Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 10, с. 100-107
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101100

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 10, pp. 100-107
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101100

Эпилепсия и COVID-19: ведение больных и оптимизация противоэпилептической терапии в условиях пандемии

© Ф.К. РИДЕР[1], А.В. ЛЕБЕДЕВА[1—3], В.Р. МКРТЧЯН[1], А.Б. ГЕХТ[1,2]

[1]ГБУЗ «Научно практический психоневрологический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Резюме

В настоящее время нет данных о повышенной заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) либо о более тяжелом течении болезни у пациентов с эпилепсией. Однако с учетом высокой распространенности эпилепсии у пациентов старше 60 лет, высокой коморбидности эпилепсии и целого ряда соматических заболеваний, необходимости сохранения возможности постоянного приема противоэпилептических препаратов и наблюдения за больными эпилепсией мы вправе ожидать целого ряда трудностей при ведении этих пациентов в условиях пандемии COVID-19. В статье рассматриваются основные принципы ведения пациентов с эпилепсией в условии пандемии COVID-19: необходимость соблюдения режима; сохранение регулярного непрерывного приема противоэпилептических препаратов, в том числе с учетом межлекарственных взаимодействий; перевод пациентов на внутривенные формы противоэпилептических препаратов при необходимости.

Ключевые слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, эпилепсия, приверженность лечению, противоэпилептические препараты, межлекарственные взаимодействия.*

Информация об авторах
Ридер Ф.К. — https://orcid.org/0000-0002-7940-3712; e-mail: rider_fk@yahoo.com
Лебедева А.В. — https://orcid.org/0000-0001-8712-4775
Мкртчян В.Р. — https://orcid.org/0000-0001-5289-2205
Гехт А.Б. — https://orcid.org/0000-0002-1170-6127
Автор, ответственный за переписку: Ридер Флора Кирилловна — e-mail: rider_fk@yahoo.com

Как цитировать:
Ридер Ф.К., Лебедева А.В., Мкртчян В.Р., Гехт А.Б. Эпилепсия и COVID-19: ведение больных и оптимизация противоэпилептической терапии в условиях пандемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):100—107. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101100

Epilepsy and COVID-19: patient management and optimization of antiepileptic therapy during pandemic

© F.K. RIDER[1], A.V. LEBEDEVA[1—3], V.R. MKRTCHYAN[1], A.B. GUEKHT[1,2]

[1]Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of the Healthcare Department, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare system of the Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract

There is currently no data on the increased incidence of new coronavirus infection (COVID-19) or on the more severe course of the disease in patients with epilepsy. However, given the high prevalence of epilepsy among patients after age 60, an increased burden of somatic comorbidities among people with epilepsy, as well as the need of continuous access to antiepileptic drugs (AED) and care for patients with epilepsy, there are a number of important concerns in time of regarding the management of epilepsy during COVID-19 pandemic. The article discusses the main principles of epilepsy management during the COVID-19 pandemic: the need to comply with the regime; the importance of AED adherence, taking into account drug-drug interactions; switching patients to intravenous AED forms if necessary.

Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2, epilepsy, adherence to treatment, antiepileptic drugs, drug-drug interactions.*

Information about the authors:
Rider F.K. — https://orcid.org/0000-0002-7940-3712; e-mail: rider_fk@yahoo.com
Lebedeva A.V. — https://orcid.org/0000-0001-8712-4775
Mkrtchyan V.R. — https://orcid.org/0000-0001-5289-2205
Guekht A.B. — https://orcid.org/0000-0002-1170-6127
Corresponding author: Rider F.K. — e-mail: rider_fk@yahoo.com

To cite this article:
Rider FK, Lebedeva AV, Mkrtchyan VR, Guekht AB. Epilepsy and COVID-19: patient management and optimization of antiepileptic therapy during pandemic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):100–107. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101100

По состоянию на апрель 2020 г. в мире количество подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2, возбудителем новой коронавирусной инфекции (COVID-19), превысило 2 млн. В большинстве случаев заболевание протекает как легкая форма острой респираторной вирусной инфекции. Однако в случае развития среднетяжелых и тяжелых форм дальнейшее ухудшение самочувствия пациента может происходить очень быстро, в течение нескольких часов, из-за развития двусторонней пневмонии, острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса и септического (инфекционно-токсического) шока. Согласно мировому опыту, наиболее тяжелые формы заболевания развиваются у пациентов 60 лет и более, которые нередко страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких и другой хронической патологией, требующей постоянного приема лекарств [1—4].

Неврологические проявления COVID-19

Было показано, что для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), имеющиеся в самых разных органах и тканях организма человека, в том числе в альвеолярных клетках легких, в сердце, почках, желудочно-кишечном тракте, а также в ЦНС, что делает головной мозг потенциальной мишенью для вируса [5]. Способность одного из представителей семейства короновирусов SARS-CoV проникать в головной мозг через обонятельный эпителий и вызывать нейрональную гибель была продемонстрирована на трансгенных мышах [6] и, судя по нередкому возникновению гипосмии у пациентов с COVID-19, свойственна и SARS-CoV-2 [7].

