

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Спецвыпуск



**ЭКСАЛИЕФ®: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ  
ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ**

# Лекарственные взаимодействия эсликарбазепина



*Рудакова Ирина Геннадьевна*

*Доктор медицинских наук*

*Профессор неврологии*

*Врач высшей категории*

*Заслуженный работник здравоохранения Московской области*

*Профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского*

В соответствии с официальной инструкцией эсликарбазепина ацетат (ЭСЛА, Эксалиеф®) зарегистрирован для применения в режиме политерапии [1]. Применение противосеипептических препаратов (ПЭП) в режиме политерапии неизбежно связано с проблемой межлекарственных взаимодействий, и эти взаимодействия могут усугубляться при применении сопутствующих препаратов, используемых для лечения коморбидных заболеваний [6]. На сегодняшний день в качестве основного механизма фармакокинетических взаимодействий рассматривается вовлеченность лекарственного препарата в механизмы индукции или ингибирования печеночных ферментов [4]. Поскольку метаболизм ЭСЛА осуществляется в печени, проблема его лекарственных взаимодействий была предметом особого внимания в течение основных и последующих исследований [3].

В целом было показано, что влияние ЭСЛА на фармакокинетику других лекарств различных групп минимально, равно как и влияние других лекарств на фармакокинетику ЭСЛА. Однако такие взаимодействия возможны и должны учитываться в клинической практике.

*Взаимодействие ЭСЛА с другими противосеипептическими препаратами (ПЭП).* В большинстве случаев совместное применение ЭСЛА в комбинированной терапии с другими ПЭП не сопровождается клинически значимыми изменениями фармакокинетики и плазменной концентрации, а также значимыми изменениями клинической эффективности как ЭСЛА, так и совместно применяемых ПЭП. Фармакодинамическое взаимодействие в большей степени связано с совместным применением ЭСЛА с ПЭП, механизм действия которых связан с блокадой натриевых каналов, и проявляется ухудшением эффективности и переносимости лечения [2,5].

Энзим-индуцирующие ПЭП влияют на элиминацию активных метаболитов ЭСЛА (главным образом S-ликарбазепина) незначительно, преимущественно за счет ускорения глюкуронирования и выведения с мочой в форме инактивированных конъюгатов с глюкуроновой кислотой. В присутствии ферментингибирующих лекарственных средств время выведения ЭСЛА может удлиниться до 48-96 ч (у взрослых пациентов).

Возможные фармакокинетические взаимодействия ЭСЛА с другими ПЭП представлены в таблице 1.

Не ожидается взаимодействия ЭСЛА со следующими, совместно применяемыми ПЭП: ацетазоламид, клобазам, клоназепам, этосуксимид, габапентин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, пирацетам, прегабалин, вальпроевая кислота, зонисамид, руфинамид, тиагабин\*, вигабатрин\* (здесь и далее: \* ПЭП, не зарегистрированные в РФ) [5].

Взаимодействия ЭСЛА не обнаружены, но теоретически возможны в связи с воздействием на печеночный метаболизм: с фенобарбиталом, примидоном, фелбаматом\*, метсуксимидом\*, ретигабином\*, стирипентолом\* и сультиамом\* [5].

*Взаимодействие ЭСЛА с препаратами других групп.* Активный метаболит ЭСЛА – эсликарбазепин (ЭСЛ) – является слабым индуктором изоферментов CYP3A4 и UGT. В этой связи в присутствии ЭСЛА может ускоряться метаболизм и элиминация лекарственных препаратов, которые окисляются преимущественно изоферментом CYP3A4, что может потребовать увели-

ПЭП	Результаты взаимодействия	Коррекция нежелательных последствий взаимодействия
КБМ	У здоровых добровольцев одновременное применение эсликарбазепина ацетата в дозе 800 мг один раз в сутки и карбамазепина в дозе 400 мг два раза в сутки привело к снижению действия активного метаболита – эсликарбазепина (в среднем на 32%) вследствие индукции глюкуронирования. Повышается риск НЯ по сравнению с больными, не принимающими КБМ: диплопии (11,4 против 2,4%), головокружения (30 против 11,5%), нарушения координации (6,7 против 2,7%)	Увеличения дозы ЭСЛА, как правило, не требуется. При появлении НЯ – снижение дозы КБМ или его отмена
ФТН	У здоровых добровольцев в комбинации с ЭСЛА 1200 мг/сут. однократно отмечено снижение ПК ЭСЛ на 31-33% вследствие индукции глюкуронирования и одновременное усиление воздействия ФТН на 31-35% за счет индукции CYP2C19	Может потребоваться увеличение дозы ЭСЛА и уменьшение дозы ФТН
ТПМ	У здоровых добровольцев в комбинации с ЭСЛА 1200 мг/сут. однократно отмечено снижение эффективности ТПМ на 18%, вызванное уменьшением его биодоступности	Коррекция дозы ТПМ, как правило, не нужна, однако индивидуально может потребоваться
ЛТЖ	У здоровых добровольцев в комбинации с ЭСЛА 1200 мг/сут. однократно отмечено снижение биодоступности ЛТЖ на 15% за счет ускорения глюкуронирования	Коррекция дозы ЛТЖ, как правило, не нужна, однако индивидуально может потребоваться
ОКС	Возможно развитие НЯ вследствие чрезмерного воздействия активных метаболитов	Комбинация противопоказана

**Таблица 1.** Взаимодействие эсликарбазепина ацетата (ЭСЛА) с другими противоэпилептическими средствами (ПЭП). Возможности коррекции [3,5].

