

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист-невролог
Департамента здравоохранения
города Москвы, проф., д.м.н.
_____ Н.А.Шамалов

УТВЕРЖДЕНО

Экспертный совет города Москвы
Департамента здравоохранения
города Москвы



Лечение пациентов с эпилепсией в условиях пандемии
COVID-19

Методические рекомендации № 79

Москва 2020

УДК
ББК

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы.

Составители: ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П.Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук **Ф.К. Ридер**; заведующая отделом ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П.Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России **А.В. Лебедева**; заведующая отделом ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П.Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор **В.Р. Мкртчян**; директор ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П.Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России **А.Б. Гехт**.

Рецензенты: главный внештатный окружной специалист невролог ЮАО г. Москвы, врач-невролог ГБУЗ «ГП № 166 ДЗМ», доктор медицинских наук **Р.К. Шихкеримов**; кандидат медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России **И.Ю. Ковалева**

Лечение пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19/ Методические рекомендации. – М., 2020.- 20 с.

Методические рекомендации адресованы врачам – терапевтам, неврологам, анестезиологам-реаниматологам, инфекционистам и др., работающим с пациентами с COVID-19.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные в методических рекомендациях данные.

СОДЕРЖАНИЕ.

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОЦЕНКА РИСКА.....	4
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 И ИХ ПРЕОДОЛЕНИЕ.....	5
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19.....	6
А. Общие рекомендации при лечении на дому и в стационаре (при возможности сохранения приема таблетированных форм ПЭП).....	6
Учет межлекарственных взаимодействий.....	6
Клинические ситуации.....	12
Б. Необходимость госпитализации.....	14
В. Перевод пациентов на внутривенные формы ПЭП (при необходимости).....	15
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	17
ЛИТЕРАТУРА.....	18

ВВЕДЕНИЕ.

В настоящее время число больных, инфицированных новым коронавирусом – SARS-CoV-2 – продолжает увеличиваться. В условиях пандемии, вызванной ранее неизвестным возбудителем, специалистам здравоохранения всего мира необходимо в кратчайшие сроки научиться диагностике, мерам профилактики, а также лечению вызываемого этим вирусом заболевания – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), в том числе с учетом возможного наличия у пациентов коморбидной патологии.

Считается, что до 80% пациентов может вообще не испытывать симптомов или переносить данное заболевание в легкой форме, однако, при этом передавать вирус окружающим (<https://www.theabn.org/news/495261/ABN-Guidance-on-COVID-19-for-people-with-neurological-conditions.htm>). В случае более тяжелого течения болезни наиболее опасным является развитие у пациента двухсторонней пневмонии, при этом у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (временные методические рекомендации). Однако, согласно недавно полученным данным (Мао L. et al., 2020), у трети пациентов с COVID-19 могут развиваться неврологические симптомы, в том числе головная боль, нарушение уровня сознания и парестезии, в особенности при тяжелом течении заболевания. По мере накопления числа наблюдений становится понятно, что в ряде случаев вирус может оказывать повреждающее действие на нервную систему, вызывая отек головного мозга и нейрональную дегенерацию (Ху Z. et al., 2020), а также развитие вирусного энцефалита (Хiang P. et al., 2020). Обсуждаются различные механизмы такого воздействия, от непосредственного токсического эффекта возбудителя до аутоиммунного и др. (Wu Y. et al., 2020), однако, для практического врача важен сам факт возможного повреждения нервной системы у больных COVID-19, а значит, и вероятности ухудшения симптомов неврологических заболеваний.

ОЦЕНКА РИСКА.

Как известно, распространенность эпилепсии в пожилом возрасте возрастает. С учетом этого, а также принимая во внимание высокую коморбидность эпилепсии и инсультов, а также артериальной гипертензии, болезней сердца, сахарного диабета и других хронических соматических заболеваний (Гехт А.Б. и соавт., 2017), необходимость постоянного приема противоэпилептических препаратов, пациенты с эпилепсией относят к группе риска по вероятности развития тяжелого течения COVID-19. К дополнительным факторам, ухудшающим прогноз, можно отнести наличие у пациентов с эпилепсией слабости дыхательных мышц, нарушений дыхания (например, у малоподвижных больных,

а также при наличии кифосколиоза); особой чувствительности к повышению температуры (например, синдром Драве, <https://www.dravet.org.uk/news/coronavirus-advice>); необходимости применения иммуносупрессивной терапии (например, энцефалит Расмуссена). (<https://www.theabn.org/news/495261/ABN-Guidance-on-COVID-19-for-people-with-neurological-conditions.htm>).

