

# Взаимодействие антиэпилептических препаратов и противовирусных средств для лечения COVID-19: нужна ли коррекция противоэпилептической терапии?

Профессор А.А. Холин, профессор Н.Н. Заваденко, Е.А. Холина, к.м.н. А.Н. Заваденко, к.м.н. Ю.Е. Нестеровский

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и отмечается почти у каждого сотого человека; пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не может обойти стороной этот контингент пациентов. В условиях заражения пациентам с эпилепсией следует продолжать принимать подобранную антиэпилептическую терапию. Авторы анализируют мировой опыт оценки межлекарственного взаимодействия различных антиэпилептических препаратов (АЭП) с противовирусными и противопаразитарными средствами, применяемыми для лечения инфекций, вызванных возбудителем SARS-CoV-2, и рекомендаций по их совместимости. В данном обзоре в сводной таблице отражены взаимодействия большинства применяемых АЭП с такими лекарственными средствами, как атазанавир, дарунавир/кобицистат, лопинавир/ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, хлорохин, гидроксихлорохин, нитазоксанид, рибаварин, тоцилизумаб и осельтамивир. Из АЭП широкого спектра действия исключительно терапия леветирацетамом является наиболее безопасной для пациента с эпилепсией в случае возникновения необходимости лечения тяжелой вирусной инфекции, такой как COVID-19. По причине риска SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy — синдром внезапной смерти эпилептического пациента) нежелательно использование комбинации вигабатрина с глюкокортикоидами. Лишены неблагоприятных взаимодействий с противовирусными средствами также такие АЭП, как вигабатрин, габапентин, ретигабин и прегабалин, однако спектр их применения существенно уже.

**Ключевые слова:** эпилепсия, антиэпилептические препараты (АЭП), противовирусные препараты, COVID-19.

**Для цитирования:** Холин А.А., Заваденко Н.Н., Холина Е.А. и др. Взаимодействие антиэпилептических препаратов и противовирусных средств для лечения COVID-19: нужна ли коррекция противоэпилептической терапии? РМЖ. 2020;9:13–17.

## ABSTRACT

**Drug-drug interaction of anti-epileptic drugs and antiviral agents for the treatment of COVID-19: is it necessary to correct antiepileptic therapy?**

A.A. Kholin, N.N. Zavadenko, E.A. Kholina, A.N. Zavadenko, Yu.E. Nesterovskii

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Epilepsy is one of the most common neurological diseases observed in almost every 100th person; a new coronavirus infection (COVID-19) pandemic can not pass by this patient cohort. In conditions of infection, patients with epilepsy should continue the selected antiepileptic therapy. The authors analyze the world experience of evaluating the drug-drug interaction between various antiepileptic drugs (AEDs) and antiviral and antiparasitic agents used to treat infections caused by SARS-CoV-2 pathogen and recommendations for their compatibility. In this review, the summary table shows the interactions of most AEDs used with such drugs as atazanavir, darunavir/cobicistat, lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir, chloroquine, hydroxychloroquine, nitazoxanide, ribavirin, tocilizumab and oseltamivir. Of the broad-spectrum AEDs, levetiracetam therapy alone is the safest for the patient with epilepsy if there is a need to treat a severe viral infection, such as COVID-19. It is not advisable to use a combination of vigabatrin with glucocorticoids due to the risk of SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Such AEDs as vigabatrin, gabapentin, retigabine and pregabalin are also without adverse interactions with antiviral agents, but the range of their use is significantly limited.

**Keywords:** epilepsy, anti-epileptic drugs (AEDs), antiviral drugs, COVID-19.

**For citation:** Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kholina E.A. et al. Drug-drug interaction of anti-epileptic drugs and antiviral agents for the treatment of COVID-19: is it necessary to correct antiepileptic therapy? RMJ. 2020;9:13–17.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространение нового коронавируса, идентифицированного как возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома типа 2 (SARS-CoV-2), стремительно приобрело характер пандемии, о чем в феврале 2020 г. объявила Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и назвала заболевание COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019) [1].

