимущества в терапии особых групп пациентов (например, с, нарушением глотания и др.)	98,75%	0%	5,00%	95,00%
Примечание: ПЭП – противоэпилептический препарат.				