Данные методические рекомендации предназначены для ведения взрослых пациентов с эпилепсией.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 И ИХ ПРЕОДОЛЕНИЕ.

Пациентам с эпилепсией необходимо:

- *требуется следовать разработанным общим правилам профилактики COVID-19, в том числе соблюдать правила респираторной гигиены;*
- *максимально исключить факторы провокации приступов – депривацию сна, прием алкоголя, длительное пребывание за компьютером и др.*
- *продолжить регулярный прием противоэпилептических препаратов (ПЭП)*

Согласно мировым данным и нашим собственным наблюдениям, для пациентов с эпилепсией характерна высокая распространенность депрессии, аффективно-тревожных и иных расстройств (Guekht A., 2017, Ридер Ф.К. и соавт., 2016). В условиях ограничения круга общения, нарушения привычного для пациента распорядка дня, трудностей с доступностью своевременной амбулаторной помощи со стороны лечащего невролога-эпилептолога, в особенности при нахождении в режиме самоизоляции, возможно увеличение уровня тревоги, снижение уровня настроения, что, в свою очередь, может привести к нарушению комплаентности. В связи с этим в свободное время пациентам с эпилепсией желательно отдавать предпочтение образовательным, развлекательным электронным ресурсам, теле- и радиопередачам, не фиксироваться на негативной информации, продолжать общаться с родственниками и знакомыми дистанционно, уделяя достаточное время физическим нагрузкам.

В случае заболевания пациента с эпилепсией COVID-19 возможно учащение приступов, как за счет подъема температуры, так и за счет развития интоксикации (в частности, в результате прямого токсического воздействия возбудителя на ЦНС).

Нужно учитывать наличие лекарственных взаимодействий между ПЭП и препаратами, применяемыми для лечения COVID-19, а также необходимость коррекции

противоэпилептической терапии или перевода пациентов с таблетированных ПЭП на иные формы в случае тяжелого течения инфекционного заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19.

А. Общие рекомендации при лечении на дому и в стационаре (при возможности сохранения приема таблетированных форм ПЭП).

Лечение пациента с эпилепсией подразумевает длительный и непрерывный прием ПЭП на регулярной основе. При инфицировании пациента COVID-19 особенно важно продолжить прием привычных для пациента ПЭП в таблетированной форме в тех же дозах, за исключением ситуаций, при которых межлекарственные взаимодействия между ПЭП и препаратами для лечения инфекции либо учащение приступов могут привести к необходимости коррекции терапии. Решение о необходимости изменения терапии ПЭП должно приниматься в каждом случае индивидуально после консультации невролога или невролога-эпилептолога (при наличии такой возможности).

При появлении у больного с эпилепсией повышения температуры, кашля, одышки пациенту с эпилепсией или лицам, ухаживающим за ним, следует принять все доступные меры для получения медицинской помощи в кратчайшие сроки. Инфицированным пациентам с эпилепсией и лицам, ухаживающим за ними, важно знать, что самостоятельная коррекция противоэпилептической терапии в домашних условиях недопустима. При утяжелении или учащении приступов необходимо вызвать бригаду СМП для определения необходимости госпитализации, сообщив диспетчеру в том числе информацию о принимаемых ПЭП (более подробно см. стр.14, пункт Б).

Учет межлекарственных взаимодействий.

В настоящее время специфического лечения COVID-19 не разработано, в разных странах применяются различные препараты, в том числе противовирусные и антибактериальные. На сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/> опубликован постоянно обновляющийся список препаратов, применяющихся при лечении COVID-19 в разных странах. Ниже приведена таблица с данными по состоянию на 09.04.2020 (таблица 1).

Клинически значимые межлекарственные взаимодействия между ПЭП и основными препаратами, применяющимися при лечении пациентов с COVID-19. Данные на 09.04.20

Таблица 1

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

Список сокращений и условных обозначений.

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.