*Примечание.* НЯ – нежелательные явления, ПК – плазменная концентрация, КБМ – карбамазепин, ФТН – фенитоин, ТПМ – топирамат, ЛТЖ – ламотриджин, ОКС – окскарбазепин.

Механизм воздействия. Способы коррекции	Совместно применяемые препараты	
	Группа	Препарат
Ингибирование CYP2C19 Возможное дозозависимое замедление элиминации при совместном применении с ЭСЛА. Может потребоваться снижение доз перечисленных лекарств	Антидепрессанты различных групп	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, циталопрам, моклобемид
	Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, панторазол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол
	НПВП	Диклофенак, индометацин
	Антикоагулянты	Варфарин (ослабление эффективности на 23%)*, гликлазид, клопидогрел
	Бета-блокаторы	Пропранолол
	Гормоны	Прогестерон
	Цитостатики	Циклофосфамид
	Средства лечения ВИЧ	Нелфинавир
	Противоопухолевые	Тенипозид
	Центр. миорелаксанты	Каризопродол
Слабая индукция CYP3A4. Может ускоряться метаболизм и элиминация при совместном применении с ЭСЛА. Иногда может потребоваться увеличение доз перечисленных лекарств. При применении контрацептивных средств использовать дополнительные способы контрацепции*. При применении статинов – контроль уровня холестерина*. При применении варфарина – мониторинг МНО*.	Противогрибковые	Вориконазол
	Средства для химиотерапии	Анастрозол, циклофосфамид, доцетаксел, эрлотиниб, тирфостин, этопозид, ифосфамид, паклитаксел, тамоксифен, тенипозид, винбластин, виндезин, гефитиниб
	Иммунодепрессанты	Циклоспорин, сиролимус, такролимус
	Противогрибковые средства	Клотримазол, кетоконазол, итраконазол
	Макролиды	Кларитромицин, эритромицин
	Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин
	Антипсихотики	Арипипразол, галоперидол, зипрасидон, рисперидон
	Статины	Аторвастатин, ловастатин, симвастатин (ослабление эффективности на 50%)*, розувастатин (ослабление эффективности на 36-39%)*
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин, верапамил, дилтиазем, нифедипин, фелодипин	
Половые гормоны, пероральные контрацептивы	Левоноргестрел и этинилэстрадиол (ослабление системного действия в среднем на 37% и 42%)* мифепристон, тестостерон, эстрадиол, финастерид	

**Таблица 2.** Потенциально возможные лекарственные взаимодействия эсликарбазепина ацетата (ЭСЛА) с препаратами различных групп.

*Примечание.* НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; \* на основании данных клинических исследований [1].

чения их доз при совместном применении с ЭСЛА. Также ЭСЛА *in vivo* может усиливать метаболизм лекарственных препаратов, которые вступают в реакцию конъюгации с участием UGT [5].

ЭСЛА ингибирует изофермент CYP2C19, что обуславливает потенциальную возможность дозозависимого взаимодействия с ним препаратов, которые метаболизируются, главным образом, при участии изофермента CYP2C19.

Потенциально возможные лекарственные взаимодействия ЭСЛА с препаратами различных групп, обусловленные влиянием на активность печеночных ферментов, представлены в таблице 2. Следует отметить, что представленные данные в основном базируются на теоретических умозаключениях, основанных на современных представлениях о механизмах действия лекарств, и не всегда подкреплены результатами традиционных исследований взаимодействия препаратов. Исключение составляют данные о взаимодействии ЭСЛА с варфарином, пероральными контрацептивами и статинами, полученные на основании проведенных исследований [1].

Следует отметить, что в начале или при отмене лечения ЭСЛА, а также при изменении его дозирова-

ния новая уравновешенная активность ферментов достигается в течение 2-3 недель. Эту задержку следует учитывать, поскольку в определенных клинических ситуациях, индивидуально, может потребоваться коррекция доз совместно применяемых ПЭП и препаратов других групп [1].

## Литература:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эксалиеф®. Регистрационный номер: ЛП-001263.
2. Bialer M., Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia*. 2012; 53: 935-46.
3. Falcao A., Fuseau E., Nunes T., Almedia L., Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics, drug interactions and exposure-response relationships of eslicarbazepine acetate in adult patients with partial-onset seizures: population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis *CNS Drugs*. 2012; 26: 79-91.
4. Johannessen L.C., Patsalos P.N. Methodologies used to identify and characterize interactions among antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012; 5: 281-92.
5. Patsalos P.N. *Antiepileptic drug interactions. A clinical guide*. Second edition. Springer – Verlag London, 2013; 437p.
6. Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 473-81.3.