С ростом количества наблюдений за пациентами с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19 увеличивается количество сообщений о неврологических проявлениях новой коронавирусной инфекции. Так, согласно информации, полученной при ретроспективном исследовании данных 214 госпитализированных пациентов с COVID-19 (41,1% с тяжелыми проявлениями заболевания), неврологические симптомы были зафиксированы у 36,4% больных, чаще у тяжелых пациентов [8]. В первую очередь речь шла о симптомах поражения ЦНС — головной боли, головокружении, нарушении сознания, атаксии, нескольких случаях развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), 1 случае развития эпилептического приступа; также отмечались гипосмия, снижение вкусовой чувствительности, скелетно-мышечные симптомы.

В ретроспективном исследовании Y. Li и соавт. [9] из 221 пациента у 11 развился ишемический инсульт, у 1 — тромбоз венозного синуса и еще у 1 — геморрагическое ОНМК. В группе риска по развитию инсульта были пациенты старшего возраста, с наличием сопутствующей патологии, склонностью к развитию выраженного воспалительного ответа и гиперкоагуляции. Согласно иным опубликованным исследованиям с меньшим количеством наблюдений, наиболее частыми неврологическими симптомами были головокружение, головная боль, снижение уровня сознания [10].

Авторы систематического обзора ЦНС-проявлений COVID-19 A. Asadi-Pooya и L. Simani [10] указывают на ряд недостатков проведенных исследований: отсутствие целенаправленных исследований именно неврологических симптомов, данных о проведении анализов цереброспинальной жидкости, электроэнцефалографии и др. Между тем каждый день появляются новые публикации о возможных редких (по крайней мере, сейчас) неврологических проявлениях новой коронавирусной инфекции — вирусного менингита/энцефалита [11], синдрома Гийена—Барре [12] и др., что подтверждает способность возбудителя повреждать нервную систему [13].

Таким образом, мы вправе ожидать развития неврологических симптомов у пациентов с COVID-19, в особенности у больных старшего возраста, с тяжелой формой заболевания, с наличием сопутствующей патологии.

Пациенты с эпилепсией — группа риска по COVID-19?

По данным International League Against Epilepsy, Epilepsy Society, Epilepsy Foundation, рекомендаций Британской Ассоциации Неврологов и др. источников, риск заболеть новой коронавирусной инфекцией для пациентов с эпилепсией соответствует общепопуляционному [14]. Больные с эпилепсией не склонны и к более тяжелому течению заболевания, за исключением людей со слабостью дыхательных мышц, малоподвижных, с наличием выраженных бульбарных нарушений [14, 15].

Необходимо отметить, что существует ряд редких форм эпилепсии, при которой пациенты становятся особенно уязвимы в случае подъема температуры или необходимости гормональной терапии (синдром Драве и др.). Наглядным примером, к сожалению, может служить недавняя смерть в возрасте 13 лет Charlotte Figi из США с синдромом Драве и значительным отставанием в развитии, ставшей в 2014 г. героиней сюжета компании CNN, у которой ранее применение каннабиноидов привело к резкому снижению количества приступов и улучшению темпов развития [16]. Девочка была госпитализирована в апреле 2020 г. с пневмонией, вероятным диагнозом COVID-19, нарушением дыхания и приступами, и, к сожалению, умерла [17]. При синдроме Драве в случае инфицирования COVID-19, как и при любой ОРВИ с подъемом температуры, рекомендуется рассмотреть возможность увеличения дозы ранее назначенных противоэпилептических препаратов (ПЭП) и вовремя применять жаропонижающие препараты (предпочтительно парацетамол, хотя подчеркивается, что в настоящее время не получено доказательств каких-либо преимуществ последнего перед ибупрофеном) [18].

В группу риска по тяжелому течению заболевания входят и люди старше 60 лет, распространенность эпилепсии среди которых, как известно, выше, чем в молодой взрослой популяции. С учетом высокой соматической коморбидности эпилепсии и целого ряда заболеваний (сердечно-со-

судистых, болезней легких, сахарного диабета, инсультов и др.) [19—22] мы вправе ожидать более тяжелого течения заболевания у пациентов с эпилепсией и сопутствующей соматической патологией.

Повышение уровня стресса и проблема приверженности лечению

Как известно, нередко пациенты с эпилепсией страдают коморбидной патологией, в том числе психиатрической [20, 22—24], они более склонны к формированию суицидальных мыслей и чаще совершают попытки самоубийства [25]. В российской популяции число больных эпилепсией с депрессией, аффективно-тревожными и иными расстройствами также высоко, однако, как показывают наши наблюдения, большая часть больных избегают обращаться к психиатрам [22].

Пандемия COVID-19 представляет собой значительный стрессовый фактор, в особенности для пациентов с хроническими заболеваниями, которым необходимо соблюдать режим дня и постоянно принимать препараты. С учетом эпидемиологической ситуации им необходимо отказываться от плановых визитов к лечащему врачу. Уровень стресса значимо возрастает при необходимости соблюдения режима самоизоляции и тем более при заболевании пациента с эпилепсией новой коронавирусной инфекцией.