	Препараты не должны назначаться вместе
	Потенциальные межлекарственные взаимодействия могут потребовать коррекции дозировки или тщательного наблюдения
	Потенциальные межлекарственные взаимодействия с большой долей вероятности незначительны, дополнительные меры/мониторинг или коррекция дозы, вероятно, не нужны
	Клинически значимых взаимодействий не ожидается

Как видно из таблицы, карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, руфинамид могут ингибировать действие ряда противовирусных препаратов. **Приложение 6.1 временных методических рекомендаций МЗ РФ (версия 6 от 28.04.2020)** содержит рекомендации о нежелательности совместного применения карбамазепина, фенобарбитала и примидона с препаратом лопинавир+ритонавир и о запрете их приема вместе с хлорохином и гидроксихлорохином. Действие целого ряда ПЭП – клоназепама, этосуксемида, и др. – может усиливаться некоторыми противовирусными средствами, в то время как габапентин, лакосамид, леветирацетам и ряд других не вступают с ними во взаимодействие. В отношении ламотриджина, вальпроатов, топирамата, перампанела, зонисамида получены данные о наличии взаимодействия только с единичными противовирусными препаратами. Считается, что антималярийные препараты могут снижать эффективность ряда ПЭП. Необходимо также помнить о возможном усилении

кардиотоксического и гепатотоксического действия некоторых ПЭП, противовирусных и противомалярийных препаратов при совместном применении. Ведение пациентов с эпилепсией и новой коронавирусной инфекцией проводится совместно с неврологом (эпилептологом).

Таким образом, при необходимости первичного назначения ПЭП у пациентов с COVID-19, либо при необходимости коррекции терапии возможен перевод пациента на иные ПЭП (предпочтительно из группы с минимальными потенциальными межлекарственными взаимодействиями) – см. таблицу 1, после консультации невролога (эпилептолога).

Согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (версия 6 от 28.04.2020), а также временным методическим рекомендациям по лекарственной терапии острых респираторных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (версия 2 от 16.04.20), при лечении новой коронавирусной инфекции рекомендованы к применению (в монотерапии или в комбинации): лопинавир+ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин, толизициумаб, препараты интерферонов. Умифеновир, ремдесивир, фапирапавир находятся на стадии клинических испытаний. Согласно 6 версии клинических рекомендаций, умифеновир может применяться у взрослых пациентов и детей старше 6 лет, однако в настоящее время доказательства его эффективности и безопасности нет.

Клинически значимые межлекарственные взаимодействия между основными ПЭП и основными препаратами, применяющимися при лечении пациентов с COVID-19 в РФ (согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ, версия 6 от 28.04.2020, а также временным методическим рекомендациям по лекарственной терапии острых респираторных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19, версия 2 от 16.04.20)

Таблица 2

	LPV/r ♡	CLQ ♡	HCLQ ♡	TCZ	IFN-β
Карбамазепин	↓↑	↓	↓	↓	↔
Клоназепам	↑	↔	↔	↔	↔
Эсикарбазепин	↓	↓	↓	↔	↔
Этосуксемид	↑	↔	↔	↔	↔

Габапентин	↔	↔	↔	↔	↔
Лакосамид	↔	↔	↔	↔	↔
Ламотриджин	↓ 50%	↔	↔	↔	↔
Леветирацетам	↔	↔	↔	↔	↔
Окскарбазепин	↓	↓	↓	↔	↔
Перампанел	↑	↔	↔	↔	↔
Фенобарбитал (фенобарбитон)	↓	↓	↓	↓	↔
Фенитоин	↓	↓	↓	↓	↔
Прегабалин	↔	↔	↔	↔	↔
Примидон	↓↓	↓	↓	↓	↔
Ретигабин	↔	↔	↔	↔	↔
Руфинамид	↓	↓	↓	↔	↔
Сультиам	↑	↔	↔	↔	↔
Тиагабин	↑	↔	↔	↔	↔
Топирамат	↔	↔	↔	↔	↔
Вальпроевая кислота	↑ 38%*	↔	↔	↔	↔
Вигабатрин	↔	↔	↔	↔	↔
Зонисамид	↔	↔	↔	↔	↔

