

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.84-88

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги

Карлов В. А.¹, Бурд С. Г.^{2,3}, Лебедева А. В.^{2,4},
Миронов М. Б.³, Рублева Ю. В.³

¹ Кафедра нервных болезней лечебного факультета МГСМУ им. А. И. Евдокимова

² Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

³ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

⁴ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы

Для контактов: Бурд Сергей Георгиевич, e-mail: burds@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены рекомендации Российской противоэпилептической Лиги по тактике и лечению эпилепсии в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, COVID19, противоэпилептические препараты, ПЭП, коронавирусная инфекция.

Статья поступила: 08.04.2020 г.; Принята к печати: 08.04.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют, что работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Для цитирования

Карлов В. А., Бурд С. Г., Лебедева А. В., Миронов М. Б., Рублева Ю. В. Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1): 84-88. DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.84-88.

Сведения об авторах:

Карлов Владимир Алексеевич – Президент Российской Противоэпилептической Лиги, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГСМУ им. А. И. Евдокимова (г. Москва). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова 1; руководитель отдела пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, ул. Островитянова д. 1 стр. 10, Москва, 117997, д. 1, Москва, Россия, 117997. Tel.: +7(901)5481785. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>. E-mail: burds@yandex.ru.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова 1, зав. ОМО по неврологии НИИ ОЗММ, (г. Москва). <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>.

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, ул. Островитянова д. 1 стр. 10, Москва, 117997. <https://orcid.org/0000-0003-4844-8042>.

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, ул. Островитянова д. 1 стр. 10, Москва, 117997; заведующая отделением неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий». <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

В конце 2019 года в городе Ухань (Китайская Народная Республика) впервые зарегистрирована вирусная инфекция, вызванная новым коронавирусом 2019-nCoV, проявившаяся многочисленными случаями развития неизвестной ранее пневмонии.

В феврале 2020 года ВОЗ переименовала данную инфекцию, предложив термин COVID-19. По классификации международного комитета по таксономии вирусов данному вирусу присвоено название – SARS-CoV-2.

Вирус SARS-CoV-2 – одноцепочечный РНК-содержащий вирус, который относится к семейству Coronaviridae и отнесен ко второй группе патогенности.

В настоящее время во всем мире известно о более, чем 1.200.000 подтвержденных случаев заражения коронавирусной инфекцией COVID-19, включая более шести тысяч пациентов в России. Число погибших от данной инфекции в мире приближается к 70.000 человек. За счет широкого и быстрого распространения вируса SARS-CoV-2 предложено называть ситуацию вокруг данной инфекции пандемией.

Источником заражения является больной человек. Пути передачи – воздушно-пылевой и контактный.

В настоящее время единственным специфическим методом лабораторной диагностики является выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Клинические особенности COVID-19.

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток.

На первый план выходят симптомы острой вирусной инфекции:

- повышение температуры тела (>90%)
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) – в 80% случаев
- одышка (55%)
- миалгии и утомляемость (44%)
- ощущение заложенности в грудной клетке (>20%)

К основным вариантам течения COVID-19 относят: острую респираторную вирусную инфекцию легкого течения, пневмонию без дыхательной недостаточности, пневмонию с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок.

У 25% пациентов заболевание протекает в тяжелой форме, включая около 4% смертельных случаев.

С учетом быстрого и широкого развития пандемии COVID-19, нередко с тяжелым клиническим течением, во всем мире, включая Россию, возникла необходимость уточнения рекомендаций для пациентов с эпилепсией и эпилептологов с учетом особенностей коронавирусной инфекции.

До настоящего времени нет никаких свидетельств прямого влияния COVID-19 на эпилептические приступы или эпилепсию. Тем не менее, пациенты могут испытывать усиление приступов из-за системного воздействия заболевания, межлекарственного взаимодействия противосудорожных препаратов (ПЭП) и препаратов используемых для лечения COVID-19. В связи с введением во многих городах ограничительных мер могут возникнуть перебои с обеспечением ПЭП, снизится доступность к выписке препаратов и врачебной помощи, что может привести к стрессу пациента, нарушению комплаентности (люди могут самостоятельно снижать дозу ПЭП, чтобы продлить возможность приема препарата). В связи с этим пациенты с эпилепсией требуют особого внимания и помощи. Также необходима разработка и проведение соответствующих мероприятий, направленных на профилактику ухудшения в состоянии больных.