В настоящее время при целом ряде высокораспространенных хронических заболеваний в основе успеха лечения лежит соблюдение режима и регулярный прием препаратов пациентами [26]. Однако проблема низкой приверженности лечению зачастую является непреодолимым препятствием на пути достижения успеха. В 2003 г. ВОЗ разработала рекомендации по улучшению приверженности лечению у пациентов с рядом хронических заболеваний и состояний, требующих длительной фармакотерапии: бронхиальной астмой; онкологическими заболеваниями; депрессией; сахарным диабетом; эпилепсией; ВИЧ/СПИД; гипертензией; табакозависимостью; туберкулезом [27]. При этом под приверженностью длительному лечению, согласно проекту ВОЗ, понимается степень, в которой поведение человека (прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни) соответствует согласованным с ним рекомендациям медицинского работника [27].

Именно согласованность лечения с пациентом, по данным ВОЗ, отличает понятие «приверженность лечению» от «комплаенса» или «комплаентности», в какой-то степени считающийся допустимым синонимом «приверженности лечению», хотя в клинической практике допускается применение обоих терминов.

По данным ВОЗ, на момент создания рекомендаций в 2003 г. приверженность длительной терапии у больных с вышеуказанными хроническими заболеваниями в странах с высоким уровнем дохода была примерно на уровне 50%, а в развивающихся странах — еще ниже. N. Malek и соавт. [28] в своем обзоре указывали на уровень нарушения приверженности от 26 до 79%.

В ситуации резкого изменения режима сна и отдыха, возрастания стрессовой нагрузки, трудностей с доступностью амбулаторной помощи, в особенности при необходимости соблюдения режима самоизоляции, проблема с приверженностью лечению может возникнуть даже у самых дисциплинированных больных. Пациентам с эпилепсией желательно соблюдать общие для всех рекомендации: не концентрироваться на негативной информации; максимально сохранить привычный распорядок дня и круг общения; уделять внимание физическим нагрузкам; выбирать для просмотра в свободное время образовательные, развлекательные электронные и медиаресурсы. Крайне важно исключить прием алкоголя, депривацию сна и иные причины учащения приступов, продолжить постоянный прием ПЭП в соответствии с рекомендациями врача, отказаться от плановых визитов к эпилептологу при отсутствии учащения или утяжеления приступов, не менять схему терапии, а в случае ухудшения самочувствия вызывать бригаду Скорой медицинской помощи для выяснения необходимости госпитализации.

В 2005 г. S.-L. Lai и соавт. [29] опубликовали результаты исследования случаев прекращения пациентами с эпилепсией терапии ПЭП во время предыдущей эпидемии SARS в 2003 г. Из 227 пациентов 49 прекратили лечение. Из этих 49 пациентов приступы развились у 28 человек, причем у 4 из них речь шла о серийных приступах, а в 2 случаях — об эпилептических статусах. Как и следовало ожидать, в первую очередь приступы из-за отмены ПЭП возникали у пациентов с симптоматической эпилепсией, политерапией, не находящихся в медикаментозной ремиссии.

Соблюдение регулярного приема ПЭП особенно важно для пациентов с эпилепсией, инфицированных новой коронавирусной инфекцией, так как, несмотря на лишь единичные сообщения о возникновении приступов на фоне инфекции, ситуация у таких пациентов может ухудшаться за счет интоксикации, подъема температуры, общего ухудшения состояния (в особенности при развитии тяжелых форм), межлекарственных взаимодействий с препаратами, применяемыми при лечении COVID-19, необходимости перевода пациентов с таблетированных ПЭП на иные формы, а иногда и иные ПЭП в случае необходимости перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Необходимость учета межлекарственных взаимодействий

При лечении пациентов с эпилепсией, в особенности в случае инфицирования новой коронавирусной инфекцией, необходимо максимально строго придерживаться прежней схемы терапии. Однако в ряде случаев может потребоваться коррекция терапии, решение о которой должно приниматься в каждом случае индивидуально по согласованию с неврологом (неврологом-эпилептологом). НПЦ им. Соловьева составлены и опубликованы методические рекомендации «Лечение пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19», организовано дежурство «на телефоне» неврологов-эпилептологов для оперативного решения возможных вопросов [30].

В настоящее время для лечения COVID-19 в РФ используется целый ряд препаратов: противовирусных, противомалярийных, антибактериальных. Проводятся клинические испытания новых лекарств, делаются попытки переливания плазмы от реконвалесцентов. Ведется непрерывный международный обмен рекомендациями и опытом применения препаратов. С актуальной, постоянно обновляющейся информацией по межлекарственному взаимодействию препаратов, применяющихся при лечении COVID-19 в разных странах, можно ознакомиться на сайте [31]. В опубликованных нами методических рекомендациях приведена таблица с данными по состоянию на 24.03.20 **(табл. 1)**, на момент написания статьи есть обновление от 09.04.20 **(табл. 2)**.