Список сокращений и условных обозначений см. таблицу 1

Согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ (версия 6 от 28.04.2020), а также временным методическим рекомендациям по лекарственной терапии острых респираторных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (версия 2 от 16.04.20), при осложненных формах инфекции COVID-19 используются различные антибиотики, в том числе в комбинации, которые могут провоцировать развитие приступов и вступать в межлекарственные взаимодействия с ПЭП:

1. **амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам**: согласно инструкции, препараты могут ухудшать течение эпилепсии, однако взаимодействия с ПЭП не описаны (https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3352.htm; https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3878.htm, Sutter R.et al., 2015, Carnovale C. et al., 2019);
2. **β-лактамы 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 (Sutter R.et al., 2015, Carnovale C. et al., 2019);
3. **респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)**: могут ухудшать течение эпилепсии, однако терапевтически значимых взаимодействий с ПЭП не описано (Sutter R.et al., 2015, Carnovale C. et al., 2019);
4. **цефалоспорины 3,4,5 генерации**: в ряде случаев могут ухудшать течение эпилепсии, в особенности у пациентов с почечной недостаточностью; взаимодействия с ПЭП не описано (Sutter R.et al., 2015, Carnovale C. et al., 2019);
5. **ванкомицин (из группы трициклических гликопептидов)**: не описано ухудшения течения эпилепсии и взаимодействия с ПЭП на фоне лечения (https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_272.htm);
6. **линезолид (оксанолидиноны)**: не описано ухудшения течения эпилепсии и взаимодействия с ПЭП на фоне лечения (https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3005.htm);
7. **макролиды (азитромицин, кларитромицин)**: разрешены к применению у пациентов с эпилепсией. Как известно, макролиды угнетают цитохром Р-450 в печени, что приводит к повышению концентрации целого ряда ПЭП, в том числе **карбамазепина и вальпроевой кислоты**, что говорит о возможности развития токсического эффекта ПЭП и необходимости мониторинга содержания ПЭП в крови во время терапии этой группой антибиотиков. Есть данные об увеличении токсического эффекта **окскарбазепина** на фоне применения макролидов. Тем не менее, азитромицин по сравнению с другими макролидами является наиболее слабым ингибитором цитохрома Р-450, поэтому его применение можно считать

достаточно безопасным, в особенности с учетом отсутствия проэпилептического эффекта (Асецкая И.Л., 2003, Sutter R. et al., 2015, Carnovale C. et al., 2019).

Таким образом, из вышеперечисленных антибиотиков наиболее опасными с точки зрения провокации приступов являются **амоксциллин/клавулановая кислота, респираторные фторхинолоны и цефалоспорины**. Наибольшее количество данных относительно лекарственных взаимодействий накоплено по карбамазепину и вальпроевой кислоте, однако важно отметить, что имеется ограниченное число исследований межлекарственных взаимодействий между антибиотиками и ПЭП, в особенности новыми, поэтому на практике надо обращать внимание на:

- учащение приступов (возможное снижение концентрации ПЭП),
- появление токсических эффектов – головокружения, сонливости, сыпи, увеличения ферментов печени, ЭКГ и др. (возможное повышение концентрации ПЭП).

Особого внимания требуют пациенты с наличием симптомов почечной недостаточности, сердечной патологии, а также больные пожилого возраста.

Таким образом, назначение антибактериальных препаратов пациентам с эпилепсией в сочетании с ПЭП может приводить к различным, зачастую непредсказуемым ситуациям, поэтому должно согласовываться с неврологом (эпилептологом), в том числе по телефону (см. стр. 18), в ряде случаев необходим мониторинг ПЭП в крови.

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

Клинические ситуации.

Наиболее часто назначаемыми ПЭП в РФ являются карбамазепин, вальпроевая кислота, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, барбитураты.