Одной из важнейших задач Российской противоэпилептической Лиги (РПЛ) в условиях пандемии COVID-19 является методологическая работа, направленная на повышение знаний врачей, чья работа напрямую связана с оказанием помощи пациентам с COVID-19 и эпилепсией.

При лечении пациентов с сочетанной патологией необходимо использовать рекомендации Всемирной противоэпилептической Лиги (ILAE), о рисках межлекарственного взаимодействия ПЭП и препаратов применяемый для лечения COVID-19 (табл. 1). В ряде случаев совместное применение ПЭП и препаратов противовирусного и антибактериального назначения возможно появление и усугубление таких нежелательных явлений как кардиотоксичность и гепатотоксичность, а ряде случаев, при применении препаратов бензодиазепинового ряда, появление или усугубление уже имеющихся дыхательных нарушений.

Анализируя табл. 1 можно говорить, что основное межлекарственное взаимодействие можно ожидать между препаратами, метаболизм которых в первую очередь связан с системой цитохрома 450. Фермент индуцирующие противоэпилептические препараты, такие как карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал (необходимо помнить, что в ряде случаев в условиях реанимационных отделений используются барбитураты в качестве наркоза), могут индуцировать многие препараты для лечения COVID-19, и в свою очередь данные препараты могут усиливать элиминацию ПЭП, что может провоцировать учащение и/или возобновление приступов. (5)

Особую важность приобретает тот факт, что один из наиболее часто назначаемых противоэпилептиче-

Таблица 1. Клинически значимое межлекарственное взаимодействие между ПЭП и лекарственными средствами, используемыми при лечении COVID-19.

Drugs reported (recently updated): ANK, amikacin; ATV, atazanavir; AZT, azidothymidine; CLQ, chloroquine; DRV/r, darunavir/cobicistat; EMP, emtricitabine; FAVI, favipiravir; HCLQ, hydroxychloroquine; IFN-β-1a, interferon β-1a; LPV/r, lopinavir/r; NTA, nintedanib; RBV, ribavirin; RDV, remdesivir; GS-5734, GS-5734; OSV, oseltamivir; SAR, sarsolan; TCZ, tocilizumab.

	ANK	ATV	AZT	CLQ	DRV/r	EMP	FAVI	HCLQ	IFN-β-1a	LPV/r	NTA	RBV	RDV	OSV	SAR	TCZ
Brivarnacetam	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Carbamazepine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Cannabidiol	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Cocaine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Clozapine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Clobazam	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Diazepam	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Elicarbazepine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Ethosuximide	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Felbamate	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Gabapentin	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Ketamine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Lacosamide	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Lamotrigine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Levetiracetam	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Lorazepam	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Midazolam	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Oxcarbazepine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Perampanel	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Phenytoin	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Phenobarbital	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Progabalin	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Primidone	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Propofol	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Religabalin	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Rufinamide	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Sulthiamine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Tiagabine	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Thiopental	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Topiramate	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Valproic acid	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Vigabatrin	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
Zonisamide	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕

*Should not be administered without baseline drug plasma or cerebrospinal fluid (CSF) concentrations.

Совместное применение препаратов не рекомендовано
Потенциальные взаимодействия лекарственных препаратов может потребовать изменения/коррекции дозы
Потенциальные взаимодействия препаратов незначительны. Дополнительный мониторинг и коррекция дозировок не требуется
Не ожидается клинически значимых взаимодействий препаратов

↑ – потенциально усиливает эффект ПЭП

↓ – потенциально уменьшает эффект ПЭП

↗ – потенциально усиливает эффект препарата для лечения COVID

↘ – потенциально уменьшает эффект препарата для лечения COVID

♥ – не оказывают влияния друг на друга – один или оба препарата приводят к удлинению QT и/или PQ

ских препаратов, карбамазепин в сочетании с противовирусными препаратами, используемыми для лечения COVID-19, снижает их эффективность, тем самым может утяжелять состояние пациента, и снижать эффективность терапии.

При возобновлении/учащении приступов у пациентов с COVID-19 и эпилепсией в ряде случаев требуется увеличение дозы ПЭП или добавление дополнительного препарата, в случае если базовый препарат – индуктор ферментов печени, для чего целесообразно использовать (для быстрого достижения эффекта) инъекционные препараты (леветирацетам, а при фокальных приступах лакосамид).