Таблица 1. **Клинически значимые межлекарственные взаимодействия между ПЭП и основными препаратами, применяющимися при лечении пациентов с COVID-19 (данные на 24.03.20)**

Table 1. **Clinically relevant drug-drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients, updated to 24.03.20**

	ATV	*DRV/c[1]	*LPV/r	RDV[2]	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV	TCZ[3]	IFN-β-1a[4]	OSV
Бриварацетам	↔	↔	↓	↔	↔	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Карбамазепин	⇓↑	⇓↑	⇓↑	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	⇓↓	↔	↔
Каннабидиол	↔	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ценобамат	⇓	⇓	⇓	↔	↔	⇓	⇓	↔	↔	↔	↔	↔
Клоназепам	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Клобазам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Диазепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Эсликарбазепин	⇓♥	⇓	⇓♥	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↔	↔	↔
Этосуксемид	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Фелбамат	↓	⇓	↓↔	↔	↔	↓♥	↓♥	↔	↔	↔	↔	↔
Габапентин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лакосамид	↔♥	⇑	↔♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ламотриджин	↔	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Леветирацетам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лоразепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Окскарбазепин	⇓	⇓↓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↔	↔	↔
Перампанел	↑	⇓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Фенитоин	⇓	⇓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↑	↔	↓	↔	↔
Фенобарбитал	⇓	⇓↓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↓	↔	↔
Прегабалин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Примидон	⇓	⇓	⇓↓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↓	↔	↔
Ретигабин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Руфинамид	⇓	⇓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↔	↔	↔
Сультиам	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Тиагабин	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Топирамат	↔	⇓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Вальпроевая кислота	↔	⇓	⇑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Вигабатрин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Зонисамид	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Примечание. * — использовать только в комбинации с бустерным препаратом (ритонавир или кобицистат).

ATV — атазанавир, DRV/c — дарунавир/кобицистат, LPV/r — лопинавир/ритонавир, RDV — ремдесивир/GS-5734, FAVI — фавипиравир, CLQ — хлорохин, HCLQ — гидроксихлорохин, NITA — нитазоксанид, RBV — рибавирин, TCZ — тоцилизумаб, IFN-β-1a — интерферон β-1a, OSV — осельтамивир.

[1]В настоящее время компания «Johnson & Johnson», владеющая «Janssen Pharmaceutica», выпускающей препарат Дарунавир, сообщила об отсутствии доказательств эффективности схем, основанных на Дарунавире, в лечении SARS-CoV-2.

[2]Часть данных о лекарственных взаимодействиях Ремдесивира в настоящее время недоступна.

[3]Увеличение концентрации IL-6, так же как и других цитокинов, может привести к увеличению плазменной концентрации вводимых лекарственных препаратов за счет снижения печеночного метаболизма (CYP-ассоциированного), а лечение Тоцилизумабом (анти-IL6R) может снизить плазменную концентрацию ранее введенных препаратов за счет нормализации печеночного метаболизма.

[4]Исследования, направленные на изучение межлекарственных взаимодействий, на людях пока не проводились.

↑ — потенциально усиливает эффект ПЭП (увеличивает площадь под кривой «концентрация—время»); ↓ — потенциально уменьшает эффект ПЭП (уменьшает площадь под кривой «концентрация—время»); ⇑ — потенциально усиливает эффект препарата для лечения COVID (увеличивает площадь под кривой «концентрация—время»);⇓ — потенциально уменьшает эффект препарата для лечения COVID (уменьшает площадь под кривой «концентрация—время»); ↔ — не оказывают влияния друг на друга; ♥ — один или оба препарата приводят к удлинению QT и/или PQ.

Note. * — use only in combination with a booster drug (ritonavir or cobicistat).

* — Should not be administrated without booster drug (ritonavir or cobicistat).

ATV — atazanavir; DRV/c — darunavir/cobicistat; LPV/r — lopinavir/ritonavir; RDV — remdesivir/GS-5734; FAVI — favipiravir; CLQ — chloroquine; HCLQ — hydroxychloroquine; NITA — nitazoxanide; RBV — ribavirin; TCZ — tocilizumab; IFN-β-1a — interferon β-1a; OSV — oseltamivir.

[1]Currently, the Johnson & Johnson, holder of Janssen Pharmaceutica owner of the drug Darunavir, highlighted the lack of evidence to support use of Darunavir-based treatments for SARS-CoV-2.

[2]Some data on drug interactions of Remdesivir are not available yet.

[3]An increase in IL-6, as well as other cytokines, can improve plasmatic concentration of administered drugs reducing hepatic metabolism (CYP-mediated), a treatment with Tocilizumab (anti-IL6R) could reduce plasmatic concentration of other previous co-treatments due to hepatic metabolism normalization.

[4]No studies have been performed yet in humans to assess drugs-interactions.

↑ — potential increased exposure of the co-medication; ↓ — potential decreased exposure of the co-medication; ⇑ — potential increased exposure of COVID drug; ⇓— potential decreased exposure of COVID drug; ↔ — no significant effect; ♥ — one or both drugs may cause QT and/or PQ.