1. Прием ПЭП, способных снизить эффективность препаратов для лечения COVID-19 (карбамазепин, эликарбазепин, окскарбазепин, фенитоин, барбитураты, руфинамид):

- при приеме пациентом **карбамазепина, фенитоина, барбитуратов** **нельзя** назначать хлорохин и гидроксихлорохин;
- **нежелательно** назначать лопинавир/ритонавир;

- при применении лопинавира/ритонавира возможно повышение концентрации **карбамазепина** – необходимо обращать внимание на развитие возможных побочных эффектов (головокружения, сонливости, двоения, гипонатриемии, нарушения внутрисердечной проводимости, повышения печеночных ферментов и др.), желателен мониторинг концентрации карбамазепина в крови;
- тоцилизумаб может снижать эффективность **карбамазепина, фенитоина, фенobarбитала и примидона** – может потребоваться повышение дозы ПЭП либо добавление к терапии иных ПЭП;
- при невозможности сохранения приема вышеуказанных ПЭП (учащение приступов, необходимость применения хлорохина, развитие побочных эффектов) возможен перевод пациента на иные ПЭП (предпочтительно из группы с минимальными потенциальными межлекарственными взаимодействиями) – см. таблицу 2, после консультации невролога (эпилептолога).

2. Прием ламотриджина:

- при совместном применении с **лопинавиром/ритонавиром** возможно снижение эффективности ламотриджина, может потребоваться увеличение дозы ПЭП; желателен мониторинг концентрации ламотриджина в крови.

3. Прием вальпроевой кислоты:

- возможно потенциальное усиление эффекта **лопинавира/ритонавира**;
- есть единичные сообщения о снижении уровня вальпроевой кислоты при совместном применении с **лопинавиром/ритонавиром**, может потребоваться увеличение дозы ПЭП; желателен мониторинг концентрации вальпроевой кислоты в крови.

4. Прием леветирацетама, топирамата, лакосамида, зонисамида, прегабалина, габапентина, ретигабина, вигабатрина:

- не описаны межлекарственные взаимодействия с применяемыми в РФ препаратами для лечения COVID-19, в случае отсутствия учащения приступов коррекция доз не требуется.

5. Прием лакосамида и эсликарбазепина:

- при совместном применении *с лопинавиром/ритонавиром, хлорохином и гидроксихлорохином* возможно развитие кардиотоксического эффекта.
- 6. Прием ПЭП, концентрация которых может возрасти при совместном применении с препаратами для лечения COVID-19 (клоназепам, перампанел, этосуксемид, сультам, тиагабин):**
- при совместном применении *с лопинавиром/ритонавиром* возможно развитие токсического эффекта ПЭП.

Б. Необходимость госпитализации (алгоритм для госпитализации пациента с эпилепсией для врача СМП):

Пациент с эпилепсией при развитии эпилептического приступа по возможности должен продолжить лечение амбулаторно. Пациенту необходимо рекомендовать обратиться к неврологу (эпилептологу) по месту жительства (при отсутствии показаний для госпитализации, обусловленных инфицированием). Те же рекомендации применимы в случае развития **первого приступа**, как спровоцированного, так и неспровоцированного.

Госпитализация пациента с эпилепсией и COVID-19 может потребоваться:

- при ухудшении общего состояния в связи с инфекцией (в соответствии с общими рекомендациями при инфицировании COVID-19 – при подъеме температуры свыше 38,5⁰С, появлении боли в груди, кашля, одышки и др.).
- при утяжелении или учащении приступов (в этом случае пациенту или лицу, ухаживающему за ним, необходимо вызвать бригаду СМП для определения необходимости госпитализации);

В случае развития серии приступов или статуса пациент госпитализируется в реанимационное отделение многопрофильного стационара, имеющего неврологическую службу, выбор стационара осуществляется в соответствии с наличием или отсутствием данных за инфицирование пациента COVID-19.

При необходимости госпитализации в стационар необходимо:

- получить от пациента или лица, ухаживающего за ним, полную информацию о типе эпилепсии, названиях и дозах принимаемых ПЭП, наличия в анамнезе непереносимости либо аггравации приступов на фоне лечения ПЭП (необходимо взять с собой в стационар медицинские документы, связанные с эпилепсией – выписки из стационаров, заключение эпилептолога, данные исследований и др.);

Пациентам с эпилепсией при заражении COVID-19 необходимо продолжить прием ранее принимаемых ПЭП в таблетированной форме, в том числе в условиях стационара.

Перевод на внутривенные формы осуществляется при невозможности приема таблеток (при нарушении глотания, необходимости перевода пациента на ИВЛ и др.).

В. Перевод пациентов на внутривенные формы ПЭП (при необходимости).

В РФ зарегистрированы следующие антиконвульсанты, имеющие форму для внутривенного введения:

1. Препараты вальпроевой кислоты.