CLQ – хлорохин, HCLQ – гидроксихлорохин, IFN-β-1a – интерферон β-1a, LPV/r – лопинавир/ритонавир, CLQ – хлорохин, HCLQ – гидроксихлорохин, TCZ – тоцилизумаб (разрешенные к применению для терапии COVID-19 в РФ препараты из таблицы 1).

На основании предложенных рекомендаций Международной противосудорожной Лиги и вре-

менных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID 19 от 27.03.2020 Министерства здравоохранения РФ, нами составлена таблица (Табл. 2) рисков межлекарственных взаимодействий наиболее назначаемых в РФ ПЭП и препаратов рекомендованных для лечения COVID 19, согласно приложению №2 «Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых» (4):

Препарат (МНН)

Лопинавир+

Ритонавир

Хлорохин

Гидроксихлорохин

Тоцилизумаб

Рекомбинантный

интерферон бета-1b

Рекомбинантный

интерферон альфа

Таблица 2. Риски межлекарственных взаимодействий наиболее назначаемых ПЭП и препаратов, рекомендованных для лечения COVID 19.

Препарат (МНН) / ПЭП	Карбамазепин	Вальпроевая кислота	Левитирацетам	Ламотриджин	Топирамат
Лопинавир+Ритонавир	++	++	+	+	0
Хлорохин	++	++	?, скорее 0	?, скорее 0	?, скорее 0
Гидроксихлорохин	+	+	+	+	+
Тоцилизумаб	++	++	+	+	+
Рекомбинантный интерферон бета-1b	++	++	+	+	+
Рекомбинантный интерферон альфа	+	+	?, скорее 0	?, скорее 0	?, скорее 0

++ – сильное взаимодействие

+ – слабое взаимодействие

0 – не доказано, или отсутствует взаимодействие

Для многих препаратов, рекомендованных для лечения COVID 19, существуют отдельные рекомендации по взаимодействию с ПЭП, а также противопоказаний к назначению при эпилепсии, в связи с риском появления приступов. Так, комбинация лопинавир + ритонавир метаболизируется под действием изоферментов CYP3A. Одновременное применение комбинации лопинавир + ритонавир и ЛС, которые ингибируют изоферменты CYP3A, может увеличить плазменные концентрации лопинавира (в составе комбинации лопинавир + ритонавир), что в первую очередь повышает взаимодействие с вальпроевой кислотой. Одновременное применение комбинации лопинавир + ритонавир и ЛС, индуцирующих изоферменты CYP3A, может уменьшить плазменные концентрации лопинавира (в составе комбинации лопинавир + ритонавир) и снизить его терапевтический эффект, такое взаимодействие может возникнуть при применении с карбамазепином и другими индукторами ферментов печени. При одновременном применении хлорохина и вальпроевой кислоты существует риск провоцирования судорожных припадков, а также хлорохин снижает противосудорожный эффект карбамазепина. В начале или при завершении курса терапии тоцилизумабом следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими ЛС, которые метаболизируются посредством изоферментов CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9. Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов, возможно, потребуются увеличение их дозы. Рекомбинантный интерферон бета, имеет противопоказания по эпилепсии, так же как и рекомбинантный интерферон альфа – эпилептические проявления и другие патологии ЦНС (5).

Риски возобновления приступов могут быть связаны с повышением температуры, особенно у детей младшего возраста и пожилых пациентов. Гипертермия, вызванная COVID19, может усилить или спровоцировать фебрильные приступы, как и любое лихорадочное заболевание. У взрослых пациентов могут возникнуть приступы, но это не будет симптомом COVID-19. При тяжелом течении COVID-19 может про-

изойти структурное повреждение головного мозга, как и при любой вирусной инфекции, что может стать причиной появления эпилептических приступов у человека без эпилепсии.

У пациентов с эпилепсией может быть учащение приступов, в период инфицирования COVID-19 из-за ряда факторов. Основными известными факторами риска, связанными с COVID19, являются: возраст, респираторные заболевания и другие хронические заболевания, не связанные с эпилепсией. Люди с эпилепсией должны придерживаться общих рекомендаций по профилактике коронавирусной инфекции для снижения риска заражения COVID-19.