	Препараты не должны назначаться вместе/Drugs should not be co-administrated
	Потенциальные межлекарственные взаимодействия могут потребовать коррекции дозировки или тщательного наблюдения/ Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring
	Потенциальные межлекарственные взаимодействия с большой долей вероятности незначительны, дополнительные меры/ мониторинг или коррекция дозы, вероятно, не нужны/Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional acts/ monitoring or dosage adjustment unlikely to be required
	Клинически значимых взаимодействий не ожидается/No clinically significant interaction expected

Таблица 2. **Клинически значимые межлекарственные взаимодействия между ПЭП и основными препаратами, применяющимися при лечении пациентов с COVID-19 (данные на 09.04.20)**

Table 2. **Clinically relevant drug-drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients, updated to 09.04.20**

	ATV	LPV/r ♥	RDV	FAVI	CLQ ♥	HCLQ ♥	RBV	TCZ	IFN-β
Карбамазепин	⇓ ↑	⇓ ↑	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↓	↔
Клоназепам	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Эсликарбазепин	⇓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↔
Этосуксемид	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Габапентин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лакосамид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ламотриджин	↔	↓ 50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Леветирацетам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Окскарбазепин	⇓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↔
Перампанел	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Фенобарбитал (фенобарбитон)	⇓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↓	↔
Фенитоин	⇓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↓	↔
Прегабалин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Примидон	⇓	⇓ ↓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↓	↔
Ретигабин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Руфинамид	⇓	⇓	⇓	↔	⇓	⇓	↔	↔	↔
Сультиам	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Тиагабин	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Топирамат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Вальпроевая кислота	↔	⇑ 38%*	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Вигабатрин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Зонисамид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Примечание. ATV — атазанавир; LPV/r — лопинавир/ритонавир; RDV — ремдесивир; FAVI — фавипиравир; CLQ — хлорохин; HCLQ — гидроксихлорохин; RBV — рибавирин; TCZ — тоцилизумаб; IFN-β — интерферон-бета.
↑ — потенциально усиливает эффект ПЭП (увеличивает площадь под кривой «концентрация—время»); ↓ — потенциально уменьшает эффект ПЭП (уменьшает площадь под кривой «концентрация—время»); ⇑ — потенциально усиливает эффект препарата для лечения COVID (увеличивает площадь под кривой «концентрация—время»); ⇓ — потенциально уменьшает эффект препарата для лечения COVID (уменьшает площадь под кривой «концентрация—время»); ↔ — не оказывают влияния друг на друга; ♥ — по данным https://www.crediblemeds.org/ препараты обладают или могут обладать способностью удлинять QT или увеличивать риск развития Torsade de Pointes (TdP) — желудочковой тахикардии типа «пируэт», и этот риск может увеличиваться с увеличением концентрации или дозы препарата либо при совместном применении с препаратами, способными вызывать подобный эффект [32].
* — единичный случай у исходно стабильного пациента, потребовавший увеличения дозы вальпроевой кислоты.
Note. ATV — atazanavir; LPV/r — lopinavir/ritonavir; RDV — remdesivir; FAVI — favipiravir; CLQ — chloroquine; HCLQ — hydroxychloroquine; RBV — ribavirin; TCZ — tocilizumab; IFN-β — interferon beta.
↑ — potential increased exposure of the co-medication; ↓ — potential decreased exposure of the co-medication; ⇑ — potential increased exposure of COVID drug; ⇓ — potential decreased exposure of COVID drug; ↔ — no significant effect; ♥ — these drugs have been identified by https://www.crediblemeds.org as having a known or possible QT or Torsade de Pointes (TdP) risk. The risk may be concentration — or dose-related and/or additive if two or more such drugs are combined.

	Препараты не должны назначаться вместе/Drugs should not be co-administrated
	Потенциальные межлекарственные взаимодействия могут потребовать коррекции дозировки или тщательного наблюдения/ Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring
	Потенциальные межлекарственные взаимодействия с большой долей вероятности незначительны, дополнительные меры/ мониторинг или коррекция дозы, вероятно, не нужны/Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional acts/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required
	Клинически значимых взаимодействий не ожидается/No clinically significant interaction expected

Необходимо отметить, что за 2 нед в таблице произошли значительные изменения: часть препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции (вероятно, не показавшие достаточной эффективности, как дарунавир) и часть ПЭП удалены из таблицы, в отношении лопинавира+ритонавира, хлорохина и гидроксихлорохина добавлено предупреждение об их потенциальной кардиотоксичности вне зависимости от вида совместно применяемого ПЭП [32]. Информация в отношении ряда ПЭП (например, лакосамида) пересмотрена. Исследовательской группой подчеркивается, что информация постоянно обновляется, данные по ряду препаратов ограничены или отсутствуют, и риск должен оцениваться в каждом случае индивидуально.

Целый ряд ПЭП — карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, руфинамид являются потенциальными ингибиторами препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции. Согласно приложению 5 временных методических рекомендаций МЗ РФ (версия 5 от 08.04.20), карбамазепин, фенобарбитал и примидон нежелательны к применению совместно с препаратом лопинавир+ритонавир и запрещены к приему одновременно с хлорохином и гидроксихлорокином. В этих случаях, а также при учащении приступов возможен перевод пациента на иные ПЭП (предпочтительно из группы с минимальными потенциальными межлекар-

ственными взаимодействиями) **(см. табл. 1, 2)**, после консультации невролога (эпилептолога) [30].