При переходе с приема внутрь на в/в введение вальпроатов дозы не изменяют, первое в/в введение рекомендуется через 4-6 либо 12 ч после последнего приема внутрь (в зависимости от лекарственной формы). При в/в медленном введении рекомендованная суточная доза вальпроевой кислоты составляет 5–10 мг/кг. При в/в инфузионном введении рекомендованная доза вальпроевой кислоты составляет 0,5–1 мг/кг/ч. При необходимости быстрого достижения и поддержания высокой концентрации в плазме рекомендуется следующий подход: в/в введение 15 мг/кг за 5 мин, через 30 мин начать инфузию со скоростью 1 мг/кг/ч при постоянном мониторинговании концентрации до достижения уровня в плазме около 75 мкг/мл. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 2500 мг. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и пожилых больных, 25 мг/кг — у подростков, 30 мг/кг — у детей. Более подробно об особенностях введения внутривенных форм вальпроатов можно ознакомиться в инструкциях (https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1803.htm, https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1186.htm).

Введение раствора для инъекций следует заменять приемом препарата внутрь, как только состояние больного это позволит. Первый прием внутрь рекомендуется также через 12 ч после последней инъекции.

2. Леветирацетам.

В случае использования леветирацетама в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, с учетом биоэквивалентности таблетированной и инфузионной форм, доза и кратность приема может не меняться (Ramael S. wt al., 2006, Baulac M. et al., 2007, Карлов В.А. и соавт., 2014).

Препарат вводится в/в капельно, в виде инфузии, в течение 15 мин. Один флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 500 мг леветирацетама

(100 мг/мл). Суточную дозу делят на два введения в одинаковой дозе. Перед применением концентрат необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл. В качестве растворителей могут использоваться: 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций; раствор Рингера лактатный для инъекций; 5% раствор декстрозы для инъекций. Раствор сохраняет химическую стабильность при температуре 15–25°C в течение 24 ч в пакетах из ПВХ. Однако с точки зрения микробиологической чистоты препарат необходимо использовать непосредственно после разведения.

Инструкция по дозированию раствора

Разовая доза, мг	Объем препарата	Объем растворителя, мл	Время вливания, мин	Частота введения, раз в сутки	Суточная доза, мг/сут
250	2,5 мл (половина ампулы 5 мл)	100	15	2	500
500	5 мл (1 ампула по 5 мл)	100	15	2	1000
1000	10 мл (2 ампулы по 5 мл)	100	15	2	2000
1500	15 мл (3 ампулы по 5 мл)	100	15	2	3000

Переход от внутривенного применения к пероральному может быть осуществлен с сохранением дозы и кратности введения (https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_25873.htm).

3. Лакосамид.

Применение лакосамида в виде раствора для инфузий показано в качестве дополнительной терапии только фокальных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше, поэтому, в отличие от предыдущих двух ПЭП, имеет ограниченную область применения. Считается, что, с учетом биоэквивалентности таблетированной и инфузионной форм, доза и кратность приема также может не меняться (Thomas D. et al., 2006, Карлов В.А. и соавт., 2014). Лакосамид (флаконы по 20 мл, 10 мг/мл) вводится внутривенно в течение 15—60 мин 2 раза в день без дополнительного разведения. При необходимости ускорения терапевтического эффекта лечение лакосамидом начинается с однократного внутривенного введения дозы 200 мг, с последующим назначением спустя 12 ч дозировок по 100 мг 2 раза в сутки (200 мг в сутки) (Fountain N.B. et al., 2013, Карлов В.А. и соавт., 2014). Переход от внутривенного применения к пероральному может быть

осуществлен с сохранением дозы и кратности введения.
(https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5524.htm).

При выборе препарата для внутривенного введения необходимо также помнить о возможных межлекарственных взаимодействиях между ПЭП и препаратами, применяемыми для лечения COVID-19.