При консультировании пациентов с эпилепсией в период пандемии медицинские работники должны объяснять общие принципы стратегии защиты и профилактики заражения COVID-19 в качестве снижения рисков учащения или возобновления приступов. Рекомендовать важность соблюдения режима лечения, продумывания своевременного механизма обеспечения необходимыми медикаментами. Необходимо обратить внимание как врача, так и пациента на важность контроля количества препарата, имеющегося в наличии. В условиях необходимой самоизоляции врач должен обеспечить пациента препаратом в объеме не менее 3-х месячного запаса, выписка рецепта с возможностью обеспечения препаратом на несколько месяцев. Пациенту следует объяснить возможные варианты доставки ПЭП на дом, доступные аптеки. Данные меры позволят минимизировать контакты и риски заражения COVID-19 с одной стороны и позволит обеспечить пациента ПЭП с другой(1).

В идеале пациент с эпилепсией должен иметь контакт с врачом, не выходя из дома, с помощью телемедицины или иных вариантов дистанционной помощи, обмен сообщениями по телефону, электронной медицинской карты и других вариантов удаленного доступа.

Существуют вопросы, которые пациенты могут задать медицинскому работнику (не специалисту в области эпилепсии), связанные с повышенным риском развития COVID-19 у больных с эпилепсией.

На сегодняшний день нет никаких доказательств того, что люди, страдающие эпилепсией, имеют ослабленную иммунную систему. Их не следует рассматривать как «иммунокомпрометированных» и имеющих «иммунодефицит» из-за приступов т.е. мы можем говорить, что эпилепсия не увеличивает риск заражения COVID-19 и не увеличивает ее тяжесть. Однако, люди с различными формами эпилепсии и факторами риска в отношении эпилепсии независимо от контроля над приступами или другими условиями здоровья могут иметь факторы, влияющие на их иммунную систему, которые повышают риск развития COVID-19. Пациенты могут принимать ПЭП, которые также могут влиять на иммунную систему (например, АКТГ, стероиды, эверолимус, иммунотерапия). Однако большинство ПЭП не влияют на иммунную систему.

У некоторых пациентов, помимо эпилепсии могут быть сопутствующие неврологические и не неврологические заболевания, которые влияют на их иммунитет. Пациенты в таких ситуациях подвергаются большему риску развития более серьезных симптомов вирусного заболевания. Например, пациенты с нарушением глотания имеют высокий риск аспирации, а в условиях заражения COVID-19, подвергаются более высокому риску развития пневмонии, протекающей с осложнениями. Люди с диабетом, проблемами с сердцем или легкими также, по-видимому, подвержены более высокому риску развития тяжелой формы COVID-19.

Происхождение статьи и рецензирование

Рукопись опубликована в порядке исключения из правил и политик журнала решением главного редактора, учитывающим неотложные потребности в борьбе с эпидемией COVID-19. В частности, не производились рецензирование, редакция и корректура.

ЛИТЕРАТУРА:

1. <https://www.ilae.org/>
2. <https://www.aesnet.org/>
3. <https://www.epilepsy.com/>
4. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID 19 от 27.03.20 Министерства здравоохранения РФ
5. <https://www.rlsnet.ru/>

Не зависимо от ситуации, для любого человека с эпилепсией, важно иметь дистанционный контакт с лечащим врачом, с возможностью обсуждения индивидуальных рисков и конкретных медицинских мер предосторожности.

Так же, одним из вопросов, стоящих как перед врачом, так и пациентом, это влияние ПЭП на риски заражения коронавирусной инфекцией. Важно понимать, что на сегодняшний день нет никаких доказательств того, что использование ПЭП повышает риск инфицирования коронавирусом. Поэтому, пациенты с эпилепсией должны контролировать самостоятельно, по возможности, прием противоэпилептических препаратов в прописанных дозах. Такие мероприятия, как установление напоминания на телефоне, использование заметок, помощь друзей, родственников в напоминании приема ПЭПов, ведение дневника и т. д., позволят не пропустить прием препаратов и сохранить приверженность лечения и минимизировать риски приступов.

При ухудшении состояния в период инфицирования коронавирусной инфекцией COVID-19 пациент с эпилепсией (и/или его близкие) обязательно должен сообщить бригаде врачей СМП и врачам стационара при госпитализации о своем основном заболевании, типах приступов, информацию о принимаемых ПЭП, а так же предоставить координаты врача-эпилептолога, у которого он наблюдается. Особенно это важно, если приступы учащаются и требуется коррекция противосудорожной терапии (3).

Provenance and peer-review

The manuscript was published as an exception to the journal rules and policies due to editor-in-chief decision taken into account urgent needs for COVID-19 epidemic control. Particularly there is no peer-review, copyediting and proofreading.