Поскольку эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и отмечается почти у каждого сотого в популяции, эпидемия не может обойти стороной этот контингент пациентов, и клиницистам необходимо знать об особенностях работы с данным контингентом. В настоящее время нет доказательств повышенного риска инфицирования людей с эпилепсией

COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Пациенты, у которых нет эпилептических приступов на фоне медикаментозной терапии или возникают редкие приступы при отсутствии других заболеваний, не подвергаются повышенному риску. Тем не менее у некоторых пациентов эпилепсия является проявлением какого-либо синдрома или сочетается с другими заболеваниями. Риск заражения COVID-19 и его осложненного течения повышается у пациентов с эпилепсией при наличии хронических заболеваний (сахарный диабет, онкологические заболевания, артериальная гипертензия и др.), а также при наличии иммунодефицитных состояний. Вероятно, по этой причине Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) включил эпилепсию в список заболеваний, которые могут увеличить риск тяжести инфекции COVID-19, исходя из того, что эпилепсия относится к группе хронических неврологических заболеваний. Великобритания включила людей с хроническими неврологическими заболеваниями (без указания эпилепсии) в «группу риска» [2].

Накопленные данные свидетельствуют о низком риске ухудшения течения приступов у большинства пациентов с эпилепсией при развитии инфекции COVID-19. Однако существует риск ухудшения состояния у пациентов с фебрилитетом из-за COVID-19 при определенных эпилептических синдромах, таких как синдром Драве, и других формах эпилепсии, при которых приступы провоцируются лихорадкой или инфекционным процессом [3].

Безусловно, в условиях заражения COVID-19 пациентам с эпилепсией следует продолжать принимать ранее подобранную антиэпилептическую терапию. При этом важными и недостаточно освещенными вопросами являются особенности применения различных лекарственных препаратов для лечения COVID-19 у больных эпилепсией, с учетом возможных противопоказаний, а также наличия лекарственных взаимодействий. Следует учитывать и тот факт, что антиэпилептические препараты (АЭП) применяются не только для лечения эпилепсии. АЭП назначаются также в качестве корректоров поведения, в т. ч. у пациентов с расстройствами аутистического спектра и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, а также в качестве нормотимических средств при лечении депрессий. Кроме того, АЭП используются для лечения болевых синдромов, включая головные боли, особенно мигренозного характера. Принимая во внимание возможность повторных волн инфекции COVID-19 и новых пандемий, следует подчеркнуть, что данная проблема будет сохранять свою актуальность.

## Эпилепсия и COVID-19

### Лекарственные препараты для лечения COVID-19

Министерство здравоохранения Российской Федерации периодически обновляет методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавируса нового типа. Недавно был расширен список возможных для применения лекарственных средств при лечении заболевания у взрослых. Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир

+ ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов. Среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир, фавипиравир [4].

В мировой практике в терапии COVID-19 применяются нижеуказанные противовирусные и противопаразитарные препараты.

**Атазанавир** (Atazanavir) — противовирусное средство, являющееся азапептидным ингибитором протеазы ВИЧ. Селективно ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol полипептидов в ВИЧ-инфицированных клетках, предотвращая образование зрелых вирионов и заражение других клеток. Безопасен к применению при беременности [5]. Наряду с другими ингибиторами протеаз ВИЧ применяется в качестве экспериментальной терапии SARS-CoV-2 [6].

**Лопинавир/ритонавир** (Lopinavir/ritonavir) — комбинированное противовирусное лекарственное средство. Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и обеспечивает противовирусную активность данной комбинации. Ингибирование ВИЧ-протеаз препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида Gag-Pol, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A4 (цитохром P450 3A4) метаболизм лопинавира в печени, что приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови, также ритонавир является ингибитором протеазы ВИЧ. Комбинация двух лекарственных средств нивелировала побочные эффекты отдельных средств [7]. Данное комбинированное противовирусное средство применяется для лечения COVID-19, но показало низкую эффективность при тяжелых формах заболевания [8].

**Дарунавир/кобицистат** (Darunavir/cobicistat). Дарунавир, так же как и лопинавир, является ингибитором протеазы ВИЧ, а кобицистат повышает эффективность дарунавира путем блокирования изофермента CYP3A. Применяется в качестве экспериментального препарата для лечения COVID-19. Однако исследования показали его неэффективность в профилактике COVID-19 у пациентов с ВИЧ, также ставится под сомнение эффективность данного препарата в отношении SARS-CoV-2 [9].