В отношении некоторых ПЭП имеются данные о возможном увеличении площади под кривой «концентрация—время» на фоне лечения противовирусными и антималярийными препаратами. Также есть данные об аналогичном эффекте тоцилизумаба на кривую «концентрация—время» ряда ПЭП, что может привести к снижению их эффективности **(см. табл. 1, 2)**. В то же время существует целый ряд ПЭП, межлекарственные взаимодействия которых с препаратами для лечения COVID-19 в настоящее время не обнаружены. К таким препаратам относятся (по данным на 09.04.20) габапентин, лакосамид, леветирацетам, прегабалин, ретигабин, топирамат, вигабатрин, зонисамид. Именно этим препаратам (с наименьшим потенциалом межлекарственных взаимодействий) следует отдавать предпочтение в случае необходимости первичного назначения ПЭП у пациентов с COVID-19.

Важно принимать во внимание возможность кумуляции кардиотоксического и гепатотоксического действия ряда ПЭП и препаратов для лечения COVID-19 при условии совместного применения.

При необходимости применения препаратов бензодиазепинового ряда необходимо помнить о возможном развитии или углублении дыхательной недостаточности [30].

Временные методические рекомендации МЗ РФ (версия 5 от 08.04.20) для этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции предлагают применять хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксилорохином, так как есть данные об усилении противовирусного эффекта последнего при применении этой комбинации препаратов), мефлохин, препараты интерферонов. Умифеновир, ремдесивир, фавипиравир до сих пор находятся на стадии клинических испытаний.

Согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ (версия 4 от 27.03.20 и версия 5 от 08.04.20), при осложненных формах инфекции в различных клинических ситуациях могут использоваться антибиотики, в том числе в различных комбинациях, с разной степенью проэпилептического потенциала и вероятностью межлекарственных взаимодействий с ПЭП [30, 33—35]:

1. **Защищенные аминопенициллины** (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам): могут ухудшать течение эпилепсии, однако взаимодействия с ПЭП не описаны [34—37];

2. **β-Лактамные антибиотики с антисинегнойной активностью** (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем), **карбапенемы** могут ухудшать течение эпилепсии. Считается, что имипенем более проэпилептогенен, чем дорипенем и меропенем. Показано снижение концентрации вальпроевой кислоты на фоне терапии карбапенемами [34, 35];

3. **Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)** могут ухудшать течение эпилепсии, однако терапевтически значимых взаимодействий с ПЭП не описано [34, 35];

4. **Цефалоспорины 3, 4, 5 генерации (в том числе в сочетании с макролидами)** в ряде случаев могут ухудшать течение эпилепсии, в особенности у пациентов с почечной недостаточностью; взаимодействия с ПЭП не описано [34 ,35];

5. **Ванкомицин (из группы трициклических гликопептидов):** не описано ухудшения течения эпилепсии и взаимодействия с ПЭП [38];

6. **Линезолид (оксанолидиноны):** согласно постмаркетинговым исследованиям, описано возникновение судорог у пациентов; предполагается, что при совместном применении с сильными индукторами печеночных ферментов (карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) возможно снижение экспозиции линезолида [39];

7. **Макролиды (в первую очередь азитромицин, а также кларитромицин и др.):** разрешены к применению у пациентов с эпилепсией, однако при совместном применении с рядом ПЭП, в первую очередь с **карбамазепином и вальпроевой кислотой, а также с окскарбазепином,** могут приводить к повышению их концентрации, увеличивая вероятность развития токсического эффекта. Подобные свойства макролидов обусловлены угнетением цитохрома Р-450 в печени, однако азитромицин по сравнению с другими макролидами является наиболее слабым ингибитором, и в меньшей степени вступает в межлекарственные взаимодействия [33—35]. Согласно методическим рекомендациям от 08.04.20, именно азитромицин является препаратом выбора при лечении больных COVID-19, поэтому его применение у инфицированных пациентов с эпилепсией можно считать достаточно безопасным. Однако при совместном применении с целым рядом ПЭП необходимо учитывать возможность повышения их концентрации и при необходимости проводить лекарственный мониторинг.

Таким образом, у пациентов с эпилепсией, инфицированных COVID-19, из вышеперечисленных антибиотиков необходимо по возможности избегать назначения **защищенных аминопенициллинов, карбапенемов, респираторных фторхинолонов, цефалоспоринов** либо учитывать их возможный проэпилептический эффект. Также необходимо помнить и о возможном снижении экспозиции ряда антибиотиков при совместном применении с индукторами печеночных ферментов. Большинство публикаций посвящено межлекарственным взаимодействиям антибиотиков с карбамазепином и вальпроевой кислотой, данных по новым ПЭП крайне мало, поэтому при необходимости назначения антибиотиков пациентам с эпилепсией важно отслеживать как учащение или утяжеление приступов (возможное следствие снижения концентрации ПЭП), так и проявления интоксикации — сонливости, головокружения, двоения, изменений в биохимическом анализе крови, на ЭКГ и др. (возможного результата повышения концентрации ПЭП).