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

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

После перевода пациента с ИВЛ на самостоятельное дыхание при хорошей переносимости внутривенной формы ПЭП и отсутствия учащения либо утяжеления приступов пациент продолжает прием таблетированной формы этого же препарата. Необходимость дальнейшей коррекции дозы ПЭП, возврата к ранее принимаемым пациентом препаратам решается в индивидуальном порядке после консультации невролога (эпилептолога).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В настоящее время Международная Лига по борьбе с эпилепсией создала международную рабочую группу ILAE COVID Task Force, в работе которой принимают участие ведущие эпилептологи мира. Эпилепсия, как хроническое заболевание, предполагающее длительный непрерывный прием ПЭП, является дополнительным отягчающим фактором при заражении COVID-19 и требует особого внимания к проведению противовирусной, антибактериальной и симптоматической терапии. Пациентам с эпилепсией во время пандемии COVID-19 нужно прежде всего помнить о регулярном, непрерывном приеме ПЭП, необходимости соблюдения режима дня, исключения провоцирующих приступы факторов. При лечении инфицированных COVID-19 пациентов с эпилепсией важно учитывать межлекарственные взаимодействия, продолжать непрерывный прием ПЭП в таблетированной форме, при необходимости временно переводить пациентов на внутривенные ПЭП с максимально быстрым возвратом к приему таблеток. Коррекция терапии ПЭП должна проводиться после консультации с неврологом (эпилептологом).

Информация для пациентов и врачей об особенностях течения и терапии эпилепсии доступна на сайте Международной Лиги по борьбе с эпилепсией

(www.ilae.org), иных сайтах, перечисленных в данных методических рекомендациях, и постоянно обновляется.

В ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ создана система телефонных консультаций для врачей системы ДЗМ, работающих с взрослыми больными, инфицированными COVID-19, у которых развились эпилептические приступы. Телефонная линия работает без выходных на протяжении всего периода повышенной готовности в связи с пандемией COVID-19. Квалифицированные специалисты, неврологи-эпилептологи, кандидаты медицинских наук готовы ответить на вопросы врачей по телефону:

8-926-587-15-46

предпочтительно с 8.00 до 21.00

ЛИТЕРАТУРА.

1. <https://www.theabn.org/news/495261/ABN-Guidance-on-COVID-19-for-people-with-neurological-conditions.htm>
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 6 (28.04.20) МЗ РФ.
3. Временные методические рекомендации по лекарственной терапии острых респираторных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (версия 2 от 16.04.20) МЗ РФ.
4. Mao L., Wang M.D., Chen S.H., He Q.W., Chang J., Hong C.D., et al., 2020. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. MedRxiv 2020.02.22.20026500.
5. Xu Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., et al., 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print, 2020 Feb 18]. Lancet Respir Med.
6. Xiang P., Xu X.M., Gao L.L., Wang H.Z., Xiong H.F., Li R.H., et al., 2020. First Case of 2019 Novel Coronavirus Disease with Encephalitis. ChinaXiv T202003.00015.
7. 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), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
8. 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 редакцией Е.И.Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю.Мартынова. М.: Буки-Веди, 2017, 93-102.
9. <https://www.dravet.org.uk/news/coronavirus-advice>.
 10. Guekht A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments. *Curr Pharm Des.* 2017;23(37):5702-5726.
 11. 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.
 12. <https://www.covid19-druginteractions.org>.
 13. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 2015 Oct 13;85(15):1332-41.
 14. 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 Jul;58(7):875-886.
 15. Асецкая И.Л. "Взаимодействие антибиотиков с препаратами других лекарственных групп" *Практическая пульмонология*, 2003: 4: 20-24.
 16. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3352.htm.
 17. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3878.htm.
 18. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_272.htm.
 19. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3005.htm.
 20. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1803.htm.
 21. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1186.htm.
 22. Ramael S., De Smedt F., Toublanc N. et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clinical Therapeutics* 2006; 28:5: 734—744.
 23. Ramael S., Daoust A., Otoul C. et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006; 47: 7: 1128—1135.

24. Baulac M., Brodie M.J., Elger C.E. et al. Levetiracetam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 3: 589—592.
25. 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.
26. (https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_25873.htm).
27. Thomas D., Nickel B., Cawello W., Hammes W., Horstmann R. Bioequivalence of short-term infusion compared to oral administration of lacosamide 2006 AES San Diego.
28. Fountain N.B. et al. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide intravenous loading dose in lacosamide-naïve patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2013; 01: 54: 1: 58—65.
29. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5524.htm.
30. www.ilae.org