**Ремдесивир** (Remdesivir, код разработки GS-5734) — новое противовирусное средство, разработанное совместно Медицинским исследовательским институтом инфекционных заболеваний Армии США и американской компанией Gilead Sciences для лечения вирусов Эбола и Марбург. Ремдесивир снижает продуцирование вирусной РНК, а в случае с вирусом Эбола обрывает цепи вирусной РНК, способен вызывать инактивирующие вирус мутации. В исследованиях показано, что вещество воздействует и на другие одноцепочечные РНК-содержащие вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус, вирус Джунина, вирус лихорадки Ласса, вирус Нипах, вирус Хендра и коронавирусы (включая вирусы MERS и SARS) [10].

**Фавипиравир** (Favipiravir) — противовирусный препарат, селективный ингибитор вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, также индуцирует летальные мутации РНК-трансверсии, производя нежизнеспособный вирусный фенотип [11]. С 2014 г. одобрен к применению как противогриппозный препарат в Японии. Применяется как

экспериментальный препарат для лечения COVID-19. Запрещен к применению у беременных, т. к. в доклинических исследованиях были выявлены тератогенный и эмбриотоксический эффекты [12].

**Хлорохин** (Chloroquine) — противомаларийный лекарственный препарат из группы производных 4-аминохинолина. Тормозит синтез нуклеиновых кислот в клетках и обладает умеренным иммуносупрессивным, специфическим и неспецифическим противовоспалительным действием. Применяется для профилактики и лечения малярии, вызывая гибель эритроцитарных форм большинства видов плазмодиев (кроме *Plasmodium falciparum*), а также эффективен в отношении *Entamoeba histolytica*. В качестве иммуносупрессивного и противовоспалительного препарата эффективен при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аутоиммунном гломерулонефрите, саркоидозе, склеродермии, фотодерматозах [13]. В качестве экспериментального препарата применяется при лечении COVID-19 [14].

**Гидроксихлорохин** (Hydroxychloroquine) — противомаларийный препарат, производное 4-аминохинолина. Оказывает также умеренное иммуносупрессивное, специфическое и неспецифическое противовоспалительное действие при аутоиммунных заболеваниях, что расширяет его показания для терапии многих системных заболеваний. Препарат применяется при лечении COVID-19, особенно осложненном наличием сахарного диабета [15]. Наиболее эффективен в комбинации с азитромицином, способствуя ускоренной элиминации вируса из организма, а также в борьбе с присоединяющейся бактериальной флорой в профилактике пневмоний [16]. Гидроксихлорохин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, был одобрен Минздравом России для лечения коронавирусной инфекции [4].

**Нитазоксанид** (Nitazoxanide) — противопротозойный и противовирусный препарат, чаще применяемый против вирусов гепатита В и С. Имеются данные, что лекарство обладает противораковым действием (при онкопроцессах в простате, яичниках и кишечнике) [17]. Применяется в качестве экспериментального препарата при COVID-19 [18].

**Рибавирин** (Ribavirin) — противовирусный препарат, активный в отношении ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов, является антиметаболитом нуклеозидов и препятствует репликации геномов вирусов. Показана эффективность рибавирина против вирусов гриппа и многих вирусных геморрагических лихорадок, он применяется для лечения тяжелой инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, вирусного гепатита С и др. Рибавирин активен в форме метаболита, который имеет структуру, сходную с пуриновым нуклеотидом гуанином. Один из побочных эффектов рибавирина — гемолитическая анемия, которая может привести к летальному исходу (данный побочный эффект является дозозависимым). Также рибавирин, как было показано в доклинических исследованиях, обладает тератогенным эффектом, поэтому он запрещен для применения у беременных [19]. Рибавирин используется в качестве экспериментального препарата при COVID-19 [18].

**Тоцилизумаб** (Tocilizumab) является иммуносупрессором и применяется главным образом для лечения ревматоидного артрита и системного ювенильного идиопатического артрита. Представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против рецептора

интерлейкина-6 (IL-6R), связывает растворимые и мембранные рецепторы IL-6, препятствуя провоспалительному действию, блокирует возникновение так называемого «цитокинового шторма», вызывающего шок и гипоксемию. Препарат успешно опробован китайскими специалистами при COVID-19 [20].