Согласно данным литературы, наиболее вероятно ожидать ухудшения ситуации по приступам и появления различных побочных эффектов у пациентов с нарушением функции почек и пожилых больных [34]. В сомнительных ситуациях необходимы мониторинг ПЭП в крови, консультация невролога (эпилептолога).

При необходимости первичного назначения ПЭП у пациентов с COVID-19 предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшим потенциалом межлекарственных взаимодействий: леветирацетаму, зонисамиду, прегабалину и др. **(см. табл. 1, 2)**.

Пациент с эпилепсией: госпитализация и лечение в условиях стационара

Показаниями для госпитализации пациентов с эпилепсией может быть как ухудшение самочувствия в связи с инфекцией, так и утяжеление ситуации с эпилептическими приступами. Кроме того, не исключено развитие эпилептических приступов *de novo* в условиях стационара у паци-

ентов с тяжелым течением заболевания, в условиях повышения температуры тела, развития вирусного энцефалита, наличия наследственной предрасположенности и иных факторов развития эпилепсии в анамнезе.

Согласно рекомендациям ведущих эпилептологов, при отсутствии утяжеления или учащения приступов пациентам целесообразно продолжить прием ранее принимаемых ПЭП в таблетированной форме. Перевод на внутривенные формы осуществляется при невозможности приема таблеток (при нарушении глотания, необходимости перевода пациента на ИВЛ и др.), с учетом межлекарственных взаимодействий **(см. табл. 1, 2)**, и вновь заменяется приемом препарата внутрь при стабилизации ситуации [30].

В РФ в настоящее время зарегистрированы внутривенные формы вальпроатов, леветирацетама и лакосамида, однако последний имеет ограниченную область применения, так как показан в качестве дополнительной терапии только фокальных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше [40, 41].

Ведение пациентов с серией приступов или в эпилептическом статусе в реанимационном отделении осуществляется совместно реаниматологом и неврологом [30]**.**

Заключение

С ростом количества подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2, с учетом тенденции к более тяжелому течению заболевания у пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией, неизбежно будет увеличиваться число больных с хроническими заболеваниями, регулярно принимающих целый ряд препаратов, склонных к развитию острых состояний и требующих индивидуального подхода. В условиях возрастающей нагрузки на врачей стационаров для пациентов с новой коронавирусной инфекцией особенно важна помощь со стороны узких специалистов (эпилептологов, специалистов по болезням движения, и др.) в виде разработки четких рекомендаций по лечению больных эпилепсией, болезнью Паркинсона, нервно-мышечными заболеваниями и др., возможность дистанционного консультирования. Международной Лигой по борьбе с эпилепсией создана международная рабочая группа ILAE COVID Task Force, в работе которой принимают участие ведущие эпилептологи мира. Проводятся вебинары в рамках программы Epicare, два из которых, с участием европейских эпилептологов, а также профессоров E. Perucca, E. Trinka, S. Shorvon и др., были посвящены особенностям работы эпилептологических отделений и трудностям ведения пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19 [42]. Постоянно обновляется информация для пациентов и врачей об особенностях течения и терапии эпилепсии в условиях пандемии [14], а также о лекарственных взаимодействиях [31,32], вносятся изменения во временные клинические рекомендации МЗ РФ. Все эти усилия направлены на обеспечение эффективной помощи пациентам с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin Y, Duan Q, Luo G, Fan S, Lu Y, Feng A, Zhan Y, Liang B, Cai W, Zhang L, Du X, Shu Y, Li L, Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020 (article in press). https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041
2. Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, Zhang J. *Clinical Characteristics of Older Patients Infected with COVID-19: A Descriptive Study*, Archives of Gerontology and Geriatrics. 2020. https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104058
3. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19.* Версия 4 (27.03.20) МЗ РФ. *Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19.* Versija 4 (27.03.20) MZ RF. (In Russ.).
4. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19.* Версия 5 (08.04.20) МЗ РФ. *Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19.* Versija 5 (08.04.20) MZ RF. (In Russ.).
5. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host—Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem. *Neurosci.* 2020;34:54-59. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122
6. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264-7275. https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08
7. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. *Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms.* Brain, Behavior, and Immunity. 2020. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027
8. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Li Y, Jin H, Hu B. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv.* 2020;21:34-39. https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology.* 2020;13:56-61. https://doi.org/10.1002/jmv.25728
10. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences.* 2019. https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832
11. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;12: 42-47. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062
12. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. *Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence*? Published online April 1, 2020. www.thelancet.com/neurology https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5
13. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031
14. www.ilae.org
15. https://www.theabn.org/news/495261/ABN-Guidance-on-COVID-19-for-people-with-neurological-conditions.htm

16. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):783-786. https://doi.org/10.1111/epi.12610

17. https://www.cnn.com/2020/04/08/health/charlotte-figi-cbd-marijuana-dies/index.html

18. https://www.dravet.org.uk/news/coronavirus-advice

19. Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*. 2005;46(12):1955-1962. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00344.x

20. Guekht A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments. *Curr Pharm Des*. 2017;23(37):5702-5726. https://doi.org/10.2174/1381612823666171009144400

21. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Ридер Ф.К., Каймовский И.Л., Гудкова А.А., Павлов Н.А. *Инсульт и эпилепсия: коморбидность, механизмы развития, особенности терапии*. Материалы международного конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. Под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б., Мартынова М.Ю. М.: Буки-Веди; 2017.
Guekht AB, Lebedeva AV, Rider FK, Kaimovsky IL, Gudkova AA, Pavlov NA. *Stroke and epilepsy: comorbidity, mechanisms of development, patterns of management*. Materials of the International Congress dedicated to World stroke day. Edited by Gusev E.I., Guekht A.B., Martynov M.Yu. M.: Buki-Vedi; 2017. (In Russ.).

22. Rider F, Solomatin Y, Akzhigitov R, Hauser A, Guekht A. Somatic and psychiatric comorbidity of epilepsy in adult population of Moscow. 5th EAN Congress in Oslo, Norway, 29.06—02.07.19. *European Journal of Neurology*. 2019;26(suppl 1):EPO3229:877. https://doi.org/10.1111/ene.14019

23. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336-2344. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x

24. Ридер Ф.К., Даниленко О.А., Гришкина М.Н., Кустов Г.В., Акжигитов Р.Г., Лебедева А.В., Гехт А.Б. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(9):19-24.
Rider FK, Danilenko OA, Grishkina MN, Kustov GV, Akzhigitov RG, Lebedeva AV, Guekht AB. Depression and epilepsy: comorbidities, pathogenesis, principles of therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9):19-24. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20161169219-24

25. Зинчук М.С., Ридер Ф.К., Кустов Г.В., Пашнин Е.В., Акжигитов Р.Г., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Суицидальность при эпилепсии: эпидемиологические аспекты и факторы риска. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(10):45-52.
Zinchuk MS, Rider FK, Kustov GV, Pashnin EV, Akzigitov RG, Gudkova AA, Guekht AB. Suicidality in epilepsy: epidemiology and clinical risk factors. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(10):45-52. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201811810245

26. Ридер Ф.К., Герсамия А.Г. *Приверженность к лечению у пациентов с эпилепсией: причины, методы оценки, стратегии улучшения. Мультидисциплинарные проблемы лечения и профилактики болезней мозга*. Под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б. М.: ООО «Буки-Веди»; 2019.
Rider FK, Gersamia AG. *Adherence to treatment in patients with epilepsy: causes, assessment methods, improvement strategies. Multidisciplinary problems of treatment and prevention of brain diseases*. Edited by Gusev E.I., Guekht A.B. M.: Buki-Vedi LLC; 2019. (In Russ.).

27. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

28. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(5):507-515. https://doi.org/10.1111/ane.12703

29. Lai SL, Hsu MT, Chen SS. The impact of SARS on epilepsy: the experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure*. 2005;14(8):557-561. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.08.010

30. Ридер Ф.К., Лебедева А.В., Мкртчян В.Р., Гехт А.Б. *Методические рекомендации «Лечение пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19»*. М. 2020.
Rider FK, Lebedeva AV, Mkrtchyan VR, Guekht AB. *Metodicheskie rekomendacii «Lechenie pacientov s jepilepsiej v uslovijah pandemii COVID-19»*. M. 2020. (In Russ.).

31. https://www.covid19-druginteractions.org/

32. https://www.crediblemeds.org/

33. Асецкая И.Л. Взаимодействие антибиотиков с препаратами других лекарственных групп. *Практическая пульмонология*. 2003;4:20-24.
Aseckaja IL. Vzaimodejstvie antibiotikov s preparatami drugih lekarstvennyh grupp. *Prakticheskaja pul'monologija*. 2003;4:20-24. (In Russ.).

34. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*. 2015;85(15):1332-1341. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002023

35. Carnovale C, Pozzi M, Mazhar F, Mosini G, Gentili M, Peeters GGAM, Clementi E, Radice S. Interactions Between Antiepileptic and Antibiotic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis with Dosing Implications. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(7):875-886. https://doi.org/10.1007/s40262-018-0720-z

36. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3352.htm

37. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3878.htm

38. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_272.htm

39. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3005.htm

40. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5524.htm

41. Карлов В.А., Лебедева А.В., Степаненко А.Ю., Рудакова И.Г., Власов П.Н., Липатова Л.В., Попугаев К.А., Головтеев А.Л., Гехт А.Б. Возможности применения внутривенных форм противоэпилептических препаратов при эпилептических приступах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(4):66-75.
Karlov VA, Lebedeva AV, Stepanenko AIu, Rudakova IG, Vlasov PN, Lipatova LV, Popugaev KA, Golovteev AL, Gekht AB. Possibilities of using intravenous forms of antiepileptic drugs in epileptic seizures. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2014;114(4):66-75. PubMed PMID: 24874339. (In Russ.).

42. https://www.ilae.org/files/dmfile/EpiCARE-webinars_2020.pdf

Поступила 22.04.2020
Received 22.04.2020
Принята к печати 16.09.2020
Accepted 16.09.2020