**Осельтамивир** (Oseltamivir) — осельтамивира фосфат, представляющий собой «пролекарство», которое в организме превращается в осельтамивира карбоксилат, являющийся ингибитором нейраминидазы, используемой вирусами гриппа типов А и В для выхода из клетки. Также осельтамивир применяется в качестве экспериментального препарата для лечения COVID-19 [21].

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

В научной и клинической практике накапливается опыт применения противовирусных и противопаразитарных средств для лечения COVID-19 у пациентов, страдающих эпилепсией и получающих АЭП, накапливаются данные о возможных лекарственных взаимодействиях этих групп препаратов. Наиболее полные обобщенные данные, представленные научными коллективами Ливерпульской группы межлекарственных взаимодействий Университета Ливерпуля (Соединенное Королевство) (Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool) в сотрудничестве с Университетским госпиталем Базеля (Швейцария) и Университетским медицинским центром имени святого Радбода Утрехтского (Неймеген, Нидерланды), с дополнениями отражены в таблице 1 [22–25].

Проблема взаимодействия АЭП с противовирусными препаратами и иммунодепрессантами изучалась задолго до пандемии новой коронавирусной инфекции, что было обусловлено наличием среди эпилептических пациентов лиц, страдающих гепатитами В и С, лиц с ВИЧ-инфекцией, а также реципиентов трансплантатов органов. При этом довольно широко изучены потенциально серьезные лекарственные взаимодействия между старыми и «классическими» АЭП, антиретровирусными препаратами и иммунодепрессантами, способными существенно снижать концентрации последних [26].

В исследованиях с участием здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение фенитоина и комбинированного противовирусного препарата лопинавир/ритонавир сопровождается лекарственными взаимодействиями. Фенитоин увеличивает клиренс лопинавира посредством индукции цитохрома изофермента CYP3A4 в печени и кишечнике, что не компенсируется наличием низких доз ритонавира. И в то же время лопинавир/ритонавир увеличивает клиренс фенитоина посредством индукции изофермента CYP2C9. При этом степень выраженности этих изменений являлась строго уникальной для каждого пациента, что требовало индивидуальной коррекции дозы [27].

Применение карбамазепина у пациентов с эпилепсией, страдающих от ВИЧ и герпетической инфекции, способствует значительному снижению концентрации противовирусных препаратов (таких как индинавир, зидовудин и ламивудин), что требовало перехода к другим АЭП, таким как вальпроаты, ламотриджин и габапентин. При этом прием габапентина предпочтителен с учетом купирования одновременно присутствующих полиневропатии и невралгий [28].

**Таблица 1.** Взаимодействие антиэпилептических препаратов и лекарственных средств, экспериментально применяемых для лечения COVID-19 [по 22–25 с дополнениями]

Препараты	ATV	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV	TCZ	OSV
Бриварацетам	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙	↔ ⊙	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↑ i	↔ ⊙	↔ ⊙
Вальпроат	↔ ⊙	↓ !!	↓* ↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Вигабатрин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Габалентин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Диазепам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Зонисамид	↔ ⊙	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Каннабидиол	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Карбамазепин	↑ ↓ ♥ †	↑ ↓ !!	↑ ↓ ♥	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Клобазам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Клоназепам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Лакосамид	↔ ♥ i	↑ !!	↔ ♥ i	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Ламотриджин	↔ ⊙	↑ !!	↓ 50% !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Леветирацетам	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Лоразепам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Окскарбазепин	↓ ♥ !!	↓ ↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↓ !!	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Перампанел	↑ !!	↓ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Прегабалин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Примидон	↓ †	↓ †	↓ ↓ !!	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Ретигабин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Руфинамид	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Сультиам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Тиагабин	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Топирамат	↔ ⊙	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Фелбамат	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Фенитоин	↓ †	↓ †	↓ !!	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↑ !!	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Фенобарбитал	↓ †	↓ ↓ †	↓ !!	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Ценобамат	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Эсликарбазепин	↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↓ !!	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Этосуксимид	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙

**Примечание.** ATV – Атазанавир (Atazanavir); DRV/c – Дарунавир/кобицистат (Darunavir/cobicistat); LPV/r – Лопинавир/ритонавир (Lopinavir/ritonavir); RDV – Ремдесивир (Remdesivir); FAVI – Фавипиравир (Favipiravir); CLQ – Хлорохин (Chloroquine); HCLQ – Гидрохлорохин (Hydroxychloroquine); NITA – Нитазоксанид (Nitazoxanide); RBV – Рибавирин (Ribavirin); TCZ – Тоцилизумаб (Tocilizumab); OSV – Осельтамивир (Oseltamivir). Сочетание потенциально способствует: ↑ – повышению концентрации АЭП; ↓ – снижению концентрации АЭП; ↑↑ – повышению концентрации противовирусного препарата; ↓↓ – снижению концентрации противовирусного препарата; ↔ – без существенного влияния; ♥ – сочетание способствует удлинению интервалов QT и/или PR, что требует проведения ЭКГ-мониторирования; † – комбинация данных препаратов не должна применяться; !! – потенциальные взаимодействия требуют корректировки доз или фармакомониторинга; ‡ – потенциальные взаимодействия незначительные и редко требуют корректировки доз или фармакомониторинга; ⊙ – каких-либо клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено; \* – однократно зафиксированный случай, когда отмечено снижение концентрации вальпроата на 48% на фоне комбинации лопинавира и ритонавира с развитием биполярного расстройства у стабильного пациента, что потребовало наращивания дозы вальпроата.

Исследование совместного применения лопинавира/ритонавира и ламотриджина показало значительное снижение концентрации ламотриджина у здоровых добровольцев, что требовало двукратного увеличения дозы данного АЭП для достижения терапевтической концентрации в плазме крови [29].

Однако необходимо подчеркнуть, что данные о лекарственных взаимодействиях для большинства АЭП новых и новейших поколений практически отсутствуют. При этом следует отметить, что в целом новые поколения АЭП демонстрируют более благоприятный профиль лекарственного взаимодействия по сравнению с «классическими» лекарствами. Так, группа умеренных фермент-индуцирующих препаратов, включая эликарбазепина ацетат, окскарбазепин, руфинамид и топирамат, не являются такими мощными индукторами, как «классические» АЭП, но тем не менее потенциально могут снижать концентрацию некоторых антиретровирусных препаратов и иммунодепрессантов в сыворотке крови. АЭП с отсутствием или минимальными ферментативными свойствами включают леветирацетам, бриварацетам, габапентин, лакосамид, ламотриджин, перампанел, прегабалин и вигабатрин [30, 31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным о лекарственных взаимодействиях АЭП и противовирусных препаратов (табл. 1) из препаратов широкого спектра действия для лечения эпилепсии лишь леветирацетам полностью лишен нежелательных взаимодействий. То же можно сказать и о таких АЭП, как вигабатрин, габапентин, ретигабин и прегабалин, но их спектр применения существенно уже. Также следует учесть, что из-за риска SUDEP нежелательно использование комбинации вигабатрина с глюкокортикоидами, которые нередко приходится применять при тяжелых воспалительных процессах и угрозе жизни пациента. Из АЭП широкого спектра топирамат лишен взаимодействия с большинством противовирусных препаратов, кроме комбинации с дарунавиром/кобистатом. Необходимо также учитывать, что возможности применения топирамата в ряде случаев ограничиваются наличием почечной патологии у пациентов, особенно склонности к камнеобразованию, что нередко встречается у пожилых людей. Леветирацетам же является наиболее безопасным препаратом по влиянию на соматические функции, органы и системы, что важно для лечения тяжелых больных, в т. ч. находящихся в критических состояниях. Также леветирацетам, близкий по структуре к парацетаму, обладает дополнительным положительным влиянием на высшие психические функции, что немало важно для категории пожилых пациентов, наиболее уязвимых для новой коронавирусной инфекции. Таким образом, терапия леветирацетамом является наиболее безопасной для пациента с эпилепсией в случае возникновения необходимости лечения тяжелой вирусной инфекции, такой как COVID-19.

## Литература

1. Global research on coronavirus disease (COVID-19). (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov> (дата обращения 20.04.2020).
2. Covid-19-and-epilepsy. (Электронный ресурс). URL: <https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/for-clinicians> (дата обращения 20.04.2020).
3. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Холина Е.А. Международные рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19 (по материалам ILAE). РМЖ. 2020;8:2–4. [Kholin A.A., Zavadenko NN, Kholina E.A. International

- guidelines for the management of patients with epilepsy in a COVID-19 pandemic (based on ILAE). R.M.J. 2020;8:2–4 (in Russ.).
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. (Электронный ресурс). URL: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf) (дата обращения 20.04.2020). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 6 (04/28/2020). Ministry of Health of the Russian Federation. (Electronic resource). URL: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf) (accessed 20.04.2020) (in Russ.).]
5. Croom K.F., Dhillon S., Keam S.J. Atazanavir. A Review of its Use in the Management of HIV-1 Infection. *Drugs*. 2009;69:1107–1140. DOI: 10.2165/00003495-200969080-00009.
6. Ekins S., Mottin M., Ramos P.R.P.S. et al. Déjà vu: Stimulating open drug discovery for SARS-CoV-2. *Drug Discov Today*. 2020; pii: S1359–6446 (20) 30145–8. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.03.019 [Epub ahead of print].
7. Rathbun R.C., Liedtke M.D. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics*. 2011;3(4):745–781. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040745. PMID: 24309307.
8. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
9. Riva A., Conti F., Bernacchia D. et al. Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients. *Pharmacol Res*. 2020;157:104826. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104826.
10. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y. et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773–4779. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056.
11. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J. et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol*. 2013;87(7):3741–3751. DOI: 10.1128/JVI.02346-12.
12. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
13. Bhattacharjee M. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Springer. 2016; 184 p.
14. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*. 2020; pii: S0883–9441 (20) 30390–7. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.03.005. [Epub ahead of print].
15. Singh A.K., Singh A., Shaikh A., Singh R., Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):241–246. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.011.
16. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
17. Fan-Minogue H., Bodapati S., Solow-Cordero D.E. et al. A c-Myc activation sensor-based high throughput drug screening identifies an anti-neoplastic effect of nitazoxanide. *Mol. Cancer Ther*. 2013;12:1896–1905. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1243.
18. Liu C., Zhou Q., Li Y. et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci*. 2020;6(3):315–331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272.
19. Paeshuise J., Dallmeier K., Neyts J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. *Curr Opin Virol*. 2011;1(6):590–598. DOI: 10.1016/j.coviro.2011.10.030.
20. Xu K., Cai H., Shen Y. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience [Article in Chinese] *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020; 49 (1):0. PMID: 32096367.
21. Muralidharan N., Sakthivel R., Velmurugan D., Gromiha M.M. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1–6. DOI: 10.1080/07391102.2020.1752802.
22. Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool. (Электронный ресурс). URL: <https://www.eanpages.org/wp-content/uploads/2020/04/Anticonvulsants.pdf> (дата обращения 20.04.2020).
23. European Paediatric Neurology Society. Covid-19 Neurological Complications & Potential Therapies. <https://www.epns.info/covid-19-neurological-complications-potential-therapies/> Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients. (Электронный ресурс). URL: [https://mcusercontent.com/9971e1bd8fbf33bfd52781157/files/0543281f-fced-4ba5-a8b4-cdb575d9dfd1/Antiepileptic\\_drugs\\_interactions\\_in\\_COVID\\_19.01.pdf](https://mcusercontent.com/9971e1bd8fbf33bfd52781157/files/0543281f-fced-4ba5-a8b4-cdb575d9dfd1/Antiepileptic_drugs_interactions_in_COVID_19.01.pdf) (дата обращения 27.04.2020).
24. Liverpool Drug Interaction Group; University Hospital of Basel (Switzerland) and Radboud UMC (Netherlands). COVID-19 Drug Interactions. (Электронный ресурс). URL: <https://www.covid19-druginteractions.org/> (дата обращения 28.04.2020).
25. Sheehan N.L., Brouillette M.J., Delisle M.S., Allan J. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic Acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):147–150. DOI: 10.1345/aph.1G418.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>